

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **37** **ТОМ 18**
2022



*Ambrosia
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ № 2

Оценка эффективности добавления синтетического гексапептида к комплексной терапии у детей с нетипично протекающими острыми перитонитами

8

Возможность контроля симптомов сезонного аллергического ринита у подростков с помощью биластина

20

Препараты выбора при неосложненных рецидивирующих инфекциях нижних мочевыводящих путей

42



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ИННОВАЦИОННАЯ ШКОЛА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Москва | 2023

16-17
ФЕВРАЛЯ

СЕССИЯ ПО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

- Липофилинг
- Липосакция

СЕССИЯ ПО КОСМЕТОЛОГИИ

- Зарубежные спикеры с инновациями своих стран
- Инновации в косметологии

МАСТЕР-
КЛАССЫ

ПАНЕЛЬНЫЕ
ДИСКУССИИ

Операции в режиме
LIFE-SURGERY

ПРЕМИЯ **ИННОВАЦИИ 2023**

☎ 8 800 600-73-51



isam-moscow.ru



rrscongress

☎ Viber/WhatsApp

📧 russianschool

+7 (909) 794-05-28

✉ info@russchool.org

+7 (906) 238-32-56

Реклама

НАУЧНЫЕ
ПАРТНЕРЫ



Институт
пластической хирургии
и косметологии

ОРГАНИЗАТОР
КОНГРЕССА

**RUSSIAN
SCHOOL**



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



Регистрационный номер: ПУ-НДХ-13-2022-У-РПНТ. Одобрено: июль 2022

Реклама

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки)

Показания к применению: симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита; для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; симптоматическое лечение крапивницы; для уменьшения кожного зуда и сыпи. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата, возраст до 12 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. Пациентам с нарушением функции печени, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно). **Особые указания:** У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и P-гликопротеина таких как, например, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дицитазем. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерам предосторожности при применении препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, www.berlin-chemie.ru.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте *uMEDp* носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 37.
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Аллергология и иммунология»
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Аллергология и иммунология»
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 37.
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Allergology and Immunology'
N.S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Allergology and Immunology'
A. PEREVEZENTSEVA
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- И.В. НЕСТЕРОВА, Г.А. ЧУДИЛОВА, В.Н. ЧАПУРИНА,
С.В. КОВАЛЕВА, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ, Н.К. БАРОВА,
В.А. ТАРАКАНОВ
Сравнительное клиничко-иммунологическое исследование
эффективности комплексного послеоперационного
лечения, включающего программы иммуномодулирующей
терапии Имунфаном, с традиционными методами
послеоперационного ведения детей с различными
формами нетипично протекающих острых перитонитов 8
- Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА, З.А. ШАНГАРЕЕВА,
А.В. САННИКОВА
Контроль симптомов сезонного аллергического ринита
у подростков на фоне приема биластина 20
- И.В. НЕСТЕРОВА, Е.О. ХАЛТУРИНА, Н.В. ГАРСКОВА
Круглогодичный аллергический ринит,
ассоциированный с рекуррентными ОРВИ
и рецидивирующими хроническими герпесвирусными
инфекциями: клиническая эффективность таргетной
интерфероно- и иммуномодулирующей терапии 24
- И.В. НЕСТЕРОВА, Е.О. ХАЛТУРИНА,
В.В. МАЛИНОВСКАЯ
Клиничко-иммунологическая эффективность
интеграционной программы реабилитации иммунной
системы у пациентов с атипичной хронической активной
герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19,
а также в постковидном периоде 30

Лекции для врачей

- Н.Б. МИГАЧЁВА
Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей:
иммунологические аспекты патогенеза, лечения
и профилактики рецидивов 42

Contents

Clinical Studies

- I.V. NESTEROVA, G.A. CHUDILOVA, V.N. CHAPURINA,
S.V. KOVALEVA, L.V. LOMTATIDZE, N.K. BAROVA,
V.A. TARAKANOV
Comparative Clinical and Immunological Study
of the Effectiveness of Complex Postoperative Treatment,
Including Immunomodulatory Therapy
with Imunofan, with Traditional Methods
of Postoperative Management of Children with Various Forms
of Atypical Acute Peritonitis
- R.M. FAYZULLINA, Z.A. SHANGAREYEVA,
A.V. SANNIKOVA
Seasonal Allergic Rhinitis Symptoms Control
in Adolescents Against the Background of Taking Bilastin
- I.V. NESTEROVA, E.O. KHALTURINA, N.V. GARSKOVA
Year-Round Allergic Rhinitis Associated
with Recurrent Acute Respiratory
and Recurrent Chronic Herpes Virus Infections:
Clinical Effectiveness of Targeted Interferon
and Immunomodulating Therapy
- I.V. NESTEROVA, E.O. KHALTURINA,
V.V. MALINOVSKAYA
Clinical and Immunological Effectiveness
of Integration Program of the Immune System Rehabilitation
in Patients with Atypical Chronic Active Herpes Virus
Coinfection Before and During COVID-19,
as well as in the Post-Covid Period

Clinical Lectures

- N.B. MIGACHEVA
Recurrent Lower Urinary Tract Infections:
Immunological Aspects of Pathogenesis, Treatment
and Prevention of Relapses

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Современные тенденции сегодняшнего дня говорят о непрерывном росте числа сложных пациентов с различными нарушениями системы иммунитета. Так, например, клиника «инфекционного синдрома» у иммунокомпрометированных пациентов демонстрирует разность фенотипов – от частых респираторных заболеваний до тяжелых бактериальных инфекций.

Этот номер журнала «Эффективная фармакотерапия», выпуск «Аллергология и иммунология» посвящен обсуждению эффективных стратегий коррекции патологии иммунной системы у таких пациентов.

Возможность реализации фенотип-ориентированного подхода, в том числе с учетом разных возрастных групп, в рутинной клинической практике определяет индивидуальный подход к каждому пациенту. Знание не только нозологических аспектов патологии, но и клинико-иммунологических подходов к таким пациентам определяет эффективность работы врача и возможность сохранить качество жизни пациенту. И здесь абсолютно важным является индивидуальное использование базовых классов лекарственных препаратов, в том числе H_1 -блокаторов последнего поколения, с обсуждением возможностей их использования. Статья с результатами исследований применения современных антигистаминных препаратов у подростков представлена в этом номере.

Особую значимость сегодня имеют, конечно, навыки применения персонализированной иммунотерапии. В данном номере мы знакомим вас как с результатами научных исследований, так и с материалами лекций для врачей. Публикуемый материал подробно информирует о подходах к современной иммуномодулирующей терапии и в педиатрической, и во взрослой популяции при разных нозологиях и придает уверенность в выбранной траектории.

Таким образом, можно утверждать:

- ✓ для сложного иммунокомпрометированного пациента необходимо использование персонализированной иммунотерапии по индивидуальным схемам;
- ✓ при наличии знаний использование этого класса препаратов создает необходимые условия для эффективной лечебной схемы, по которой может без опасений работать врач любой специальности.

В продолжение изучения вопроса предлагаем материалы наших авторов, а в следующем продолжим обсуждать стратегии эффективной терапии у пациентов с разной патологией системы иммунитета.



*Наталья Станиславовна
ТАТАУРЩИКОВА, д.м.н., заведующая
кафедрой клинической иммунологии,
аллергологии и адаптологии
Российского университета
дружбы народов, руководитель
Центра аллергологии и иммунологии
Института пластической хирургии
и косметологии*



¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет

² Российский
университет
дружбы народов

Сравнительное клиничко-иммунологическое исследование эффективности комплексного послеоперационного лечения, включающего программы иммуномодулирующей терапии Имунофаном, с традиционными методами послеоперационного ведения детей с различными формами нетипично протекающих острых перитонитов

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1,2}, Г.А. Чудилова, д.б.н., проф.¹,
В.Н. Чапурина¹, С.В. Ковалева, д.м.н.¹, Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.¹,
Н.К. Барова, к.м.н.¹, В.А. Тараканов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н. и др. Сравнительное клиничко-иммунологическое исследование эффективности комплексного послеоперационного лечения, включающего программы иммуномодулирующей терапии Имунофаном, с традиционными методами послеоперационного ведения детей с различными формами нетипично протекающих острых перитонитов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 8–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-37-8-18

Высокая распространенность острых перитонитов (ОП) у детей диктует необходимость поиска новых тактических приемов лечения. С учетом того что в основе иммунопатогенеза ОП лежат дисфункции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), необходимы программы, направленные на восстановление их функционирования, способствующие оптимизации лечения и профилактике послеоперационных осложнений. Определенный интерес представляет синтетический гексапептид (ГП) –

аргинил- α -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин. Это действующее вещество препарата Имунофан. Оно обладает регуляторным эффектом в отношении иммунной системы, в частности в отношении НГ.

Цель – провести сравнительное клиничко-иммунологическое исследование эффективности разработанных программ иммуномодулирующей терапии с использованием Имунофана, включенных в комплексное послеоперационное лечение, с традиционными методами послеоперационного лечения детей с различными формами нетипично протекающих острых перитонитов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие иммунокомпрометированные дети в возрасте от 5 до 12 лет с различными формами ОП, находившиеся на традиционной и комплексной (с включением Имунофана) терапии. Группу 1 составили дети с местным неотграниченным ОП, группу 2 – с разлитым ОП. У пациентов были определены субпопуляции НГ CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺, фенотип по плотности экспрессии рецепторов (MFI) (FC 500, Beckman Coulter, США), фагоцитарная и NADPH-оксидазная активность до и после лечения.

Результаты. Показана клиничко-иммунологическая эффективность разработанных программ иммуномодулирующей терапии, включенных в комплексное послеоперационное лечение детей с различными формами ОП, в частности отсутствие послеоперационных осложнений, быстрый регресс симптомов интоксикации, раннее удаление дренажей на фоне восстановления адекватного функционирования НГ, связанного с реорганизацией негативно трансформированных субпопуляций НГ.

Заключение. Клиничко-иммунологические эффекты разработанных программ с использованием Имунофана обуславливают целесообразность их применения у иммунокомпрометированных детей с ОП. Их реализация будет способствовать уменьшению курсов антибактериальных препаратов, количества дней пребывания в стационаре и длительности реабилитационного периода, а также улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, дисфункции, острый перитонит, гексапептид, иммуномодулирующая терапия, дети



Введение

Ухудшение экологической обстановки и влияние различных неблагоприятных антропогенных факторов обуславливают неуклонный рост числа вторичных дисрегуляторных расстройств иммунной системы с поражением различных ее звеньев. На фоне развития тяжелых гнойно-воспалительных процессов или рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) основной причиной этого может являться дефект работы основных эффекторных и регуляторных клеток врожденного иммунитета – нейтрофильных гранулоцитов (НГ). При дисфункции в системе НГ невозможно реализовать адекватную противомикробную защиту, что приводит к развитию тяжело протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ), зачастую полиэтиологических, характеризующихся рецидивированием и/или хронизацией инфекционно-воспалительного процесса.

Описаны различные дисфункции НГ с нарушением фагоцитарной и микробицидной активности [1, 2]. Неадекватное реагирование или отсутствие ответа НГ на внедрение патогенных микроорганизмов является причиной вялотекущих хронических ИВЗ, при которых использование только традиционной терапии недостаточно эффективно [3]. Нарушение функционирования НГ может стать причиной не только повышения заболеваемости ИВЗ, но и инвалидизации и даже высокой летальности при тяжелых ГВЗ [4, 5].

Нарушению функционирования НГ способствуют многие внутренние и внешние факторы, такие как дефицит питательных веществ в организме, персистирующие инфекции, нарушение нормальной микрофлоры открытых и закрытых слизистых оболочек и кожи, частое использование антибактериальных препаратов.

НГ осуществляют противобактериальную защиту путем фагоцитоза, трансмембранной дегрануляции, продукции цитокинов, образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) и эктосом [6, 7], изменяя свой фенотип с формированием новых субпопуляций, обладающих различной функциональной активностью [8, 9]. Основополагающие эффекторные процессы НГ находятся в прямой зависимости от плотности экспрессии мембранных рецепторов CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII), CD11b (Mac-1/CR3A), CD64 (FcγRI), формирующих определенный фенотип клетки, а также от их кооперации. В результате кооперации могут быть запущены механизмы эффективного фагоцитоза или дегрануляции, кислородного взрыва или формирования NETs [3].

Особой проблемой является рост числа заболеваемости острым перитонитом (ОП) среди детей и связанных с ним осложнений, что диктует необходимость поиска и разработки новых

тактических приемов лечения [10, 11]. С учетом того что в основе иммунопатогенеза ОП лежат дисфункции НГ, ассоциированные с негативной трансформацией фенотипа и количественного содержания функционально-значимых субпопуляций НГ, представляется необходимым разработка программ иммуномодулирующей терапии, направленных на восстановление нормального функционирования НГ, способствующих оптимизации лечения и профилактике послеоперационных осложнений у иммунокомпрометированных детей с ОП.

Определенный интерес в связи со сказанным ранее представляет иммуностропная субстанция синтетический гексапептид (ГП) – аргинил-α-аспартиллизил-валил-тирозил-аргинин. Это аналог активного центра гормона тимуса – тимопоэтина, обладающий всеми биологическими эффектами нативного гормона [12, 13]. ГП оказывает положительное иммунорегуляторное воздействие на дефектно функционирующую иммунную систему, осуществляет регуляцию и восстановление Т-клеточного звена, нормализацию синтеза цитокинов, влияя на численность и активность НГ, моноцитов, усиливает эффективность антибактериальной терапии. Известны гепатопротективные и антиоксидантные свойства ГП, позволяющие профилактировать множественную лекарственную резистентность [12]. ГП является активной субстанцией отечественного препарата Имунофан, разрешенного к применению у детей с двух лет.

Имунофан хорошо зарекомендовал себя в лечении вторичных иммунных нарушений адаптивного иммунитета при ГВЗ [14, 15]. Однако его целенаправленное действие на НГ остается неизученным, поэтому представляет определенный научный и практический интерес.

Цель исследования

Целью нашего исследования стала сравнительная клиничко-иммунологическая оценка эффективности разработанных программ иммуномодулирующей терапии с использованием Имунофана, включенных в комплексное послеоперационное лечение, с традиционными методами послеоперационного лечения детей с различными формами нетипично протекающих острых перитонитов.

Материал и методы

Для реализации проекта осуществляли иммунофенотипирование с помощью FC 500 (Beckman Coulter, США) и МКАТ (Beckman Coulter International S.A., Франция) НГ периферической крови (ПК) условно здоровых детей, детей с местным неотграниченным ОП (группа 1) и разлитым ОП (группа 2) до и после лечения, а также при выполнении экспериментальной части исследования в системе *in vitro*.



Таблица 1. Характеристика групп исследования

Группа	Количество детей	Исследование рецепторной и функциональной активности НГ	Количество исследований
<i>Экспериментальные группы в системе in vitro</i>			
Дети с местным неотграниченным ОП до лечения (группа 1)	12	Исследование НГ проведено до и после инкубации ПК с иммунотропной субстанцией ГП (10 ⁶ г/л, температура – 37 °С, 60 минут)	120
Дети с разлитым ОП до лечения (группа 2)	5		50
<i>Клинические группы</i>			
Дети с местным неотграниченным ОП после курса традиционной терапии (группа 1 ТТ)	3	Исследование НГ проведено при поступлении на стационарное лечение, после курса иммунотерапии или курса традиционной терапии	36
Дети с местным неотграниченным ОП после курса традиционной терапии с добавлением Имунофана (группа 1 ИТ)	7		84
Дети с разлитым ОП после курса традиционной терапии (группа 2 ТТ)	3		36
Дети с разлитым ОП после курса традиционной терапии с добавлением Имунофана (группа 2 ИТ)	5		60
Условно здоровые дети (группа сравнения)	35		210
Всего	35/35		596

С учетом клинической симптоматики, клинико-лабораторных показателей и этапов исследования были сформированы следующие группы (табл. 1).

Методом последовательного гейтирования определяли процентное соотношение субпопуляций НГ CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺, плотность экспрессии изучаемых рецепторов – с использованием показателя интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity – MFI). Параллельно оценивали функциональный потенциал НГ. Для оценки фагоцитарной функции НГ образцы ПК инкубировали с *Staphylococcus aureus* (штамм 209) в течение 120 минут при температуре 37 °С. Определяли также содержание активно фагоцитирующих НГ (%ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ). Для оценки киллинговой активности рассчитывали процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП). Активность NADPH-оксидазы НГ устанавливали с помощью NBT-спонтанного теста (NBTсп) и нагрузочного теста в системе *in vitro* (NBTст), позволяющих выявить функциональный эффекторный резерв НГ. Рассчитывали средний цитохимический индекс и процент формазан-позитивных клеток (СЦИсп, %ФПКсп и СЦИст, %ФПКст), по соотношению %ФПК в стимулированном и спонтанном NBT-тестах (%ФПКст/%ФПКсп) – коэффициент мобилизации (КМ) [16].

Отбор детей в группы проводился на базе хирургического отделения № 1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края с учетом наличия клинических критериальных признаков иммунокомпрометированности [17].

Клинический статус ребенка устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза

заболевания, жизни и развития, иммунологического анамнеза, оценки объективного статуса и клинического течения основного заболевания. Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2017. После оценки нормальности распределения лабораторных показателей применяли непараметрические статистические критерии Вилкоксона – Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей.

Статистически значимые различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При проведении исследования использовался разработанный нами алгоритм иммунодиагностики дефектов функционирования НГ у детей разного возраста с различными нетипично протекающими ГВЗ, который включал оценку критериальных признаков иммунокомпрометированности пациентов [17], количества НГ и особенностей трансформации фенотипов CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, отражающих тяжесть ГВЗ, а также эффекторных функций НГ, а именно фагоцитоз с бактериальным антигеном (БАГ) с параллельной оценкой количества активно фагоцитирующих НГ, процессов захвата, киллинга и переваривания, спонтанной и индуцированной кислород-зависимой микробицидности. Исходя из анамнеза, в группе 1 частота эпизодов ОРВИ составляла более десяти в год с продолжительностью острого периода более десяти дней, протекающих с осложнениями в виде бактериальных инфекций ЛОР-органов и респираторного тракта шесть и более раз в год и требующих антибактериальной терапии.



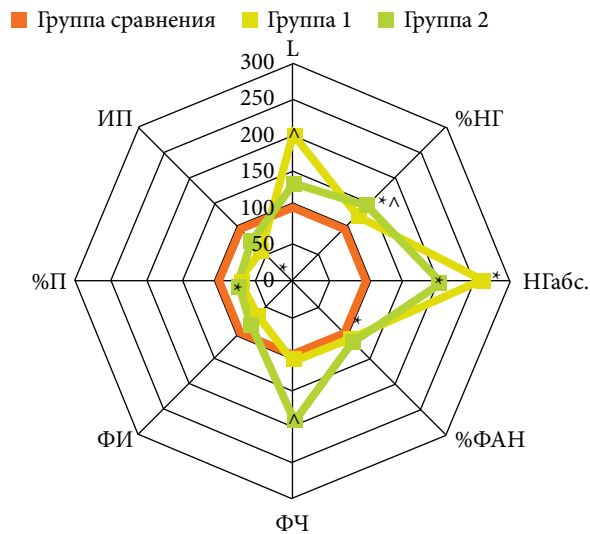
В группе 2 частота рекуррентных респираторных инфекций составляла 12 и более в год с продолжительностью заболевания 14–21 дней и более, которые зачастую осложнялись присоединением вторичной бактериальной инфекции верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов – восемь раз в год и более, обострением хронических заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов. Детям данной группы назначали антибактериальные препараты курсами – восемь раз в год и более, в том числе парентерально.

Клинические проявления ОП у таких пациентов различались, что во многом зависело от наличия дисфункций НГ.

Показано, что у детей с неотграниченным ОП имело место увеличение количества НГ до 12,5 (10,8–19,9) против 6,4 (5,2–7,4) г/л по сравнению с условно здоровыми детьми ($p < 0,05$). В группе 1 относительно группы сравнения также зафиксировано повышение %ФАН – 60,2 (60,0–74,0)% против 55,3 (50,0–57,0)% ($p < 0,05$) на фоне снижения показателей переваривающей активности НГ (%П 45,3 (39,8–63,8)% против 62,6 (57,9–62,9)%, ИП 0,9 (0,7–1,2) против 1,6 (1,3–1,9); $p_{1,2} < 0,05$). При этом показатели NADPH-оксидаз – %ФПКсп, СЦИсп находились на том же уровне, что и в группе сравнения ($p_{1,2} > 0,05$), и отмечалась лишь незначительная тенденция к увеличению при стимуляции *S. aureus* в стимулированном NBT-тесте ($p_{1,2} > 0,05$), что свидетельствовало о низкой микробицидной активности. В группе 2 выявлена блокада ответа со стороны НГ на тяжелый инфекционно-воспалительный процесс: отсутствие увеличения количества циркулирующих НГ в ПК, а также адекватного ответа на дополнительную бактериальную антигенную нагрузку (*S. aureus*), поскольку значения, отражающие фагоцитарную способность НГ, были аналогичными показателям группы сравнения. Вместе с тем в отличие от группы сравнения активность NADPH-оксидаз значительно увеличилась в спонтанном тесте (%ФПКсп и СЦИсп – 12,5 (3,8–21,0) и 0,37 (0,12–0,62) против 2,0 (1,0–3,7) и 0,09 (0,06–0,11); $p_{1,2} < 0,05$) и резко снизилась при дополнительной стимуляции БАГ (%ФПКст и СЦИст – 4,0 (1,5–14,0) и 0,12 (0,06–0,40) против 2,0 (1,0–3,7) и 0,09 (0,06–0,11); $p_{1,2} < 0,05$), что свидетельствовало о напряженности и отсутствии резервного микробицидного потенциала НГ (рис. 1).

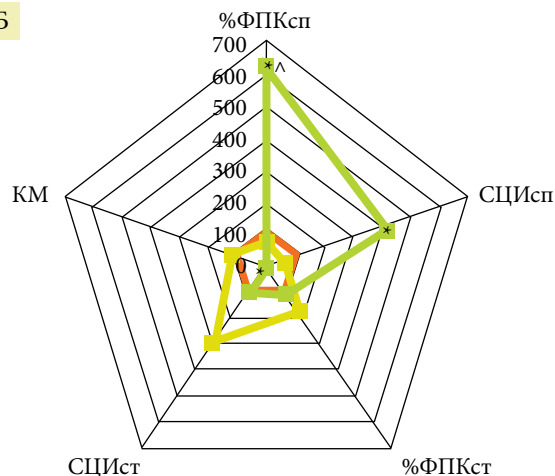
В основе нарушений функциональной активности НГ лежит изменение доли функционально-значимых субпопуляций НГ с негативно трансформированным фенотипом. Так, в группе 1 в отличие от группы сравнения выявлено изменение фенотипов изучаемых субпопуляций за счет перераспределения плотности экспрессии: снижения уровня MFI CD32 в обеих субпопуляциях на 62,8 и 26,2% соответственно

А



■ Группа сравнения (orange), ■ Группа 1 (yellow), ■ Группа 2 (green)

Б



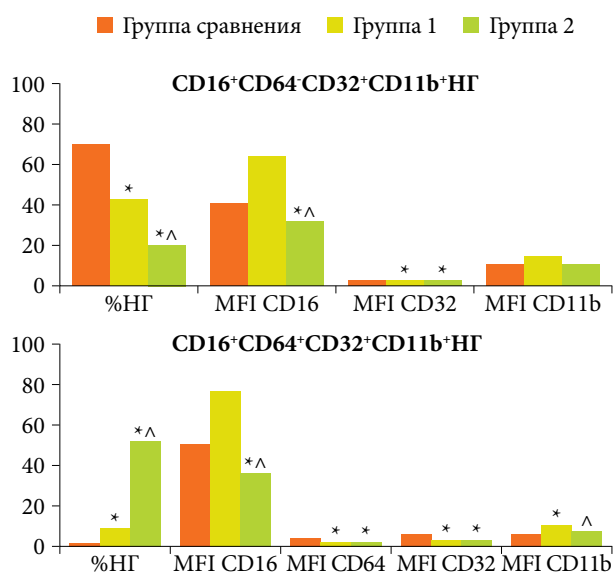
* Значимые различия относительно показателей группы сравнения, $p < 0,05$.

^ Значимые различия между показателями группы 1 и группы 2, $p < 0,05$.

Рис. 1. Показатели фагоцитарной (А) и микробицидной активности (Б) НГ у детей с местным неотграниченным и разлитым ОП

($p_{1,2} < 0,05$), снижения уровня MFI CD64 на 56,9% ($p < 0,05$) и повышения уровня MFI CD11b на 97,9% ($p < 0,05$) в субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ. Кроме того, доля субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ увеличилась более чем в 40 раз ($p < 0,05$) за счет снижения содержания субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ на 24% ($p < 0,05$) (рис. 2, табл. 2 и 3).

При анализе субпопуляционного состава НГ в группе 2 также установлено перераспределение изучаемых субпопуляций: снижение на 69,7% субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ



* Значимые различия относительно показателей группы сравнения, $p < 0,05$.
 ^ Значимые различия между показателями группы 1 и группы 2, $p < 0,05$.

Рис. 2. Содержание и фенотипические особенности субпопуляций CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ у детей с ОП

($p < 0,05$), в группе сравнения повышение с 0,6 (0,3–0,7) до 60,7 (39,5–81,0) субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и изменение их фенотипов CD16^{dim}CD64^{dim}CD32^{dim}CD11b^{mid} и CD16^{dim}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}, что свидетельствовало о снижении способности НГ реализовывать эффекторные функции, быстро элиминировать БАГ и ограничивать

воспалительную реакцию на местном уровне и было сопоставимо с тяжестью разлитого ОП (см. рис. 2).

После проведенного стационарного лечения у детей с различными формами ОП, получавших только традиционную терапию (ТТ), были отмечены позитивные клинические эффекты, свидетельствующие об улучшении течения заболевания, однако не нормализовалось функционирование НГ, что в дальнейшем может приводить к развитию послеоперационных осложнений и часто рецидивирующим ГВЗ. Так, в группе 1 ТТ количество активно фагоцитирующих НГ (%ФАН) относительно показателей до лечения снизилось на 34,2% ($p < 0,05$) с сохранением дефекта переваривающей активности (%П и ИП; $p_{1,2} > 0,05$), микробицидная активность НГ при дополнительной стимуляции БАГ (%ФПКст) – на 86,7%, СЦИст – на 82,6% ($p_{1,2} < 0,05$) с истощением мобилизационного резервного потенциала ($p > 0,05$). Аналогичное сохранение дефектов НГ было отмечено в группе 2 ТТ. При сравнении с показателями группы 2 также отмечалось снижение активно фагоцитирующих НГ (на 33,9%; $p < 0,05$), процессов захвата (ФЧ на 52%; $p < 0,05$ и ФИ на 11%; $p > 0,05$) и истощение NADPH-оксидазной микробицидной активности. Выявленные сохраняющиеся нарушения микробицидного потенциала НГ были наглядно продемонстрированы и подтверждены при изучении функционально-значимых субпопуляций CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, содержание которых и фенотипические характеристики не отличались от показателей до лечения

Таблица 2. Влияние иммуномодулирующей терапии на фенотип субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ у детей с различными формами ОП (Ме (Q_{0,25}–Q_{0,75}))

Группы	%НГ	MFI CD16	MFI CD32	MFI CD11b
Группа сравнения	Фенотип CD16 ^{mid} CD64 ^{mid} CD32 ^{mid} CD11b ^{mid}			
	97,6 (95,4–99,2)	91,1 (83,7–102,0)	6,5 (5,8–8,9)	17,4 (15,3–19,3)
Группа 1	Фенотип CD16 ^{mid} CD64 ^{mid} CD32 ^{dim} CD11b ^{mid}			
	74,2* (54,6–84,5)	99,8 (85,6–105,0)	4,8 (3,8–7,0)	22,7 (18,3–32,0)
Группа 1 ТТ	Фенотип CD16 ^{mid} CD64 ^{mid} CD32 ^{dim} CD11b ^{mid}			
	80,1* (51,8–82,8)	93,5 (85,9–100,1)	4,5 (3,4–6,8)	21,3 (15,6–29,3)
Группа 1 ИТ	Фенотип CD16 ^{bright} CD64 ^{mid} CD32 ^{dim} CD11b ^{mid}			
	93,7*^# (92,2–94,9)	134,0 (96,3–145,0)	3,6*^ (2,7–3,9)	18,2 (11,9–22,5)
Группа 2	Фенотип CD16 ^{dim} CD64 ^{mid} CD32 ^{dim} CD11b ^{mid}			
	29,6* (18,1–45,2)	43,7* (33,5–63,9)	4,6* (4,4–5,6)	14,5 (11,3–22,3)
Группа 2 ТТ	Фенотип CD16 ^{dim} CD64 ^{mid} CD32 ^{dim} CD11b ^{mid}			
	40,1* (20,9–46,9)	57,4* (40,2–64,7)	4,0* (3,7–5,2)	16,9 (14,5–23,6)
Группа 2 ИТ	Фенотип CD16 ^{mid} CD64 ^{mid} CD32 ^{dim} CD11b ^{bright}			
	95,9 (91,9–96,7)	89,3 (88,0–108,0)	3,8* (2,7–4,8)	25,7* (22,5–28,4)

* Значимые различия относительно группы сравнения, $p < 0,05$.
 ^ Значимые различия показателей до лечения по сравнению с показателями групп после лечения, $p < 0,05$.
 # Значимые различия показателей групп ТТ относительно показателей групп, получавших ИТ.

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

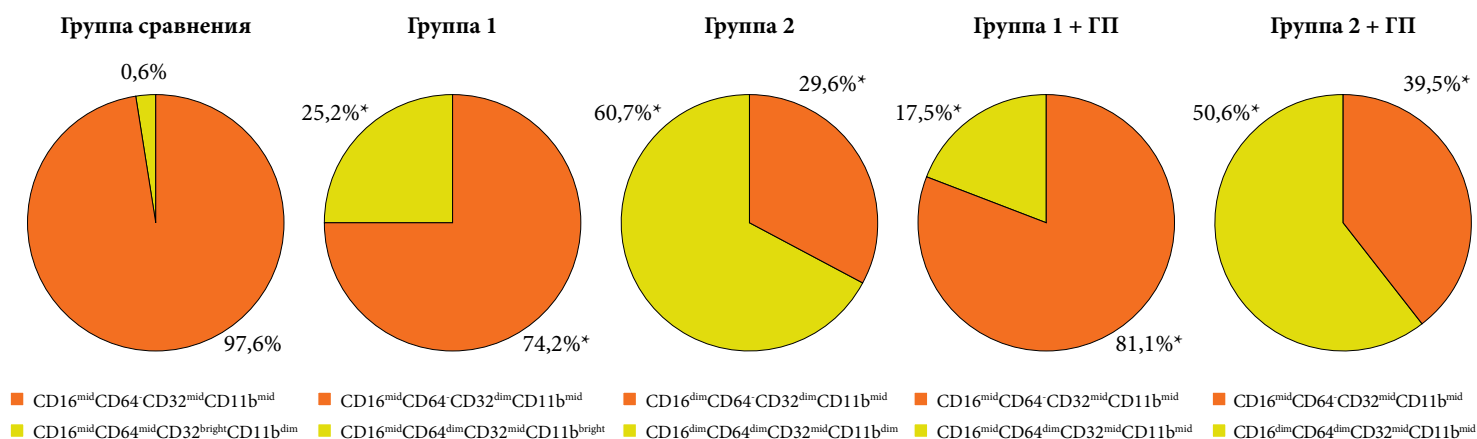
Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





* Значимые различия относительно показателей группы сравнения, $p < 0,05$.

Рис. 3. Модулирующие эффекты влияния гексапептида в системе *in vitro* на количественное соотношение и фенотип субпопуляций НГ у детей с различными формами ОП (значения представлены в виде Me)

Таблица 3. Влияние иммуномодулирующей терапии на фенотип субпопуляции $CD16^+CD64^+CD32^+CD11b^+НГ$ у детей с различными формами ОП (Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$))

Группы	%НГ	MFI CD16	MFI CD64	MFI CD32	MFI CD11b
Группа сравнения	Фенотип $CD16^{mid}CD64^{mid}CD32^{bright}CD11b^{dim}$				
	0,6 (0,3–0,7)	85,4 (80,0–91,4)	6,5 (4,8–7,3)	15,3 (10,9–15,4)	14,7 (12,2–17,3)
Группа 1	Фенотип $CD16^{mid}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{bright}$				
	25,2* (20,6–31,0)	98,2 (78,1–125,0)	2,8* (2,6–3,1)	5,7* (4,6–7,0)	29,1* (27,8–39,0)
Группа 1 ТТ	Фенотип $CD16^{mid}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{bright}$				
	14,0* (12,9–27,9)	80,1 (73,3–90,9)	2,7* (2,3–3,0)	5,3* (4,8–6,9)	28,2* (26,6–35,4)
Группа 1 ИТ	Фенотип $CD16^{bright}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{mid}$				
	1,4*^# (1,2–2,5)	147,0*^# (124,5–165,5)	3,8*^# (3,2–3,9)	7,5 (5,6–13,1)	24,3*^# (20,2–26,3)
Группа 2	Фенотип $CD16^{dim}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}$				
	60,7* (39,5–81,0)	41,4* (31,4–60,8)	2,9* (2,6–3,2)	4,8* (4,2–5,8)	16,0 (12,6–24,3)
Группа 2 ТТ	Фенотип $CD16^{dim}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}$				
	56,7* (42,3–77,8)	60,0* (40,3–62,1)	2,8* (2,6–3,4)	4,6* (4,0–6,2)	17,3 (14,6–25,2)
Группа 2 ИТ	Фенотип $CD16^{bright}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{bright}$				
	0,7^# (0,5–1,6)	123,5*^# (111,6–127,5)	2,9 (2,3–5,7)	5,3* (3,8–7,1)	45,6* (21,9–47,0)

* Значимые различия относительно группы сравнения, $p < 0,05$.

^ Значимые различия показателей до лечения по сравнению с показателями групп после лечения, $p < 0,05$.

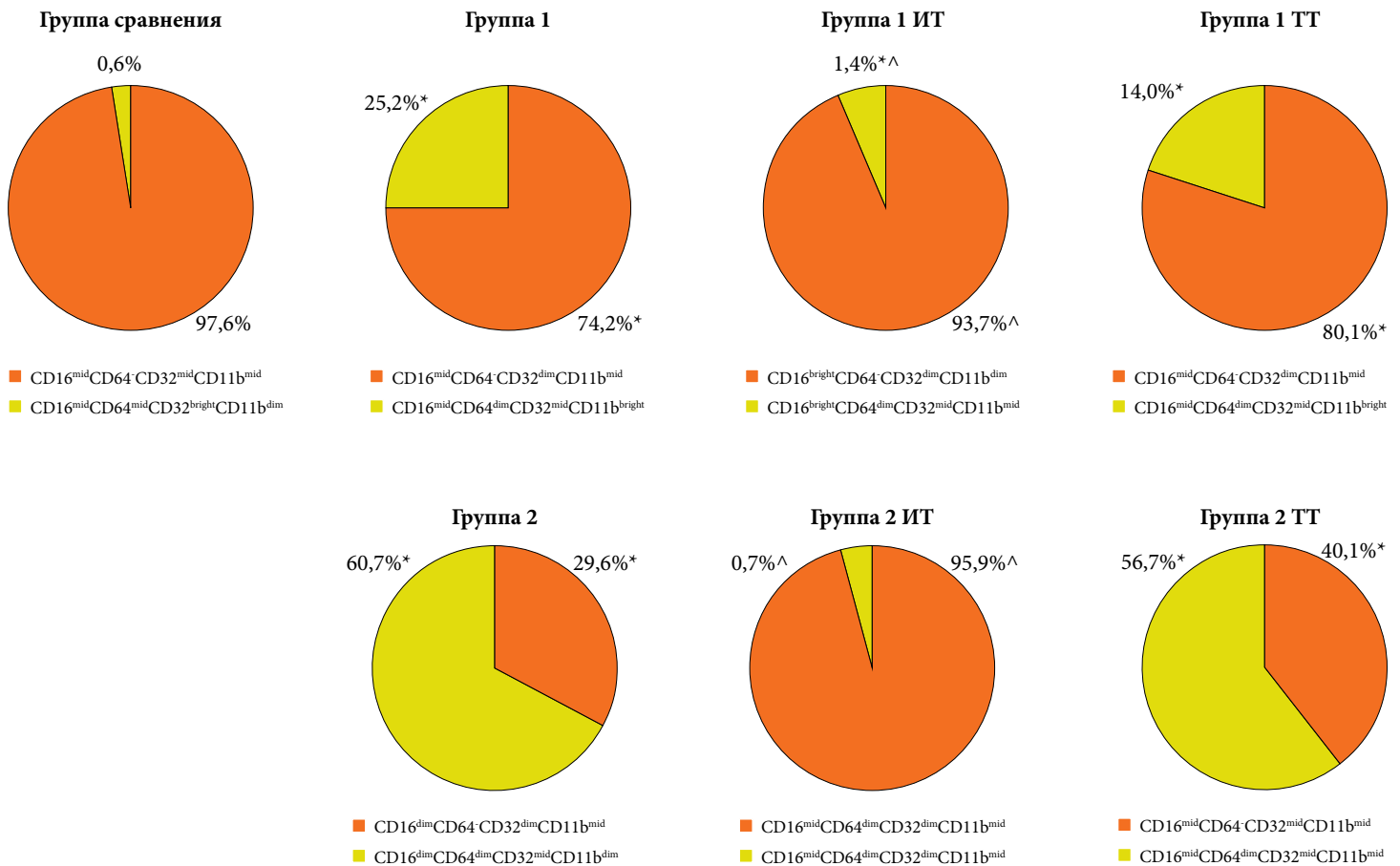
Значимые различия показателей групп ТТ относительно показателей групп, получавших ИТ.

Местный неотграниченный ОП	Разлитой ОП
Имунофан 45 мг/1 мл внутримышечно ежедневно 5 дней, далее через 48 часов – однократно	Имунофан 45 мг/1 мл внутримышечно ежедневно 5 дней, далее через каждые 48 часов – 5 инъекций
Курс 6 инъекций	Курс 10 инъекций

Рис. 4. Программы иммуномодулирующей терапии с применением Имунофана у детей с нетипично протекающими ОП

в группах 1 и 2 соответственно ($p > 0,05$) (см. табл. 2 и 3).

В связи с этим возникла необходимость разработки таргетной иммунокоррекции, направленной на восстановление системы НГ. Поэтому в закрытой системе *in vitro* было проведено исследование эффектов иммуностропной субстанции ГП в ПК у детей с местным неотграниченным и разлитым ОП и определен его



* Значимые различия относительно показателей группы сравнения, $p < 0,05$.

[^] Значимые различия показателей групп до лечения по сравнению с показателями групп после лечения, $p < 0,05$.

Рис. 5. Сравнение иммунологической эффективности программ иммуномодулирующей терапии и традиционного лечения в отношении фенотипа и количественного соотношения субпопуляций НГ у детей с различными формами ОП (значения представлены в виде Me)

модулирующий эффект. Под влиянием ГП отмечалось увеличение содержания субпопуляции CD16⁺CD64⁻CD32⁺CD11b⁺НГ и восстановление ее фенотипических характеристик за счет усиления плотности экспрессии CD16- и CD32-рецепторов – CD16^{mid}CD64⁻CD32^{mid}CD11b^{mid} в обеих группах до показателей группы сравнения. В субпопуляции CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ также наблюдались не только количественные (в группе 1 доля данной субпопуляции снизилась на 30,5%, в группе 2 – на 16,6% относительно соответствующих показателей НГ групп до инкубации; $p_{1,2} > 0,05$), но и фенотипические изменения. В последнем случае речь, в частности, идет о трансформации фенотипа CD16^{mid}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{mid} при местном неотграниченном ОП и CD16^{dim}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim} при разлитом ОП (рис. 3). Разнонаправленные реорганизации трансформированного фенотипа НГ под воздействием ГП способствовали восстановлению процессов захвата и переваривания в обеих группах. При этом в группе 1 было отмечено усиление микробицидной активности,

в группе 2 – снижение напряженности NADPH-оксидаз в спонтанном NBT-тесте и сохранение резервного потенциала НГ при дополнительной стимуляции БАГ. Выявленные эффекты ГП послужили основанием выбора препарата Имунофан, № Р N000106/04, основной действующей субстанцией которого является ГП, для коррекции дисфункций НГ у детей с различными ГВЗ.

С учетом глубины выявленных дефектов и тяжести течения инфекционного процесса у детей с различными формами ОП нами были разработаны программы таргетной иммуномодулирующей терапии (ИТ), включенные в комплексную послеоперационную терапию (рис. 4).

У детей с местным неотграниченным и разлитым ОП, получавших комплексное послеоперационное лечение с Имунофаном, отмечалась компенсация иммунологических нарушений, чего не наблюдалось в соответствующих группах, находившихся на ТТ. В группе 1 ИТ уровень субпопуляции CD16⁺CD64⁻CD32⁺CD11b⁺НГ достиг значений группы сравнения ($p < 0,05$), а фенотип субпопуляции

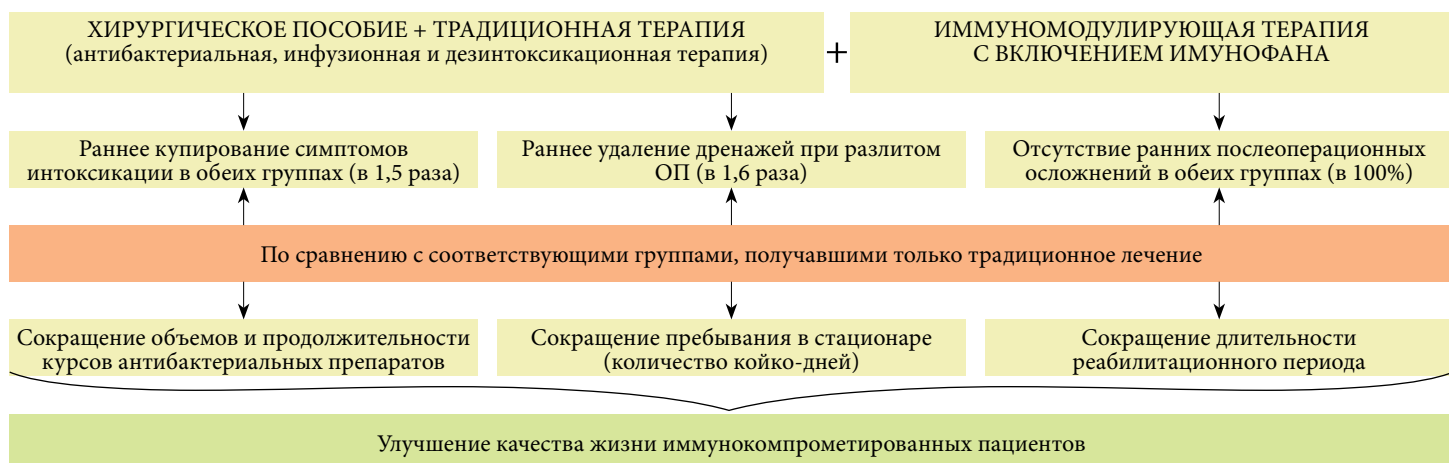


Рис. 6. Сравнительная характеристика клинической эффективности программ иммуномодулирующей терапии и традиционного лечения у детей с различными формами ОП

характеризовался снижением уровня MFI CD32 на 25% ($p < 0,05$), тенденцией к увеличению уровня MFI CD16 ($p > 0,05$) и изменением фенотипического профиля $CD16^{bright}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{mid}$ относительно показателей группы 1 (см. табл. 2 и рис. 5). В группе 1 уровень субпопуляции $CD16^{+}CD64^{+}CD32^{+}CD11b^{+}H\Gamma$ снизился на 94,4% от показателей до лечения, а также наблюдалась реорганизация фенотипа $CD16^{bright}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{mid}$ с повышением на 49,0% уровня MFI CD16, на 35,7% уровня MFI CD64 на фоне снижения на 16,5% уровня MFI CD11b ($p_{1-3} < 0,05$) (см. табл. 3 и рис. 5).

У детей с разлитым ОП с глубокими дефектами системы НГ после курса комплексной послеоперационной терапии с Имунофаном также наблюдалось количественное восстановление субпопуляции $CD16^{+}CD64^{+}CD32^{+}CD11b^{+}$ до значений у условно здоровых детей ($p > 0,05$) за счет снижения на 98,8% содержания субпопуляции $CD16^{+}CD64^{+}CD32^{+}CD11b^{+}H\Gamma$ ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения и появление новых фенотипических профилей $CD16^{mid}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{bright}$ (см. табл. 2 и рис. 5) и $CD16^{bright}CD64^{dim}CD32^{mid}CD11b^{bright}$ (см. табл. 3 и рис. 5).

При комплексной оценке функциональных возможностей НГ также установлено восстановление процессов захвата и переваривания, нормализация спонтанной и индуцированной NADPH-оксидазной активности с сохранением (в группе 1) или восстановлением (в группе 2) резервных микробицидных возможностей НГ.

Использование в комплексном лечении детей с местным неотграниченным и разлитым ОП иммуномодулирующей терапии с Имунофаном обеспечивало высокую клиническую эффективность. Так, в группе 1 ИТ субфебрильная температура тела отмечалась в течение 2,0 (1,0–2,5) дня в послеоперационном периоде, тогда как в группе 1 ТТ – на 2–3 дня дольше, то есть в течение

5,0 (4,5–5,0) дня. Другие проявления интоксикационного синдрома (бледность кожных покровов, тошнота, слабость, головокружение) в группе 1 ИТ регрессировали через 3,5 (3,0–5,0) дня. В группе 1 ТТ продолжительность интоксикационного синдрома составила 5,5 (5,0–7,0) дня. В группе 1 ИТ ранних осложнений послеоперационного периода в виде нагноения швов не зарегистрировано. В группе 1 ТТ не обнаружено восстановления адекватного функционирования НГ. Как следствие, в послеоперационном периоде нагноение швов отмечалось у всех детей данной группы с продолжительностью выделенной гнойной характеристики из послеоперационной раны до 4,0 (3,5–4,0) дня, однако это не требовало дополнительного хирургического пособия (рис. 6).

В группе 2 ИТ в послеоперационном периоде подъем температуры тела до субфебрильных цифр с литическим снижением наблюдался в течение 4,0 (3,0–4,5) дня, тогда как в группе 2 ТТ нормализация субфебрильной температуры зафиксирована только к 6,0 (5,5–6,5) дню. Выраженный интоксикационный синдром после операции в группе 2 ИТ регистрировался в более ранние сроки, чем в группе 2 ТТ, – через 5,0 (4,5–5,5) и 7,5 (6,5–8,0) дня соответственно. Сократилось в два раза количество койко-дней, проведенных в отделении реанимации, у получавших ИТ с первых послеоперационных суток. Так, в группе 2 ИТ количество койко-дней составило 2,0 (1,0–2,5), в группе 2 ТТ – 4,0 (3,5–4,0). Дренажирование брюшной полости в группе 2 ТТ было продолжительным и составило 5,0 (4,5–5,0) дня, в группе 2 ИТ – 3,0 (2,0–3,0) дня с последующим удалением дренажа, что существенно снижает риск вторичного инфицирования. Следует отметить, что в группе 2 ИТ не наблюдалось нарушения нормальной моторики желудочно-кишечного тракта,



тогда как в группе 2 ТТ в 80% случаев встречался парез кишечника, являющийся дополнительным источником интоксикации, симптомы которого купировались через шесть дней после операции (см. рис. 6).

Полученные результаты в отношении положительных клинико-иммунологических эффектов Имунофана при добавлении к комплексному лечению детей с различными формами нетипично протекающих ОП согласуются с данными литературы о положительном влиянии препарата в составе комплексной терапии различных иммунозависимых заболеваний, таких как туберкулез, гепатит, псориаз, дифтерия, хронический бруцеллез, злокачественных заболеваний, оппортунистических инфекций, тяжелых ГВЗ [14, 15, 18–20].

Заключение

Сравнение иммунопатогенетически обоснованного использования Имунофана в комплексном лечении детей с нетипично протекающими местным неотграниченным и разлитым ОП с традиционной терапией показало выраженную клинико-иммунологическую эффективность первого метода. Восстановление соотношения функционально-значимых субпопуляций НГ, ремоделирование их негативно трансформированных фенотипов и, как следствие, полноценное восстановление микробицидных функций в 100% случаев позволило избежать ранних послеоперационных осложнений. Несмотря

на позитивные клинические эффекты, при использовании только традиционной терапии не отмечалось восстановления дефектов системы НГ, что проявлялось в виде нагноения швов (у 100% детей с местным неотграниченным ОП) и пареза кишечника (у 80% детей с разлитым ОП). Как следствие, требовалась дополнительная симптоматическая терапия.

Оптимизация лечения с помощью Имунофана на фоне восстановления дисфункций НГ повлияла на клинические проявления различных форм ОП. В частности, наблюдалось уменьшение длительности лихорадочного периода в 2,5 и 1,5 раза в группах с местным неотграниченным и разлитым ОП соответственно, выраженности интоксикационного синдрома в 1,5 раза в обеих группах, в 1,6 раза случаев дренирования брюшной полости, в 2 раза сроков пребывания в реанимационном отделении (при разлитом ОП).

Таким образом, использование разработанных дифференцированных программ, учитывающих тяжесть течения воспалительного процесса и глубину дефектов функционирования НГ, в составе комплексного послеоперационного лечения детей с различными формами нетипично протекающих ОП не только эффективно, но и целесообразно. 🌟

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031000071-4.

Литература

1. Dinauer M.C. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1124: 501–515.
2. De Oliveira-Junior E.B., Bustamante J., Newburger P.E., Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *Scand. J. Immunol.* 2011; 73 (5): 420–427.
3. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений / под ред. И.В. Нестеровой, Г.А. Чудиловой. М.: Capricorn Publishing, 2018.
4. Савченко А.А., Борисов А.Г., Черданцев Д.В. и др. Особенности фенотипа и активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ нейтрофилов у больных распространенным гнойным перитонитом в прогнозе развития сепсиса. *Инфекция и иммунитет.* 2018; 8 (3): 369–376.
5. Шен С.Ф., Гуан В.С., Ду Д.Ф., Пузырева Л.В. Нарушение апоптоза нейтрофилов при сепсисе. *Инфекция и иммунитет.* 2018; 8 (2): 119–126.
6. Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18 (1): 30–37.
7. *Neutrophils* / ed. by M. Khajah. London: Intechopen limited, 2019.
8. Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil diversity in health and disease. *Trends Immunol.* 2019; 40 (7): 565–583.
9. Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., et al. Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection. *Clin. Immunol.* 2017; 176: 100–106.
10. Власов А.П., Аль-Кубайси Ш., Власова Т.И. и др. Состояние системы гемостаза при остром тяжелом перитоните на фоне терапии Ремаксолом. *Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019; 2: 65–71.
11. Завьялкин В.А., Барская М.А. Комплексный подход к лечению распространенного перитонита у детей. *Медицинский альманах.* 2019; 5–6 (61): 53–57.
12. Lebedev V.V., Novikov S.A. Hydrophilic hexapeptide imunofan as a hyperactive regulator of transport proteins for multiple drug resistance. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006; 142 (6): 693–695.



13. Лебедев В.В., Новиков С.А. Гидрофильный гексапептид имунофан – гиперактивный регулятор транспортных белков множественной лекарственной устойчивости. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; 142 (12): 649–651.
14. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 12–18.
15. Кологривова Е.Н., Плешко Р.И., Щербик Н.В. и др. Влияние интраназального применения Имунофана на активность фагоцитов при комплексной терапии экссудативного среднего отита у детей. Медицинская иммунология. 2020; 22 (4): 741–750.
16. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации. Краснодар, 2017.
17. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. Интерфероно- и иммунотерапия в лечении нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых. М.: Capricorn Publishing, 2020.
18. Разин М.П., Кулаева А.С., Аксенова А.А. и др. Интраоперационная иммунокоррекция в лечении детей с врожденным гидронефрозом. Медицинское образование сегодня. 2020; 2: 32–39.
19. Малиев Б.М., Басиева О.З., Хетагурова С.Б., Туаллагова Э.Т. Сравнительное изучение эффективности препаратов Имунофан и Тубосан у больных впервые выявленным туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (6): 63–64.
20. Кузнецова Р.Н., Сысоев К.А., Лебедев В.В. и др. Особенности изменений местного иммунитета у больных с хроническим аденоидитом и возможности их коррекции препаратом имунофан. Медицинская иммунология. 2008; 10 (6): 551–562.

Comparative Clinical and Immunological Study of the Effectiveness of Complex Postoperative Treatment, Including Immunomodulatory Therapy with Imunofan, with Traditional Methods of Postoperative Management of Children with Various Forms of Atypical Acute Peritonitis

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, G.A. Chudilova, MD, PhD, Prof.¹, V.N. Chapurina¹, S.V. Kovaleva, MD, PhD¹, L.V. Lomtaticze, PhD¹, N.K. Barova, PhD¹, V.A. Tarakanov, MD, PhD, Prof.¹

¹ Kuban State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

The prevalence of acute peritonitis (AP) in children dictates the need to search for tactics in the treatment of these patients. Considering that the immunopathogenesis of AP is based on the dysfunction of neutrophil granulocytes (NG), programs are needed to restore their functioning, contributing to the optimization of treatment and prevention of postoperative complications. Of particular interest is a synthetic hexapeptide (HP): arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine, the active ingredient of the pharmaceutical Imunofan, which has a regulatory effect on the immune system, and in particular on NG.

Aim – to conduct a comparative clinical and immunological study of the effectiveness of the developed immunomodulatory therapy programs using Imunofan included in complex postoperative treatment with traditional methods of postoperative treatment of children with various forms of atypically occurring acute peritonitis.

Material and methods. A study of immunocompromised children aged 5–12 years with various forms of AP, who are on traditional therapy and complex therapy with the inclusion of Imunofan: group 1 – children with local non-delimited AP, group 2 – children with spilled AP. Subsets of NG CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺, phenotype by receptor expression density (MFI) (FC 500 'Beckman Coulter', USA), phagocytic and NADHP oxidase activity before and after treatment were determined.

Results. The clinical and immunological effectiveness of the developed immunomodulatory therapy programs included in the complex postoperative treatment of children with various forms of AP is shown: absence of postoperative complications, rapid regression of intoxication symptoms, early removal of drains against the background of restoration of adequate functioning of NG associated with the reorganization of negatively transformed subpopulations of NG in comparison with the corresponding groups who received only traditional treatment.

Conclusion. The positive clinical and immunological effects of the developed programs with the use of Imunofan determine the expediency of their use in immunocompromised children with OP, which contributes to reducing the courses of antibacterial drugs, reducing the days of the patient's stay in the hospital, the duration of the rehabilitation period and improving the quality of life of patients.

Key words: neutrophilic granulocytes, dysfunction, acute peritonitis, hexapeptide, immunomodulatory therapy, children



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





¹ Башкирский
государственный
медицинский
университет

² Городская
детская
клиническая
больница № 17,
Уфа

Контроль симптомов сезонного аллергического ринита у подростков на фоне приема биластина

Р.М. Файзуллина, д.м.н., проф.¹, З.А. Шангареева, к.м.н.¹, А.В. Санникова, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Резеда Мансафова Файзуллина, fayzullina@yandex.ru

Для цитирования: Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Санникова А.В. Контроль симптомов сезонного аллергического ринита у подростков на фоне приема биластина. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 20–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-37-20-23

В статье представлены данные о применении антигистаминного препарата второго поколения биластина (Никсар®) у подростков старше 12 лет с сезонным аллергическим ринитом.

Биластин (Никсар®) продемонстрировал эффективность при лечении сезонного аллергического ринита легкого и среднетяжелого течения. Значимо уменьшились симптомы аллергического ринита, такие как заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу, сопутствующего ему конъюнктивального синдрома и общие симптомы, оцениваемые по визуальной аналоговой шкале. Полученные результаты позволяют рассматривать данный препарат как один из эффективных у детей с сезонным аллергическим ринитом в сочетании с конъюнктивитом.

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, контроль, визуальная аналоговая шкала, антигистаминный препарат

Аллергический ринит (АР) – опосредованное иммуноглобулином Е (IgE) заболевание, которое характеризуется воспалением слизистой оболочки полости носа и ежедневно проявляется по крайней мере двумя из следующих симптомов: заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд в носу в течение часа и более. Аллергический ринит занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний [1–4]. Согласно данным эпидемиологических исследований, патологией страдает 25–35% населения земного шара, при этом сохраняется тенденция к росту заболеваемости, особенно в детском возрасте [1–5].

Согласно результатам программы ISAAC, в России распространенность АР среди детей составила 11,7% [2]. У подростков 15–18 лет симптомы АР встречались гораздо чаще – в 34,2% случаев. Эти данные были подтверждены результатами исследования, проведенного в соответствии с протоколом Глобальной сети по аллергии и астме в Европе (GA2LEN, 2008–2009 гг.) [6].

На сегодняшний день выделяют круглогодичный и сезонный аллергический ринит (САР) [4]. САР характеризуется строгой сезонностью и связан с воздействием аллергенов пыльцы растений. В большинстве случаев АР сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит [1, 6, 7]. У значительной части больных АР (более чем у 75% пациентов с САР) наблюдаются симптомы со стороны органов зрения [4, 8].

Лечение нацелено на достижение контроля над заболеванием, что означает отсутствие назальных симптомов, при этом на длительное время.

Наиболее простым методом самооценки контроля симптомов при АР является визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Менее двух баллов по ВАШ соответствуют контролируемому АР, от двух до пяти баллов – частично контролируемому, более пяти баллов – неконтролируемому [4].

Для контроля назальных симптомов разработана четырехступенчатая схема лечения [1, 9], при этом на каждой ступени предусмотрены различные варианты фармакотерапии в зависимости от выраженности симптомов. Ступенчатая терапия АР основана на принципах step-up и step-down. Первый принцип означает увеличение объема терапии и переход на верхнюю ступень в отсутствие контроля симптомов, второй – снижение объема терапии и переход на нижнюю ступень при уменьшении выраженности симптомов.

У детей независимо от степени выраженности симптомов АР препаратами выбора являются неседативные пероральные или интраназальные антигистаминные средства второго поколения [4, 10]. Их назначение обусловлено влиянием не только на назальные, но и на конъюнктивальные симптомы [8].

Противовоспалительное действие антигистаминных препаратов второго поколения обусловлено блокированием H₁-гистаминовых рецепторов, продукции гистамина и других медиаторов поздней фазы аллергической реакции [11]. В отличие от антигистаминных препаратов первого поколения они обладают рядом преимуществ,



в частности высокой степенью сродства с H_1 -рецепторами, быстрым и длительным эффектом, предельно низкой способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер, отсутствием тахифилаксии при длительном применении, высоким уровнем безопасности.

Одним из современных антигистаминных препаратов второго поколения является биластин (препарат Никсар®) («Фаес Фарма С.А.», Испания). Никсар® – антигистаминный препарат длительного действия, который избирательно блокирует периферические H_1 -рецепторы.

Значимый терапевтический эффект наблюдается через час после приема и сохраняется в течение 24 часов.

Биластин (препарат Никсар®) не оказывает седативного и антихолинергического воздействия.

Препарат разрешен для применения у детей старше 12 лет и взрослых.

Биластин (препарат Никсар®) показан при аллергическом (сезонном и круглогодичном) риноконъюнктивите для устранения или облегчения таких симптомов, как чихание, ощущение заложенности носа, зуд слизистой оболочки носа, ринорея, ощущение жжения и зуда в глазах, покраснение глаз, слезотечение.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности терапии антигистаминным препаратом биластин (Никсар®) аллергического ринита у подростков.

Материал и методы

В период с апреля по август 2021 и 2022 гг. было обследовано 78 детей в возрасте от 12 до 18 лет с САР в периоде обострения, которые обратились за медицинской помощью в поликлинику городской детской клинической больницы № 17 г. Уфы.

Диагноз АР устанавливался в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по аллергическому риниту 2020 г. [1].

Проанализирована медицинская документация (истории развития ребенка (форма 112/у)), данные устного опроса подростков и/или их родителей (законных представителей). Оценена степень тяжести АР по ВАШ. Подростку предлагалось определить степень выраженности назальных симптомов (заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд/щекотание в полости носа), конъюнктивальных симптомов (жжение, слезотечение, покраснение глаз) и общих симптомов (общее недомогание, сонливость, головная боль) в течение последних суток (рис. 1). Ноль баллов означало полное отсутствие симптомов, десять баллов – их максимальную выраженность. Как было отмечено ранее, сумма баллов по ВАШ менее двух указывала на контролируемый АР, от двух до пяти – частично контролируемый, более пяти – неконтролируемый АР.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст от 12 до 18 лет;
- 2) документированный клинический анамнез САР, вызванного специфическими весенними, летними пыльцевыми аллергенами, не менее двух лет;
- 3) положительный кожный тест или IgE-радиоаллергосорбентный тест по крайней мере для одного сезонного аллергена;



Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала для оценки тяжести течения аллергического ринита

- 4) наличие от легких до умеренно тяжелых симптомов АР по ВАШ;
- 5) наличие добровольного информированного согласия родителей (законных представителей) на обследование и лечение.

Критерии исключения из исследования:

- 1) возраст до 12 лет;
- 2) неподтвержденный диагноз САР (анамнез, аллергологическое обследование);
- 3) наличие тяжелых симптомов АР по ВАШ;
- 4) отсутствие добровольного информированного согласия родителей (законных представителей) на обследование и лечение.

На первом визите к аллергологу всем пациентам впервые был назначен биластин (препарат Никсар®) в дозе 20 мг/сут. Эффективность проводимой терапии оценивали с помощью ВАШ. Для этого выраженность основных симптомов определяли перед назначением препарата и через две недели его применения. Результаты фиксировались во время устного опроса законного представителя (дети до 14 лет) и/или самого пациента (дети старше 14 лет).

Переносимость биластина (препарата Никсар®) устанавливали по частоте развития нежелательных явлений.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные переменные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25; 75], среднего значения ($M \pm m$).

Для расчета качественных признаков применялся критерий Манна – Уитни. Сравнение двух независимых выборок проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных было 47 (60,26%) девочек и 31 (39,74%) мальчик. Средний возраст детей составил 14,04 [13,0; 16,0] года.

У всех детей установлено интермиттирующее или персистирующее течение АР от легкой до среднетяжелой степени. Интермиттирующее течение САР имело место у 1 (1,28%) ребенка, персистирующее легкое течение – у 9 (11,54%) детей, персистирующее среднетяжелое течение – у 68 (87,18%).

Атопический дерматит отмечен у 11 (14,1%) детей, аллергический конъюнктивит – у 10 (12,82%), бронхиальная астма – у 5 (6,41%).

Отягощенный семейный аллергологический анамнез выявлен у 50 (64,1%) обследованных.

На наличие атопического дерматита в раннем детском возрасте указали 45 (57,69%) опрошенных пациентов и их родителей.



Полученные результаты подтверждают роль наследственности в развитии аллергической патологии.

Основными симптомами АР, ставшими поводом для обращения за медицинской помощью, были заложенность (обструкция) носа – 63 (80,77%) пациента, чихание – 61 (78,21%), зуд в носу – 58 (74,36%), ринорея – 45 (57,69%). Среди конъюнктивальных симптомов наиболее часто встречались слезотечение – 28 (35,89%) обследованных, зуд в глазах – 26 (33,33%), отек глаз – 22 (28,21%).

Жалобы на першение в горле предъявляли 12 (15,38%) опрошенных детей, на кашель – 10 (12,82%) (рис. 2). Однако данные симптомы были незначительными и не влияли на качество жизни.

У пациентов со среднетяжелым АР отмечались общее недомогание (44,12%), слабость (32,35%) и головная боль (23,53%).

Результаты оценки основных симптомов АР по ВАШ представлены в таблице.

Симптомы АР, такие как заложенность носа, ринорея, чихание и зуд в носу, соответствовали легкой или среднетяжелой степени выраженности – менее пяти баллов по ВАШ. Степень выраженности конъюнктивальных симптомов, а именно слезотечения, зуда и отека, равно как и назальных, находилась в диапазоне от 3,5 до 4,3 балла (при расчете среднего значения всей выборки по каждому признаку). Общие симптомы АР, такие как недомогание, сонливость и головная боль, значимо чаще беспокоили детей со среднетяжелым течением заболевания, значимо ухудшающим качество жизни.

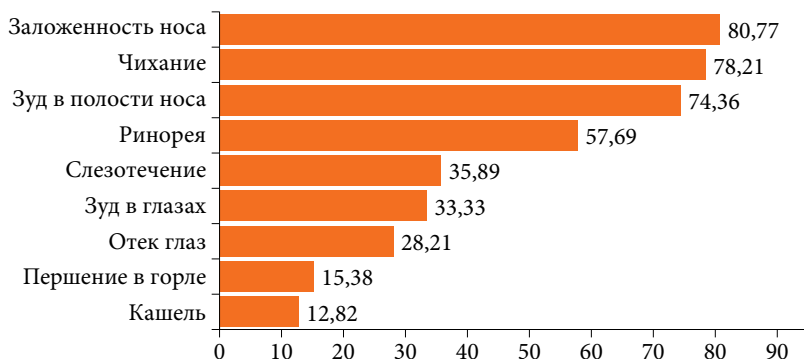


Рис. 2. Частота встречаемости симптомов аллергического ринита у детей
Оценка симптомов аллергического ринита по ВАШ до и после двух недель терапии биластином (препаратом Никсар®), балл

Симптом	Значение ВАШ		Z	p
	до лечения	после лечения		
Заложенность носа	4,36	1,64	3,2958	0,001
Чихание	3,93	1,21	3,2958	0,001
Зуд в полости носа	3,36	1,07	3,2958	0,001
Ринорея	3,93	2,00	3,2958	0,001
Слезотечение	4,14	1,71	3,2958	0,001
Зуд в глазах	3,50	1,57	3,2958	0,001
Отек глаз	4,29	1,71	3,2958	0,001
Общее недомогание	2,50	1,57	3,1797	0,0014
Сонливость	2,71	1,36	3,1797	0,0014
Головная боль	2,14	0,79	3,1797	0,0014

Повторная оценка симптомов по ВАШ проводилась через две недели лечения биластином (препаратом Никсар®) во время планового приема у аллерголога.

Необходимо отметить, что до начала терапии пациенты не получали интраназальных глюкокортикостероидов и каких-либо антигистаминных препаратов на регулярной основе. Около 25% детей принимали антигистаминные препараты нерегулярно, при появлении среднетяжелых симптомов АР.

Через две недели терапии биластином (препаратом Никсар®) у всех детей с легким течением АР назальные и конъюнктивальные симптомы полностью купировались, у большинства детей со среднетяжелыми проявлениями заболевания значимо уменьшились заложенность носа, ринорея, чихание и зуд в носу, а также слезотечение, зуд и отек глаз, что способствовало уменьшению недомогания, слабости и головной боли и, как следствие, улучшению качества жизни.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами клинических исследований, проведенных у взрослых и подростков от 12 до 17 лет с аллергическим риноконъюнктивитом (сезонным и круглогодичным). При применении биластина в дозе 20 мг/сут в течение 14–28 дней отмечалось облегчение таких симптомов, как чихание, ринорея, зуд и заложенность носа, ощущение зуда и жжения в глазах, слезотечение и покраснение глаз. Биластин эффективно контролировал симптомы в течение 24 часов [12, 13].

Тип, частота и тяжесть побочных эффектов биластина у подростков в возрасте от 12 до 17 лет были сопоставимы с таковыми у взрослых, что подтверждало профиль безопасности, установленный в клинических исследованиях [12].

На фоне лечения биластином (препаратом Никсар®) около 15% пациентов отмечали развитие по крайней мере одного нежелательного явления. Наиболее частыми были головная боль, сонливость, утомляемость.

В период проведения исследования о случаях развития серьезных нежелательных реакций не сообщалось.

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что антигистаминный препарат второго поколения биластин (Никсар®) является достаточно эффективным у детей с сезонным АР легкой и среднетяжелой течения и может быть рекомендован в качестве стартовой терапии.

Заключение

Аллергический ринит является значимой проблемой в аллергологии и педиатрии.

На сегодняшний день разработан четкий алгоритм действий при АР. В соответствии с предложенной четырехступенчатой терапией при легкой, а также среднетяжелой форме заболевания в зависимости от степени выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов сначала рекомендуется назначать H₁-антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды либо их комбинации.

Согласно результатам проведенного исследования, 50–80% детей с легким и среднетяжелым сезонным АР беспокоят назальные симптомы разной степени выражен-



ности. На заложенность носа приходится 80,77% случаев, чихание – 78,21%, зуд в носу – 74,36%, ринорею – 57,69% случаев. В 28–36% случаев симптомам АР сопутствуют конъюнктивальные симптомы: слезотечение (35,89%), зуд в глазах (33,33%) и отек глаз (28,21%), а также першение в горле (15,38%), кашель (12,82%).

У детей умеренно тяжелые проявления АР сопровождаются общим недомоганием (44,12%), слабостью (32,35%) и головной болью (23,53%).

Субъективная оценка назальных симптомов АР по ВАШ указывала на легкую или среднетяжелую форму течения. Так, средний балл составлял от 3,4 до 4,4. Выраженность конъюнктивальных симптомов дети оценили от 3,5 до 4,3 балла. Недомогание, сонливость и головная боль зна-

чимо чаще беспокоили детей со среднетяжелыми симптомами АР – от 2,1 до 2,7 балла.

Согласно субъективной оценке пациентов, терапия биластином (препаратом Никсар®) сопровождалась статистически значимым уменьшением заложенности носа, ринореи, чихания и зуда в носу ($Z = 3,2958$; $p = 0,001$), слезотечения, зуда и отека глаз ($Z = 3,2958$; $p = 0,001$), общего недомогания, слабости и головной боли ($Z = 3,1797$; $p = 0,0014$).

Следовательно, базисная терапия первой ступени является одним из эффективных методов, позволяющих существенно снизить интенсивность проявлений АР в течение сезона цветения и таким образом улучшить качество жизни пациентов. 🌻

Литература

1. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. М., 2020.
2. Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Геппе Н.А. и др. РАДАР. Аллергический ринит у детей. Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медиа Медичи, 2020.
3. Ненашева Н.М., Шиленкова В.В. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (1): 25–31.
4. Аллергический ринит: клинические рекомендации / под ред. А.С. Лопатина, В.В. Шиленковой. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2022.
5. Никифорова Г.Н., Федоскова Т.Г., Свистушкин В.М. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов. РМЖ. 2018; 8 (1): 46–52.
6. Bousquet J, Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
7. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Чучалин А.Г. и др. ARIA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины. Российский аллергологический журнал. 2017; 14 (3): 46–54.
8. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2015; 29: 14–21.
9. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. Allergy. 2015; 70 (5): 474–494.
10. Бодня О.С., Ненашева Н.М. Антигистаминные препараты 2-го поколения при аллергическом рините: опыт реальной клинической практики. РМЖ. 2019; 27 (3): 45–50.
11. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Никсар.
13. Kuna P, Bachert C., Nowacki Z., et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. Clin. Exp. Allergy. 2009; 39 (9): 1338–1347.

Seasonal Allergic Rhinitis Symptoms Control in Adolescents Against the Background of Taking Bilastin

R.M. Fayzullina, MD, PhD, Prof.¹, Z.A. Shangareyeva, PhD¹, A.V. Sannikova, PhD^{1,2}

¹ Bashkir State Medical University

² City Children's Clinical Hospital No. 17, Ufa

Contact person: Rezeda M. Fayzullina, fayzullina@yandex.ru

The article provides data on the use of the second-generation antihistamine Bilastin (Nixar®) in adolescents over 12 years of age with seasonal allergic rhinitis.

Bilastin (Nixar®) has demonstrated efficacy in the treatment of seasonal allergic rhinitis of mild and moderate severity.

The symptoms of allergic rhinitis, such as nasal congestion, rhinorrhea, sneezing, itching in the nose, concomitant conjunctival syndrome and general symptoms assessed on a visual analog scale significantly decreased. The results obtained allow us to consider this drug as one of the most effective in children with seasonal allergic rhinitis in combination with conjunctivitis.

Key words: children, allergic rhinitis, control, visual analog scale, antihistamine drug



¹ Российский университет дружбы народов

² Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Белорусской», Москва

³ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Круглогодичный аллергический ринит, ассоциированный с рекуррентными ОРВИ и рецидивирующими хроническими герпесвирусными инфекциями: клиническая эффективность таргетной интерферона- и иммуномодулирующей терапии

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.¹⁻³, Е.О. Халтурина, к.м.н.^{2,4}, Н.В. Гарскова^{2,3}

Адрес для переписки: Наталья Викторовна Гарскова, garskova@bk.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Гарскова Н.В. Круглогодичный аллергический ринит, ассоциированный с рекуррентными ОРВИ и рецидивирующими хроническими герпесвирусными инфекциями: клиническая эффективность таргетной интерферона- и иммуномодулирующей терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-37-24-29

Ежегодно регистрируется рост количества иммунокомпрометированных пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР), что в первую очередь связано с дисрегуляторными процессами в локальной и системной противомикробной иммунной защите, дефектами функционирования системы интерферонов (ИФН) на фоне формирующегося Th2-зависимого иммунного ответа. Вследствие этих нарушений лечение больных, страдающих КАР, с рекуррентными ОРВИ (рОРВИ) и рецидивирующими хроническими герпесвирусными инфекциями (рХГВИ) представляет собой особую проблему. Любой эпизод ОРВИ или обострение рХГВИ усугубляют течение и увеличивают частоту обострений КАР, что приводит к затяжному, тяжелому течению аллергического заболевания.

В группу наблюдения отобраны 33 пациента, из них 14 мужчин и 19 женщин, в возрасте от 23 до 60 лет с различными фенотипами АР, рОРВИ и рХГВИ.

Проведено комплексное аллергологическое и иммунологическое исследование, в результате которого выявлены моно- и комбинированные дефекты функционирования системы ИФН, а также различные нарушения противовирусной иммунной защиты.

Наряду с классическим противоаллергическим лечением КАР топическими глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами второго поколения дополнительно проводилась разработанная на основании результатов иммунологического исследования программа комбинированной интерферона- и иммунотерапии, включавшая локальную и системную терапию рекомбинантным ИФН- α -2b в комплексе с антиоксидантами, в частности препаратом Виферон[®], таргетную иммуномодулирующую терапию глюкозаминилмурамилдипептидом, который чередовали с гексапептидом, а именно десятидневные курсы препарата Ликопид[®] и препарата Имунофан[®] соответственно.

Разработанная программа была нацелена на восстановление основных нарушений противовирусной иммунной защиты, регресс дисбаланса в иммунной системе.

Применение программы комбинированной интерферона- и иммунотерапии способствовало контролю над симптомами КАР, снижению частоты эпизодов рОРВИ и обострений рХГВИ, а также потребности в базисной фармакотерапии.

Ключевые слова: аллергический ринит, рекуррентные ОРВИ, хронические герпесвирусные инфекции, интерферон α 2b, глюкозаминилмурамилдипептид, гексапептид, аргинил- α -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин



Введение

Одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний считается круглогодичный аллергический ринит (КАР). При этом ежегодно регистрируется рост заболеваемости КАР [1–3]. Отмечается также увеличение количества иммунокомпрометированных пациентов, страдающих рекуррентными острыми респираторными вирусными инфекциями (рОРВИ) и рецидивирующими хроническими герпесвирусными инфекциями (рХГВИ) [4–6].

Особая проблема – лечение пациентов, страдающих КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ, поскольку такая коморбидность, как правило, возникает на фоне дисрегуляторных нарушений врожденного или приобретенного иммунитета.

Наряду со сформировавшимся преимущественно Th2-иммунным ответом, обуславливающим развитие КАР, нарушаются основные механизмы противомикробной защиты как на локальном уровне (мукозальный иммунитет), так и системном [7, 8], снижается индуцированная продукция интерферонов (ИФН) 1 и 2. В ряде случаев наблюдаются дефицит иммуноглобулина А (IgA), и/или естественных киллерных клеток (ЕКК), и/или цитотоксических Т-лимфоцитов, и/или естественных киллерных Т-клеток, Th1, продуцирующих провоспалительные цитокины, различные дефекты функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), что приводит к возникновению рОРВИ и рХГВИ [7, 9].

У пациентов с КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ, нарушается взаимодействие механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, развивается тканевая гиперреактивность на фоне персистирующего воспаления [10].

Персонализированный подход к терапии требует учета гетерогенности фенотипов/эндотипов АР, доминирующей симптоматики, наличия сопутствующих заболеваний, эндотипа воспаления. Алгоритм терапии зависит и от тяжести симптомов [11, 12]. В настоящее время используется классификация АР, которая основана на выделении различных фенотипов. Она учитывает тяжесть, длительность заболевания, временные паттерны, ведущие симптомы, возможность и степень контроля заболевания, а также пусковой фактор и наличие коморбидной патологии [13, 14]. Так, в работах Н.С. Татаурщиковой и соавт. в отдельный фенотип выделен вирус-ассоциированный АР [9]. С одной стороны, формируются благоприятные условия для более быстрого проникновения патогена и развития толерантности к противоинойфекционной терапии. С другой стороны, респираторные вирусы, герпесвирусы обладают высокой тропностью к слизистым оболочкам верхних дыхательных путей, определяя более тяжелое течение воспалительного процесса [15]. ХГВИ способны негативно воздействовать на иммунную систему и обладают механизмами ускользания от нее. Речь, в частности, идет о возможности смены антигенных

детерминант и иммунодоминантных мишеней в вирусных белках. Герпесвирусы могут повреждать систему ИФН или приводить к ее истощению, негативно влияя на клеточные и гуморальные механизмы противомикробной иммунной защиты [16]. Как следствие, возникают коморбидные заболевания, такие как КАР, ассоциированный с рОРВИ и рХГВИ.

В некоторых работах отмечаются неадекватность, несовершенство и отсутствие эффекта фармакотерапии КАР [17–19].

В связи с вышеизложенным актуальна разработка программ комплексного лечения иммунокомпрометированных коморбидных пациентов с КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ, включающих интерфероно- и иммунотерапию и направленных на восстановление основных механизмов противовирусной иммунной защиты.

Цель исследования

На основании клинико-иммунологического исследования разработать программу комплексного лечения коморбидных иммунокомпрометированных пациентов, страдающих КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ, включающую таргетную интерфероно- и иммунотерапию, и оценить ее клиническую эффективность.

Материал и методы

Под наблюдением находились 33 пациента обоего пола в возрасте от 23 до 60 лет, страдающие более трех лет КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ. Исследование было проведено на базе клинико-диагностического центра «МЕДСИ на Белорусской» (Москва).

Проведение исследования одобрено комиссией по вопросам этики.

У всех пациентов, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г., получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Выполнено клинико-anamnestическое исследование. В частности, проанализированы данные амбулаторных карт, жалобы и анамнестические показатели, проведено физикальное обследование.

Для уточнения спектра сенсибилизации использован иммуноферментный анализ (ИФА), уровня специфических IgE – ImmunoCAP. С целью верификации герпесвирусной инфекции применяли ИФА, определения репликации герпесвирусных инфекций, вызванных, в частности, вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 и 2, вирусом герпеса человека 6 (ВЧГ-6), цитомегаловирусом (ЦМВ), в различных биоматериалах (кровь, соскоб с миндалин, слюна и т.д.) – метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Состояние основных механизмов клеточной противовирусной иммунной защиты (Т-лимфоцитов – CD19⁺, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ и ЕКК – CD3⁺CD16⁺CD56⁺) оценивалось с помощью метода



проточной цитометрии. Уточнялось также наличие нейтропении. Изучалась индуцированная продукция ИФН- α и ИФН- γ . Выраженность симптомов КАР оценивалась по десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с учетом таких клинических критериев, как заложенность носа, зуд в носу, чихание, насморк. Устанавливалась ежегодная частота обострений рХГВИ и эпизодов рОРВИ.

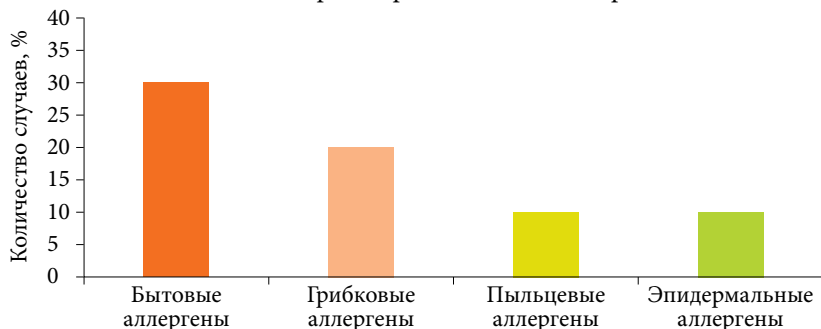


Рис. 1. Структура сенсibilизации к различным аллергенам у пациентов с КАР

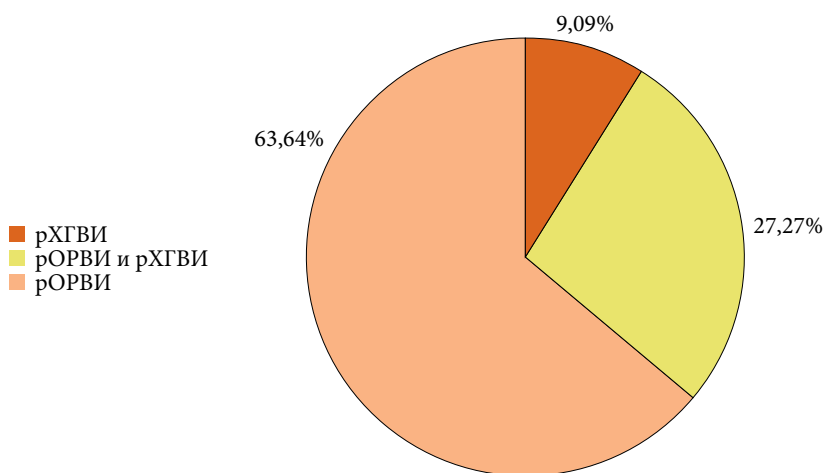


Рис. 2. Частота встречаемости рХГВИ и эпизодов рОРВИ

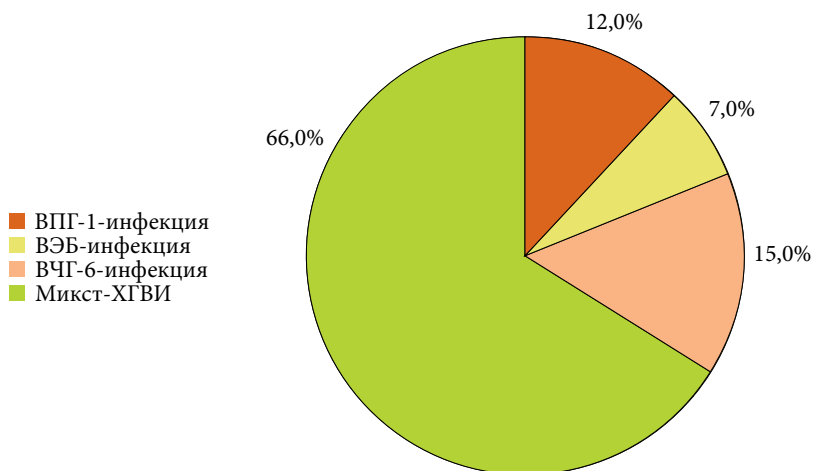


Рис. 3. Частота встречаемости различных герпесвирусных инфекций

Все пациенты ранее получали стандартную противоаллергическую терапию интраназальными глюкокортикостероидами (ГКС), системными антигистаминными препаратами второго поколения. На фоне данной терапии полного контроля над симптомами КАР не достигалось. Аллергенспецифическая иммунотерапия не проводилась.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием компьютерных программ StatPlus (версия 17.0 для Windows).

Для анализа полученных данных оценивали правильность распределения выборки. Применены методы непараметрической статистики.

Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3).

С целью установления значимости различий между количественными показателями независимых групп (исследуемые группы, группа сравнения) использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты исследуемой группы страдали КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ. У 75,76% отмечались симптомы только КАР, у 24,24% – КАР и сезонного аллергического ринита.

Тяжесть КАР по ВАШ составила 4,0 (3,5–6,5) балла.

У всех больных подтверждена сенсibilизация к бытовым, и/или эпидермальным, и/или грибковым аллергенам с помощью ИФА и/или ImmunoCAP.

Сенсibilизация к бытовым аллергенам имела место у 36,17% пациентов, к грибковым – у 29,79%, к пыльцевым и эпидермальным – у 17,02% (рис. 1).

У 63,64% испытуемых отмечались рОРВИ, ассоциированные с ВЭБ и ВЧГ-6 в стадии репликативной активности, у 9,09% – рХГВИ, у 27,27% – рОРВИ и рХГВИ (рис. 2).

Частота рХГВИ составила 8,0 (6,0–10,0) в год, при этом в 72,2% случаев выявлен ВПГ-1, в 27,8% – ВПГ-2. Количество эпизодов рОРВИ достигало 6,0 (5,0–11,0) в год. В 34,15% случаев отмечены моно-ХГВИ, из них 12,19% были ассоциированы с ВПГ-1, 14,63% – с ВЧГ-6, 7,32% – с ВЭБ. По частоте встречаемости лидировали микст-ХГВИ – 65,85% случаев. При этом по 9,76% случаев приходилось на ВЭБ + ВЧГ-6 и ВПГ-1 + ВПГ-2, до 46,34% – на другие микст-ХГВИ (рис. 3).

В 100% случаев выявлены моно- или комбинированные иммунодефициты. В 30,76% случаев обнаружена лейкопения – $4,07 (3,66–4,29) \times 10^9$, в 43,47% – относительная нейтропения со снижением уровня НГ до 45,2 (41,2–45,8)%, в 47,83% – относительный лимфоцитоз – 42,7 (41,05–43,0)%. У 66,67% пациентов относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов $CD3^+CD8^+$ было снижено или сохранялось на нижней границе нормы – 23,81 (20,91–27,10)%, у 61,53% выявлен дефицит относительного количества ЕКК $CD3^+CD16^+CD56^+$ – 5,1 (4,00–6,15)%, у 75% – дефицит индуцированной продукции ИФН- α .



Комбинированные иммунные дефициты обнаружены в 36,37% случаев. Кроме того, были установлены разные комбинации нарушений иммунной системы и частота их встречаемости:

- дефицит Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ + дефицит индуцированной продукции ИФН-α – 13,63%;
- нейтропения + дефицит индуцированной продукции ИФН-α – 4,54%;
- дефицит Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ + дефицит ЕКК + дефицит ИФН-α – 9,09%;
- дефицит Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ + дефицит ЕКК + дефицит индуцированной продукции ИФН-α – 4,54%;
- дефицит Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ + нейтропения – 4,54%.

Как было отмечено ранее, у всех пациентов проводилась классическая противоаллергическая терапия антигистаминными препаратами второго поколения, назальными ГКС-препаратами с частичным контролем симптомов КАР. Пациенты с рОРВИ обязательно обследовались у оториноларинголога с выполнением передней риноскопии, бактериального исследования соскоба из зева и неба, а также соскоба с небных дужек и/или слюны на ДНК герпесвирусов. При необходимости проводилась санация очагов хронической инфекции носоглотки. Всем пациентам с рХГВИ назначались короткие и пролонгированные курсы синтетических противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир или фамцикловир) в соответствии со стандартами лечения. При этом на фоне проведенной терапии количество эпизодов рОРВИ и рХГВИ оставалось высоким – до 10–12 в год.

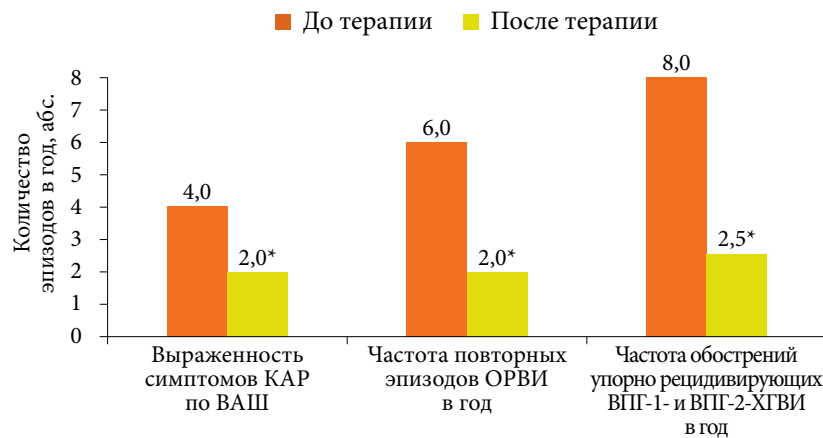
В отсутствие устойчивого положительного эффекта от терапии, проводимой в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами, а также с учетом выявленных дефектов в основных звеньях противовирусной иммунной защиты было принято решение о разработке программы комплексного лечения коморбидных иммунокомпromетированных пациентов, страдавших КАР, ассоциированным с рОРВИ и рХГВИ.

Программа включала:

- 1) терапию антигистаминными препаратами второго поколения и топическими ГКС;
- 2) таргетную пролонгированную локальную и системную терапию рекомбинантным ИФН-α-2b (рИФН-α-2b) в комплексе с антиоксидантами (препаратом Виферон® в форме геля и суппозиториях) для коррекции интерферонового статуса;
- 3) применение глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) (препарата Ликопид®) для восстановления уровня ИГ, а также количества и функциональной активности ЕКК;
- 4) применение гексапептида (ГП) – аргинил-α-аспартиллизил-валил-тирозил-аргинина, который является синтетическим активным центром гормона тимопоэтина (препарата Имунофан®) для восстановления цитотоксических Т-лимфоцитов.

Комплексная программа выполнялась следующим образом: пациенты получали локальную (Виферон-гель) и системную (Виферон-суппозитории) пролонгированную терапию рекомбинантным рИФН-α-2b в комплексе с антиоксидантами в дозе 3 млн МЕ ежедневно в течение одного месяца, далее дозы препарата градуированно снижались каждые три недели вплоть до отмены. Курс интерферонотерапии составил три с половиной месяца. Ликопид® назначали в дозе 3 мг/сут сублингвально три раза в день равными дозами. Проведено три десятидневных курса с частотой один раз в месяц. Курсы Ликопида чередовались с интраназальным применением Имунофана в виде спрея по две дозы (45 мкг/доза) один раз в день. Проведено три десятидневных курса с частотой один курс раз в месяц. Перерыв между курсами Ликопида и Имунофана составлял пять дней.

После завершения программы комплексной терапии, включавшей таргетную интерфероно- и иммуномодулирующую терапию, был проведен анализ клинической эффективности в зависимости от выраженности симптомов КАР, частоты рОРВИ и рХГВИ. В частности, установлено снижение в два раза выраженности симптомов КАР, оцениваемой по ВАШ, – 2,0 (1,0–3,0) балла ($p < 0,05$), в три раза – количества ежегодных эпизодов рОРВИ – до 2,0 (1,5–2,5) ($p < 0,05$), в три с половиной раза – количества ежегодных обострений рХГВИ – до 2,5 (2,0–3,5) ($p < 0,05$) (таблица, рис. 4).



* $p < 0,05$ между критериальными клиническими признаками до и после применения программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии.

Рис. 4. Критериальные клинические признаки эффективности программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

Критериальные клинические признаки эффективности программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (Ме (Q1–Q3))

Критериальные клинические признаки	До лечения	После лечения
Выраженность симптомов КАР по ВАШ	4,0 (3,5–6,5)	2,0 (1,0–3,0)*
Частота повторных эпизодов ОРВИ в год	6,0 (5,0–11,0)	2,0 (1,5–2,5)*
Частота обострений упорно рецидивирующих ВПГ-1- и ВПГ-2-ХГВИ в год	8,0 (6,0–10,0)	2,5 (2,0–3,5)*

* $p < 0,05$ между критериальными клиническими признаками до и после применения программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии.



Обсуждение результатов

У пациентов, страдающих КАР, ассоциированных с рОРВИ и рХГВИ, имеют место различные моно- и комбинированные нарушения в системе интерферонов и иммунной системе. Дисрегуляторные нарушения на уровне локального и системного противовирусного врожденного и приобретенного иммунитета способствуют рецидивированию респираторных и герпесвирусных инфекций. При этом острые эпизоды рОРВИ и рХГВИ отягощают течение КАР, снижают контроль над его симптомами даже на фоне проведения стандартной противоаллергической терапии.

В исследуемой нами группе у всех пациентов были выявлены или моно-, или комбинированные нарушения различных звеньев врожденного и/или адаптивного иммунитета, непосредственно участвующих в противовирусном иммунном ответе, а также нарушение одной из основных линий противовирусной защиты – интерферонового профиля. Так, в 75,00% случаев выявлен дефицит индукции ИФН- α , в 43,47% – снижение количества НГ, в 66,67% – отсутствие адекватного ответа цитотоксических Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ на активную вирусную инфекцию, в 61,53% случаев – дефицит клеток врожденного иммунитета ЕКК CD3⁺CD16⁺CD56⁺ с неспецифическими цитотоксическими возможностями по уничтожению инфицированных любыми вирусами клеток.

Разработанная нами комплексная программа интерфероно- и иммунотерапии, включавшая пролонгированную локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию рИФН- α -2b в сочетании с антиоксидантами (препаратом Виферон®), иммунотерапию ГП (препаратом Имунофан®) и ГМДП (препаратом Ликопид®), с целью коррекции выявленных нарушений в системе ИФН, в частности с целью восстановления количества и функциональной активности клеток иммунной системы, продемонстрировала позитивные клинические эффекты. Так, в два раза

снизилась выраженность симптомов КАР по ВАШ, в три раза уменьшилось число эпизодов рОРВИ/в год и в три с половиной раза – обострений рХГВИ в год. В связи с чем на основании полученных данных мы полагаем, что на фоне терапии, направленной на восстановление локальной и системной противовирусной иммунной защиты, происходит значительное уменьшение вирусной нагрузки на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, что достоверно влияет на снижение выраженности симптомов КАР, о чем свидетельствует снижение баллов при оценке по ВАШ.

Заключение

Таким образом, на фоне разработанной нами комплексной программы лечения пациентов, страдающих КАР, ассоциированных с рОРВИ и рХГВИ, включающей стандартную противоаллергическую, а также таргетную интерфероно- и иммуномодулирующую терапию, получено достоверное улучшение контроля симптомов КАР, кроме того, достигнуто снижение частоты эпизодов рОРВИ и обострений рХГВИ, при этом снизилась потребность в базисной фармакотерапии. Полученные данные свидетельствуют о выраженной клинической эффективности разработанной нами комплексной программы лечения пациентов с КАР, ассоциированных с рОРВИ и рХГВИ, направленной в первую очередь на восстановление системы интерферонов и нормального функционирования основных механизмов противовирусной иммунной защиты системы, что позволило снизить частоту обострений и выраженность проявлений аллергического воспаления, частота и тяжесть обострений которого провоцировались острым вирусным процессом.

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют необходимость постоянного совершенствования тактики персонализированных подходов к лечению иммунокомпрометированных пациентов, страдающих КАР на фоне сопутствующих рОРВИ и рХГВИ, с последующей разработкой индивидуализированных программ реабилитации иммунной системы. 🍌

Литература

1. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020.
2. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В. и др. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения. Лечащий врач. 2018; 4 // <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436957>.
3. Fokkens W.J., Lund V., Luong A.U., Orlandi R.R. A comparison of international guidelines for rhinosinusitis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2022; 10 (6): 1418–1422.
4. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Халтурина Е.О., Чудилова Г.А. Эффективность иммунопатогенетически обоснованной программы системной и локальной интерферонотерапии у иммунокомпрометированных детей раннего возраста. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020; 24 (4): 354–367.
5. Новиков Д.К., Аляхнович Н.С., Выхристенко Л.Р. и др. Аллергия: инновации представлений, диагностики, лечения и подготовки врачей. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2020; 1: 35–61.
6. Татаурщикова Н.С., Сангидорж Б., Русанова А.С. Локальная иммунотерапия в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 28–31.
7. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В. Интерфероны и противовирусный ответ. Эффективная фармакотерапия. 2018; 14: 14–21.
8. Зубченко С.А., Ломиковская М.П., Чопяк В.В. Респираторная аллергия и герпесвирусные инфекции 4-го и 6-го типов. Российский аллергологический журнал. 2018; 15 (2): 69–70.



9. Татаурщикова Н.С. Особенности аллергического воспаления в оценке фенотипов аллергического ринита. Фарматека. Дерматология/Аллергология. 2018; s1: 12–15.
10. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Лучшева Ю.В. Персистирующий аллергический ринит как фактор, вызывающий и осложняющий течение острых и хронических бактериальных заболеваний ЛОР-органов. Фарматека. 2020; 27 (5): 95–101.
11. Мачарадзе Д.Ш., Пешкин В.И., Янаева Х.А. Аллергический ринит: особенности диагностики и лечения. Поликлиника. 2019; 1-2-S8: 13–16.
12. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. Аллергический ринит. Российский аллергологический журнал. 2022; 19 (1): 100–141.
13. Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (8): 33–36.
14. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Левина Л.А. и др. Реальные возможности оптимизации лечения больных аллергическим ринитом. Медицинский совет. 2022; 16 (8): 98–104.
15. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Купченко А.Н. и др. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона-α2b при острых респираторных инфекциях. Терапевтический архив. 2018; 90 (11): 48–54.
16. Lee A.J., Ashkar A.A. The Dual nature of type I and type II interferons. Front. Immunol. 2018; 9: 2061.
17. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 22 (2): 226–234.
18. Шапошникова Л.И., Алферова Н.А., Бегма К.С. и др. Интерфероны и их применение в противовирусной терапии. Успехи в химии и химической технологии. 2018; 32 (14 (210)): 43–44.
19. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении атопических заболеваний. Медицинская иммунология. 2016; 18 (1): 15–20.

Year-Round Allergic Rhinitis Associated with Recurrent Acute Respiratory and Recurrent Chronic Herpes Virus Infections: Clinical Effectiveness of Targeted Interferon and Immunomodulating Therapy

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.¹⁻³, E.O. Khalturina, PhD^{2,4}, N.V. Garskova^{2,3}

¹ Peoples' Friendship University of Russia

² Clinical and Diagnostic Center 'MEDSI on Belorusskaya', Moscow

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical and Biological Agency

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Natalya V. Garskova, garskova@bk.ru

An increase in the number of immunocompromised patients with year-round allergic rhinitis (YAR) is recorded annually, which is primarily associated with dysregulatory processes in local and systemic antimicrobial immune defense, defects in the functioning of the interferon system (IFN) on a base of an emerging Th2-dependent type of immune response. The treatment of patients suffering from YAR with recurrent ARVI (rARVI) and recurrent chronic herpesvirus infections (rCHVI) due to these disorders is a particular problem, since it has been convincingly shown that any episode of ARVI or exacerbation (rCHVI) aggravates the course and increases the frequency exacerbations of YAR, which leads to a prolonged, severe course of an allergic disease. The study group included 33 patients, aged 23–60 years, 14 men, 19 women, with different phenotypes of allergic rhinitis, rARVI and rCHVI. A comprehensive allergological and immunological study was carried out, mono- and combined defects in the functioning of the interferon system, various violations of antiviral immune defense were identified. Simultaneously with the classical antiallergic therapy of YAR with topical corticosteroids and 2nd generation antihistamines, patients were additionally underwent a program of combined interferon and immunotherapy developed on the basis of an immunological study: local and systemic interferon therapy with recombinant IFN-α-2b in combination with antioxidants (Viferon), targeted immunomodulatory therapy – 10-day courses of Likopid (glucosaminylmuramyl dipeptide), in alternation with short 10-day courses of Imunofan (hexapeptide). The purpose of the developed program was to restore the main violations of antiviral immune defense, regression of the imbalance in interferon system. The developed program of combined interferon and immunotherapy had a confirmed positive clinical efficacy: control over YAR symptoms was restored, the frequency of rARVI episodes and exacerbations of rCHVI was reduced, and the need for basic pharmacotherapy decreased.

Key words: allergic rhinitis, recurrent ARVI, chronic herpes virus infections, interferon α 2b, glucosaminylmuramyl dipeptide, hexapeptide



¹ Российский университет дружбы народов

² Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Белорусской», Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁴ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

Клинико-иммунологическая эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1, 2}, Е.О. Халтурина, к.м.н.^{2, 3},
В.В. Малиновская, д.б.н., проф.⁴

Адрес для переписки: Евгения Олеговна Халтурина, jane_k@inbox.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Клинико-иммунологическая эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 30–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-37-30-41

Актуальность проблемы атипичных хронических активных герпесвирусных коинфекций (АХА-ГВИ) связана со сложностью их диагностики и лечения, наличием разнообразных клинических масок, в основе которых лежат процессы нейрориммуновоспаления. Предполагается, что развитие постковидного синдрома у этих пациентов обусловлено реактивацией герпесвирусов на фоне дисрегуляторных процессов в иммунной системе и системе интерферонов (ИФН), вызванных SARS-CoV-2.

Цель – оценить клинико-иммунологическую эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы (ИПРИС), включающей таргетную интерфероно- и иммуномодулирующую терапию (ТИИТ), у пациентов с АХА-ГВИ до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде.

Материал и методы. Группа исследования включала 35 пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 60 лет, страдавших АХА-ГВИ и получавших лечение с использованием ИПРИС. На фоне ИПРИС, включавшей только ИФН-терапию, пациенты перенесли COVID-19. Спустя две – четыре недели после отмены ИФН-терапии наблюдался рецидив АХА-ГВИ, в связи с чем ИПРИС была проведена повторно.

Результаты. У пациентов с АХА-ГВИ оценены клинические симптомы, ассоциированные с синдромом хронической усталости (СХУ) и когнитивными расстройствами, до, после проведения ИПРИС и в постковидном периоде с использованием разработанной нами шкалы. Выявлены нарушения в системе противовирусной иммунной защиты и системе ИФН: снижение индуцированной продукции ИФН- α , количества нейтрофильных гранулоцитов, CD3⁺CD56⁺ и естественных киллерных клеток.

Принимая во внимание преобладающие нарушения в иммунной системе, нами *de novo* была создана ИПРИС, которая наряду с другими лечебными мероприятиями включала ТИИТ, доказавшая высокую клинико-иммунологическую эффективность до, во время COVID-19, а также в постковидном периоде.

Заключение. Комплексный подход к лечению АХА-ГВИ с использованием ИПРИС, включающей ТИИТ, позволяет не только значительно улучшить состояние иммунокомпрометированных пациентов, обеспечить регресс СХУ, когнитивных расстройств, восстановить работоспособность пациентов, но и оказать положительное влияние на клиническое течение и исход COVID-19.

Ключевые слова: иммунокомпрометированные пациенты, интерферонотерапия, герпесвирусы, интеграционная программа реабилитации иммунной системы, синдром хронической усталости



Введение

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что до 95–98% населения мира в разные периоды своей жизни были инфицированы герпесвирусами (*Herpesviridae*). Однажды попав в организм человека, герпесвирусы остаются в нем в латентных или нецитолитических формах и могут реактивироваться в условиях стресса или иммуносупрессии [1, 2]. Эти и родственные им вирусы непосредственно модулируют экспрессию генов человека, иммунный ответ, метаболизм клеток и даже эпигенетическую среду хозяина, способствуя возникновению целого ряда патологических процессов [3].

Среди семейства *Herpesviridae* наиболее часто именно вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) является возбудителем атипичной хронической активной инфекции (АХА-ВЭБ), которая может протекать как в виде моно-, так и в виде микст-инфекции (атипичных хронических активных герпесвирусных коинфекций (АХА-ГВИ)) [4, 5].

В настоящее время проблема АХА-ГВИ является чрезвычайно актуальной для врачей терапевтического профиля в связи с наличием множества клинических масок, развитием коморбидных состояний, вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, что затрудняет оценку жалоб и не позволяет своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию [6–8].

Пациенты с АХА-ГВИ длительное время страдают от клинических проявлений миалгического энцефаломиелиита/синдрома хронической усталости (СХУ). У них отмечаются выраженные нарушения когнитивных функций, снижение памяти, внимания, нарушения сна, мигрирующие артралгии, миалгии, многочисленные и разнообразные вегетативные нарушения, плохая переносимость адекватных физических нагрузок и быстрая истощаемость, в основе которых лежат процессы нейроиммуновоспаления как в центральных, так и периферических отделах центральной и вегетативной нервной системы [9]. Нередко имеют место вирус-ассоциированные рекуррентные ОРВИ, хронические рецидивирующие герпесвирусные инфекции, вызванные вирусами простого герпеса 1 и 2 (ВПГ-1 и ВПГ-2), хроническая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и ассоциированные с вирусом герпеса человека 6 (ВЧГ-6) инфекции, хронические бактериальные и грибковые инфекции [5]. Зачастую персистирующее течение этих инфекций приводит к развитию аутоиммунной патологии, индукции лимфопролиферативных заболеваний, ведущих к значительному снижению качества жизни пациентов, их социальной дезадаптации и даже стойкой инвалидизации [10].

Большинство современных подходов к лечению герпесвирусных инфекций основаны на назначении локальных и системных противовирусных препаратов синтетического происхождения. Однако у иммунокомпрометированных пациентов с упорно рецидивирующими инфекциями или АХА-ГВИ

синтетические противовирусные препараты, даже с использованием пролонгированных схем с включением индукторов интерферонов (ИФН), не дают длительного, стойкого клинического эффекта. По завершении курса терапии или даже на фоне проводимой противовирусной терапии отмечаются тенденция к рецидивированию или неполная клиническая ремиссия [11–13].

Появление вируса SARS-CoV-2 и разнообразие его генотипических вариантов представляют значительные сложности при АХА-ГВИ вследствие уже имеющихся у этих пациентов дефектов функционирования противовирусной иммунной защиты организма и системы ИФН. Дефицит выработки ИФН [14], дисрегуляторные процессы в иммунной системе, возникающие под влиянием SARS-CoV-2, могут способствовать активации персистирующих латентных ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ-6, что описано при тяжелой или критично тяжелой острой инфекции COVID-19 [15–18]. Установлено, что многие переболевшие COVID-19 испытывают стойкие физические, когнитивные и психологические расстройства, которые в настоящее время трактуются в рамках симптомокомплекса, обобщенного в понятие «постковидный синдром» [19–23].

Предполагается, что у некоторых пациентов причиной развития стойких симптомов постковидного синдрома даже при условии, что SARS-CoV-2 полностью элиминирован из крови, различных тканей, в том числе нервной, может быть дефицит ИФН-α, вызванный вирусом и повлиявший на возникновение дисрегуляторных процессов в иммунной системе во время острого COVID-19, что привело к нарушению функционирования противовирусных механизмов иммунной защиты. Именно эти нарушения способствуют реактивации латентных патогенов, в частности герпесвирусов, которые начинают активно реплицировать и поражают различные ткани, органы и системы, вызывая нейроиммуновоспаление, в том числе энцефаломиелит, ассоциированный с СХУ, различные аутоиммунные расстройства, обострение АХА-ГВИ.

В этой связи требуется создание новой интеграционной программы реабилитации иммунной системы (ИПРИС) для лечения АХА-ГВИ до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде.

Цель исследования

Целью исследования стала оценка клинко-иммунологической эффективности созданной *de novo* интеграционной программы реабилитации иммунной системы, включающей таргетную интерферон- и иммуномодулирующую терапию (ТИИТ), для пациентов, страдающих АХА-ГВИ, до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде.

Материал и методы

В группу исследования (ГИ) были включены 35 пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 60 лет, стра-



давших АХА-ГВИ и получавших на первом этапе дифференцированную ИПРИС, включая ТИИТ. В дальнейшем на фоне проводимой терапии эти пациенты перенесли COVID-19. Через две – четыре недели после отмены ИФН-терапии отмечена манифестация АХА-ГВИ, в связи с чем программа дифференцированной интеграционной реабилитации иммунной системы с ТИИТ была проведена повторно. Контрольную группу составляли 30 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ.

Исследование было проведено на базе клиничко-диагностического центра «МЕДСИ на Белорусской» (Москва) и одобрено комиссией по вопросам этики. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г. и на обработку персональных данных.

Дизайн исследования

Проведено когортное, проспективное двухэтапное исследование.

Первый этап исследования

На основании выявленных клинических симптомов/критериев и иммунологических критериев иммунокомпрометированности у пациентов с АХА-ГВИ нами была разработана и проведена ИПРИС, включающая ТИИТ, с последующей оценкой клиничко-иммунологической эффективности.

Особенности обследования пациентов с АХА-ГВИ на первом этапе исследования заключались в том, что помимо традиционных (в частности, сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови) для детекции герпесвирусных инфекций были использованы серодиагностические методы – иммуоферментный анализ (ИФА) для определения в сыворотке крови титров антител классов иммуноглобулина (Ig) – IgM M VCA EBV, IgG VCA EBV, IgG EBNA, IgG HHV6, IgM CMV, IgG CMV, IgM HSV1/2, IgG HSV1/2 и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени для обнаружения генома герпесвирусов в различных биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки), что имеет принципиальное значение для оценки выра-

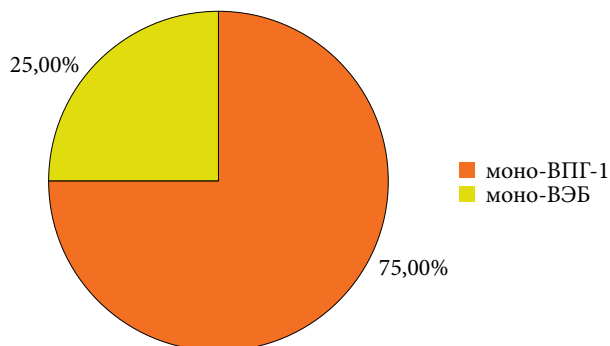


Рис. 1. Этиологическая структура моно-ГВИ

женности вирусной нагрузки и ее динамики на фоне проводимой терапии.

Для определения функционирования основных механизмов противовирусного иммунитета и системы ИФН, проводимой терапии до и по завершении ТИИТ, использовали методы проточной цитофлуориметрии (Beckman Coulter International S.A., Франция) и ИФА (ELISA). В частности, исследовали количество CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК) – CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD56⁺, нейтрофилов, индуцированную продукцию ИФН-α и ИФН-γ. В зависимости от состояния иммунной системы и интерферонов пациенты с АХА-ГВИ были разделены на две группы – ГИ 1 и ГИ 2. В ГИ 1 наряду с нарушением индуцированной продукции ИФН-α имели место дефицит ЕКК и нейтропения. В ГИ 2 преобладали нарушения индуцированной продукции ИФН-α и дефицит Т-цитотоксических лимфоцитов (СТЛ).

Через три – три с половиной месяца проведения ИПРИС, включавшей только ТИИТ, в комплексе с лечебными мероприятиями в соответствии с актуальными на тот период Временными методическими рекомендациями Минздрава России пациенты ГИ 1 и ГИ 2 перенесли COVID-19.

Второй этап исследования

Через две – четыре недели после перенесенного COVID-19 и отмены ИФН-терапии у пациентов ГИ 1 и ГИ 2 отмечена манифестация АХА-ГВИ с характерными выраженными клиническими проявлениями. Для обнаружения генома герпесвирусов в различных биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки) использована ПЦР в режиме реального времени. Определены также репликативная активность герпесвирусов и степень выраженности вирусной нагрузки.

С учетом выявленных на первом этапе исследования нарушений функционирования иммунной системы и дефектов индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ пациентам ГИ 1 и ГИ 2 была повторно проведена ИПРИС с дифференцированной ТИИТ.

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерные программы Microsoft Excel. Результаты представляли в виде медианы (Me), а также верхних и нижних квартилей (Q1–Q3). Использовали критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты

Первый этап исследования

На первом этапе исследования в ГИ была определена частота встречаемости моно-герпесвирусных инфекций (моно-ГВИ) и микст-герпесвирусных инфекций (микст-ГВИ).

Согласно полученным данным, моно-ГВИ детектировались у 22,9% пациентов, микст-ГВИ – у 77,1%. При этом среди моно-ГВИ большая часть приходилась на моно-ВПГ-1-инфекции (рис. 1). В то же время



в случае с микст-ГВИ отмечено доминирование ВЭБ-инфекций – 74,1%.

При анализе этиологической структуры микст-ГВИ выявлены лидирующие сочетания: ВПГ-1 + ВПГ-2, ВЭБ + ВЧГ-6, ВЭБ + ЦМВ + ВЧГ-6, а также ВЭБ + ЦМВ + ВЧГ-6 + ВПГ-1 – по 12,8%. Далее по частоте встречаемости сочетания микст-инфекций распределились следующим образом: ВЭБ + ЦМВ (8,7%), ВЭБ + ЦМВ + ВПГ-1 (7,4%), ВЭБ + ЦМВ + ВПГ-2 (3,8%) (рис. 2).

У всех пациентов с АХА-ГВИ имели место клинические симптомы иммунокомпрометированности. Для оценки степени выраженности характерных клинических симптомов/признаков АХА-ГВИ, ассоциированной с СХУ и когнитивными расстройствами, использовали разработанную нами ранее пятибалльную шкалу (0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – минимальные симптомы, 2 балла – средняя выраженность симптомов, 3 балла – тяжелая степень выраженности симптомов, 4 балла – очень тяжелая степень, 5 баллов – крайне тяжелая степень выраженности симптомов) (табл. 1). Учитывалось наличие или отсутствие симптомов, а также их ранжирование [24, 25].

Доминирующим и наиболее патогномичным признаком было длительное, тягостное для пациентов ощущение хронической усталости, обозначаемое в научной литературе как поствирусный синдром хронической усталости. СХУ является мультифакториальным состоянием, приводящим к развитию выраженной коморбидности, зачастую сопровождается вынужденным изменением привычного образа жизни. Пациентов сопровождают сильная слабость, потеря работоспособности, из-за чего многие бывают вынуждены отставить работу. У таких больных снижаются концентрация внимания, краткосрочная и долговременная память, когнитивные способности, появляется ощущение туманной головы. Больных беспокоят повышенная потливость, непостоянные боли в горле, мигрирующие боли и дискомфорт в мышцах и суставах (фибромиалгии), новые необычные головные боли, длительный выматывающий субфебрилитет, регионарная лимфоаденопатия, нарушение структуры сна, процесса засыпания, сонливость или бессонница. Реже возникают психогенная депрессия, нарушения вегетативного характера. Кроме того, у большей части пациентов отмечаются возвратные респираторные инфекции в виде частых повторных эпизодов ОРВИ, обострение хронических бактериальных и грибковых инфекций (хронические гаймориты, отиты, синуситы, фарингиты, циститы, уретриты, вульвовагиниты и др.), развитие коинфекций различной локализации [26].

Проведенная на первом этапе исследования оценка степени выраженности клинических симптомов/критериальных признаков у пациентов с АХА-ГВИ выявила различную степень выраженности клинической симптоматики (табл. 2).

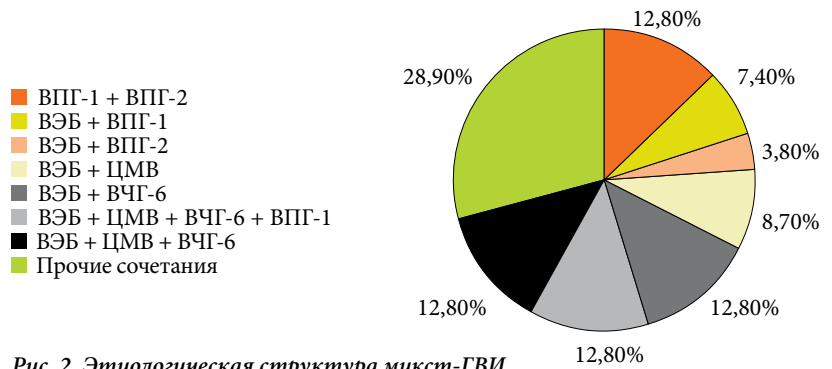


Рис. 2. Этиологическая структура микст-ГВИ

Таблица 1. Шкала оценки выраженности клинических симптомов/критериальных признаков у пациентов, страдающих АХА-ГВИ, ассоциированной с СХУ и когнитивными расстройствами

Симптом	Оценка (от 0 до 5 баллов)
Хроническая усталость	1, 2, 3, 4, 5
Непереносимость адекватной физической нагрузки	1, 2, 3, 4, 5
Длительный субфебрилитет	1, 2, 3, 4, 5
Боль и дискомфорт в горле	1, 2, 3, 4, 5
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	1, 2, 3, 4, 5
Головная боль, мигрень	1, 2, 3, 4, 5
Регионарная лимфоаденопатия	1, 2, 3, 4, 5
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	1, 2, 3, 4, 5
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	1, 2, 3, 4, 5
Снижение памяти, концентрации внимания	1, 2, 3, 4, 5
Цефалгии, артралгии, миалгии	1, 2, 3, 4, 5
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	1, 2, 3, 4, 5
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	1, 2, 3, 4, 5
Сумма баллов	13 ... 65

Таблица 2. Степень выраженности клинических симптомов/критериальных признаков АХА-ГВИ в ГИ, балл (Me (Q1–Q3))

Симптом	Оценка
Хроническая усталость	4,5 (4,0–5,0)
Непереносимость адекватной физической нагрузки	4,0 (2,5–5,0)
Длительный субфебрилитет	3,5 (3,0–4,0)
Боль и дискомфорт в горле	3,5 (3,0–4,0)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	3,0 (2,5–3,5)
Головная боль, мигрень	3,0 (2,5–3,5)
Регионарная лимфоаденопатия	4,0 (3,5–4,5)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	3,5 (3,0–4,0)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	3,0 (1,5–4,5)
Снижение памяти, концентрации внимания	3,0 (1,5–4,5)
Цефалгии, артралгии, миалгии	3,0 (1,5–4,5)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	3,5 (3,0–4,0)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	3,0 (1,5–4,5)
Сумма	44,5 (33,0–55,5)



Таблица 3. Иммунологическая эффективность программы 1 ТИИТ у пациентов ГИ 1, %

Маркер	Частота встречаемости нарушений	
	до терапии	после терапии
1. Дефекты продукции ИФН		
1.1. Индуцированный ИФН-α	100,0	68,5
1.2. Индуцированный ИФН-γ	48,0	34,0
1.3. Сывороточный ИФН-α	22,4	15,3
1.4. Сывороточный ИФН-γ	9,8	5,2
2. Дефекты гуморального звена		
2.1. Дефицит сывороточных Ig A, M, G	84,2	66,8
3. Дефекты клеточного звена		
3.1. Дефицит В-лимфоцитов	2,3	1,8
3.2. Дефицит ЕКК (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , CD56 ⁺ DR ⁺)	76,7	36,1
3.3. Дефицит Т-лимфоцитов		
3.3.1. Дефицит: CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD3 ⁺ CD56 ⁺	7,8 76,4 83,2	5,8 28,4 48,2
3.3.2. Отсутствие адекватного ответа на вирусную инфекцию: CD4 ⁺ HLA-DR CD8 ⁺ HLA-DR CD56 ⁺ HLA-DR	5,6 36,6 25,8	4,7 22,4 11,6
4. Дефекты НГ		
4.1. Нейтропения	46,3	24,2

Таблица 4. Иммунологическая эффективность программы 2 ТИИТ у пациентов ГИ 2, %

Маркер	Частота встречаемости нарушений	
	до терапии	после терапии
1. Дефекты продукции ИФН		
1.1. Индуцированный ИФН-α	100,0	57,5
1.2. Индуцированный ИФН-γ	38,0	31,0
1.3. Сывороточный ИФН-α	21,4	14,2
1.4. Сывороточный ИФН-γ	8,4	5,6
2. Дефекты гуморального звена		
2.1. Дефицит сывороточных Ig A, M, G	74,8	56,8
3. Дефекты клеточного звена		
3.1. Дефицит В-лимфоцитов	2,7	1,9
3.2. Дефицит ЕКК (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , CD56 ⁺ DR ⁺)	36,7	19,1
3.3. Дефицит Т-лимфоцитов		
3.3.1. Дефицит: CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD3 ⁺ CD56 ⁺	6,8 81,4 53,2	5,9 48,4 38,2
3.3.2. Отсутствие адекватного ответа на вирусную инфекцию: CD4 ⁺ HLA-DR CD8 ⁺ HLA-DR CD56 ⁺ HLA-DR	4,8 42,6 22,8	3,7 32,4 12,5
4. Дефекты НГ		
4.1. Нейтропения	87,3	26,5

Так, при проведении сравнительного анализа установлена более значимая выраженность таких клинических симптомов, как хроническая усталость (4,5 (4,0–5,0) балла) и непереносимость адекватной физической нагрузки (4,0 (2,5–5,0) балла). Общая сумма баллов по шкале оценки выраженности клинических симптомов/критериальных признаков составила 44,5 (33,0–55,5).

Анализ состояния лиц с АХА-ГВИ позволил установить характерные для этого инфекционного заболевания симптомы, а именно признаки инфекционно-воспалительного поражения ЛОР-органов, нейроиммуновоспаления, вызывающего энцефалопатию, сопровождающуюся когнитивными расстройствами, появление фибромиалгий и артралгий, что чаще ассоциировано не только с неврологическими расстройствами, но и с аутовоспалительными нарушениями.

В соответствии с выявленными дефектами и особенностями функционирования иммунной системы и системы ИФН, а также с преобладающими клиническими проявлениями иммунокомпрометированности пациенты с АХА-ГВИ были разделены на две группы.

Для первой группы пациентов с АХА-ГВИ преобладающими в системе иммунной противовирусной защиты и системе ИФН были нарушения Т-лимфоцитов – дефицит CD3⁺CD8⁺ (76,4%), нарушения ЕКК (CD16⁺CD56⁺ и CD16⁺CD56⁻) – дефицит их количества и/или функциональной активности (76,7%), дефекты активации CD3⁺CD8⁺ – дефицит или неадекватный ответ на вирусную инфекцию CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺ (25,8%). Дефекты в системе интерферонов, проявляющиеся нарушением спонтанной и индуцированной продукции ИФН-α, выявлены в 100% случаев, ИФН-γ – в 48% (табл. 3).

Распределение преобладающих нарушений в иммунной системе во второй группе пациентов с АХА-ГВИ было следующим. Ведущими признаками были выраженная нейтропения (87,3%), нарушения ЕКК (CD16⁺CD56⁺ и CD16⁺CD56⁻) – дефицит их количества и/или дефект функции (36,7%), дефицит CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов (76,4%), дефицит CD3⁺CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов и/или дефекты активации в виде неадекватного ответа CD3⁺CD8⁺CD25⁺ на вирусную инфекцию АХА-ГВИ (81,4%) и/или CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺ (42,6%).

При изучении интерферонового статуса выявлены интерференопатии вторичного характера по типу интерференодефицита: дефицит индуцированной продукции ИФН-α имел место у 100% пациентов, индуцированной продукции ИФН-γ – у 48% (табл. 4).

Исходя из анализа выявленных нарушений функционирования механизмов противовирусной защиты иммунной системы и особенностей дефектов системы интерферонов при АХА-ГВИ, нами разработана интеграционная программа реабилитации иммунной системы, включающая дифференцированную



Рис. 3. Интеграционная программа реабилитации иммунной системы для иммунокомпрометированных пациентов с АХА-ГВИ

продолгованную таргетную интерфероно- и иммунотерапию (рис. 3).

Принимая во внимание, что в ГИ 1 преобладали дефекты индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ, нарушения со стороны Т-клеточного звена (преобладающий дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров Т-лимфоцитов (ЕКТ), неадекватный ответ СТЛ на вирусную инфекцию в стадии репликативной активности с доминированием ВЭБ), нами была оптимизирована разработанная ранее ИПРИС, включающая ТИИТ, направленную на восстановление доминирующих нарушений.

Программа 1 таргетной интерфероно- и иммунотерапии для пациентов ГИ 1 включала следующие мероприятия.

1. Для восстановления мукозального иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей за счет повышения локального уровня ИФН-α и индукции феномена интерференции применяли длительную локальную, непрерывную и пролонгированную терапию рекомбинантным ИФН-α-2b (рИФН-α-2b) в комплексе с антиоксидантами, в частности препаратом Виферон® в виде геля. Локальная ИФН-терапия проводилась следующим образом: Виферон-гель наносили на слизистую оболочку задней стенки глотки, миндалин и носовых ходов четыре – шесть раз в день в виде аппликаций в течение всего курса проводимой терапии.

2. Для восстановления нарушенной индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ, количества и функциональной активности ЕКК применялась системная пролонгированная ИФН-терапия – рИФН-α-2b в комбинации с антиоксидантами, препаратом

Виферон® в суппозиториях с градиентно снижающимися дозами по схеме: 3 млн МЕ/сут в течение одного месяца, далее 2 млн МЕ/сут – один месяц, далее 1 млн МЕ/сут – один месяц, далее 1 млн МЕ/сут – три раза в неделю в течение двух недель, далее 1 млн МЕ/сут – дважды в неделю в течение двух недель, общий курс – четыре месяца.

3. Для восстановления количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксической киллерной активностью (CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов и ЕКТ), применялась таргетная иммуномодулирующая терапия: Имунофан®, основной субстанцией которого является иммунотропный гексапептид аргинил-α-аспартиллизил-валил-тирозил-аргинин – синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина. Схема применения – 0,005%-ный раствор препарата Имунофан® один раз в день внутримышечно в течение десяти дней. Проведено три курса ежедневно с перерывом 20 дней.

4. Противовирусная терапия герпесвирусных инфекций, в частности ВЭБ, включала фамцикловир (Фамвир®) в дозе 1500 мг/сут в течение десяти дней один раз в месяц и инозин пранобекс (Изопринозин®) в дозе 1500 мг/сут в течение десяти дней с повторением трех курсов с интервалом 20 дней при общей длительности терапии три месяца.

5. Курсы Имунофана и Изопринозина чередовали с перерывом пять дней между курсами.

По завершении интеграционной программы реабилитации иммунной системы, включающей программу 1 ТИИТ, была проведена оценка клинической эффективности проводимой терапии с использованием



Таблица 5. Клиническая эффективность ИПРИС, включающей программу 1 ТИИТ, балл (Ме (Q1–Q3))

Симптом	До начала терапии	После терапии
Хроническая усталость	4,5 (4,0–5,0)	2,0* (1,5–2,5)
Непереносимость адекватной физической нагрузки	4,0 (2,5–5,0)	1,5* (1,0–2,0)
Длительный субфебрилитет	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Боль и дискомфорт в горле	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	3,0 (2,5–3,5)	2,0* (1,5–2,5)
Головная боль, мигрень	3,0 (2,5–3,5)	1,5* (1,0–2,0)
Регионарная лимфоаденопатия	4,0 (3,5–4,5)	3,0* (2,5–3,5)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	3,5 (3,0–4,0)	2,0* (1,5–2,5)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	3,0 (1,5–4,5)	2,0 (1,5–2,5)
Снижение памяти, концентрации внимания	3,0 (1,5–4,5)	1,5 (1,0–2,0)
Цефалгии, артралгии, миалгии	3,0 (1,5–4,5)	1,5 (1,0–2,0)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	3,0 (1,5–4,5)	1,0* (0,5–1,5)
Сумма	44,5 (33,0–55,5)	22,5* (16,0–29,0)

* $p < 0,05$ между клиническими симптомами/критериальными признаками у пациентов с АХА-ГВИ GI 1 до и после применения программы 1 ТИИТ.

Таблица 6. Клиническая эффективность ИПРИС, включающей программу 2 ТИИТ, балл (Ме (Q1–Q3))

Симптом	До начала терапии	После терапии
Хроническая усталость	4,5 (4,0–5,0)	2,0* (1,5–2,5)
Непереносимость адекватной физической нагрузки	4,0 (2,5–5,0)	1,5* (1,0–2,0)
Длительный субфебрилитет	3,5 (3,0–4,0)	2,0* (1,5–2,5)
Боль и дискомфорт в горле	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	3,0 (2,5–3,5)	1,5* (1,0–2,0)
Головная боль, мигрень	3,0 (2,5–3,5)	1,0* (0,5–1,5)
Регионарная лимфоаденопатия	4,0 (3,5–4,5)	2,5* (2,0–3,0)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	3,0 (1,5–4,5)	1,5 (1,0–2,0)
Снижение памяти, концентрации внимания	3,0 (1,5–4,5)	1,5 (1,0–2,0)
Цефалгии, артралгии, миалгии	3,0 (1,5–4,5)	1,0* (0,5–1,5)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	3,0 (1,5–4,5)	1,5* (1,0–2,0)
Сумма	44,5 (33,0–55,5)	20,0* (14,0–27,0)

* $p < 0,05$ между критериальными клиническими признаками до и после применения программы 2 ТИИТ.

пятибалльной шкалы в соответствии с разработанными ранее критериальными клиническими признаками (табл. 5).

Выраженность клинических проявлений достоверно уменьшилась после проведения программы 1 ТИИТ – с 44,5 (33,0–55,5) до 22,5 (16,0–29,0) балла ($p < 0,05$).

Кроме того, после проведенной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии значительно снизилась частота встречаемости дефицита субпопуляций CD3⁺CD8⁺ и CD3⁺CD56⁺ – с 76,4 до 28,4 и с 83,2 до 48,2% соответственно, дефектов нейтрофильных гранулоцитов (НГ) – с 46,3 до 24,2%, дефицита ЕКК – с 76,7 до 36,1%. Имевшийся до лечения неадекватный иммунный ответ на вирусную инфекцию регрессировал с учетом частоты встречаемости с 25,8 до 11,6% (табл. 3).

Принимая во внимание преобладающие у пациентов с АХА-ГВИ в GI 2 нарушения, а именно вторичные интерферопатии – дефицит индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ , вторичная нейтропения – дефицит НГ, дефицит ЕКК, нами была разработана программа 2 ТИИТ.

Программа 2 включала следующие мероприятия.

1. Для восстановления мукозального иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей за счет повышения локального уровня ИФН- α и индукции феномена интерференции применяли длительную локальную, непрерывную и пролонгированную терапию рИФН- α -2b в комплексе с антиоксидантами – препаратом Виферон® в виде геля. Локальная ИФН-терапия проводилась следующим образом: Виферон-гель наносили на слизистую оболочку задней стенки глотки, миндалин и носовых ходов четыре – шесть раз в день в виде аппликаций в течение всего курса проводимой терапии.

2. Для восстановления нарушенной индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ , количества и функциональной активности ЕКК применялась системная пролонгированная ИФН-терапия рИФН- α -2b в комбинации с антиоксидантами – препаратом Виферон® в суппозиториях с градиентно снижающимися дозами по схеме: 3 млн МЕ/сут в течение одного месяца, далее 2 млн МЕ/сут – один месяц, далее 1 млн МЕ/сут – один месяц, далее 1 млн МЕ/сут – три раза в неделю в течение двух недель, далее 1 млн МЕ/сут – два раза в неделю в течение двух недель. Общая продолжительность курса составила четыре месяца.

3. С целью восстановления количества и эффекторных функций НГ проводили таргетную иммуномодулирующую терапию с применением глюкозаминилмурамилдипептида (препарата Ликолипид®) в дозе 3 мг/сут (сублингвально) в три приема. Режим применения – три десятидневных курса ежемесячно в течение трех месяцев с перерывами между курсами 20 дней.

4. Противовирусная терапия герпесвирусных инфекций, в частности ВЭБ, включала применение фамцикловира (препарата Фамвир®) в дозе 1500 мг/сут в течение десяти дней один раз в месяц и инозина пранобекса (препарата Изопринозин®) в дозе



1500 мг/сут ежедневно в течение десяти дней с повторением трех курсов с интервалом 20 дней при общей длительности терапии три месяца.

5. Курсы Ликопида и Изопринозина чередовали с перерывом пять дней между курсами.

После завершения программы 2 ТИИТ была проведена оценка клинической эффективности терапии с использованием пятибалльной шкалы в соответствии с разработанными ранее критериальными клиническими признаками (табл. 6).

Показано достоверное снижение степени выраженности критериальных клинических признаков у пациентов ГИ 2 после проведенной программы 2 ТИИТ – с 44,5 (33,0–55,5) до 20,0 (14,0–27,0) балла ($p < 0,05$).

Кроме того, выявлены выраженные улучшения основных параметров, контролирующих эффективность противовирусной иммунной защиты организма и системы ИФН. Так, после проведенной терапии значительно снизилась частота встречаемости дефектов НГ – с 87,3 до 26,5%, дефицита ЕКК – с 36,7 до 19,1%, дефицита субпопуляции $CD3^+CD8^+$ – с 81,4 до 48,4%, дефицита субпопуляции $CD3^+CD56^+$ – с 53,2 до 38,2%. Имевшаяся до лечения неадекватность иммунного ответа на наличие вирусной инфекции регрессировала с 22,8 до 12,5% (табл. 4).

При оценке динамики спонтанной и индуцированной продукции ИФН обнаружено снижение частоты встречаемости нарушений как спонтанной, так и индуцированной продукции ИФН обоих типов. Однако наиболее выраженная динамика наблюдалась в репарации синтеза ИФН- α .

Через два – три с половиной месяца от начала терапии первого этапа пациенты ГИ 1 и ГИ 2 перенесли инфекцию COVID-19, которая была диагностирована у всех страдавших АХА-ГВИ. Лечение COVID-19 проводилось на фоне продолжающейся таргетной интерферонотерапии в комплексе с лечебными мероприятиями в соответствии с актуальными на тот период Временными методическими рекомендациями Минздрава России.

Поскольку у всех пациентов ГИ 1 и ГИ 2 были детектированы нарушения индуцированной продукции ИФН- α , дополнительно к стандартной схеме терапии COVID-19 они получали системную и локальную терапию рИФН- α -2b в комбинации с антиоксидантами – препаратом Виферон® в суппозиториях в дозе 6–9 млн МЕ/сут в течение десяти дней. Кроме того, с целью повышения уровня ИФН- α на слизистой оболочке дыхательных путей, обеспечивающего противовирусную защиту, проводилась локальная ИФН-терапия с использованием Виферон-геля, который применялся в виде аппликаций на слизистую оболочку носовых ходов, заднюю стенку глотки и дужки миндалин с частотой до пяти раз в день на протяжении всего срока системного лечения.

На фоне проводимой комбинированной терапии у 57% пациентов инфекция COVID-19 протекала в легкой форме, у 29% – была средней степени тяже-

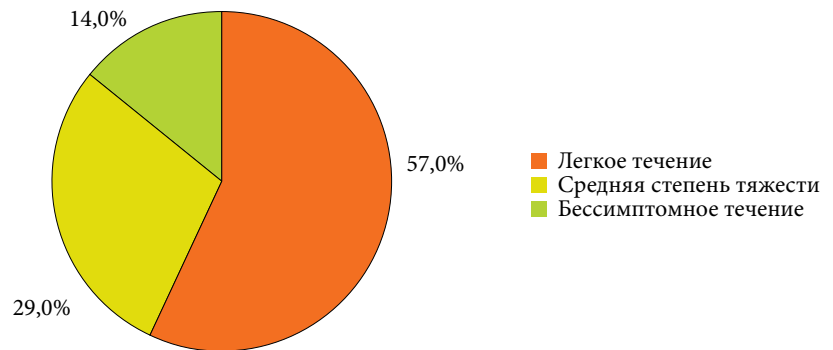


Рис. 4. Частота встречаемости COVID-19 различной степени тяжести у пациентов с АХА-ГВИ

Таблица 7. Выраженность клинических симптомов/критериальных признаков у пациентов с АХА-ГВИ, перенесших COVID-19 в анамнезе

Симптом	Частота встречаемости симптомов, %	Степень выраженности симптомов, балл (Me (Q1–Q3))
Хроническая усталость	100	4,0 (3,5–4,5)
Непереносимость адекватной физической нагрузки	100	4,0 (3,5–4,5)
Длительный субфебрилитет	100	4,0 (3,5–4,5)
Боль и дискомфорт в горле	100	4,0 (3,5–4,5)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	48	3,5 (2,5–4,5)
Головная боль, мигрень	53	4,0 (3,5–4,5)
Регионарная лимфоаденопатия	90	4,5 (4,0–5,0)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	93	5,0 (4,5–5,5)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	67	4,5 (4,0–5,0)
Снижение памяти, концентрации внимания	75	3,0 (2,5–3,5)
Цефалгии, артралгии, миалгии	43	3,5 (3,0–4,0)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	56	4,0 (3,5–4,5)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	74	4,5 (4,0–5,0)
Сумма		48,5 (32,5–56,5)

сти. Бессимптомное течение инфекции имело место у 14,0% больных. Инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено с помощью ПЦР, пациенты были в контакте с больными COVID-19. Тяжелых форм течения заболевания не зафиксировано (рис. 4).

Второй этап исследования

Через две – четыре недели после перенесенного COVID-19 на фоне отмены ИФН-терапии у пациентов ГИ 1 и ГИ 2 манифестировала АХА-ГВИ с характерными выраженными проявлениями и жалобами на ухудшение общего состояния, возвращение симптомов СХУ и когнитивных расстройств.



Выраженность клинических симптомов была оценена с помощью соответствующей шкалы. Выявлена высокая частота встречаемости характерных проявлений обострения АХА-ГВИ. Выраженность симптомов составила 48,5 (32,5–56,5) балла. Полученные данные свидетельствовали о тяжелом обострении

инфекционно-воспалительного процесса и соответствовали клинической картине постковидного синдрома на фоне манифестации репликативной активности герпесвирусных инфекций, что было подтверждено при проведении ПЦР (табл. 7).

У всех пациентов ГИ 1 и ГИ 2 была проведена количественная детекция генома возбудителей герпесвирусных инфекций с помощью ПЦР в условиях реального времени в слюне, соскобе с миндалин и задней стенки глотки, а также в крови. В биоматериалах обнаружено значительное количество копий генома этих вирусов, что свидетельствовало об их активации (табл. 8).

В соответствии с выявленными ранее нарушениями в иммунологическом профиле для каждой группы пациентов, как ГИ 1, так и ГИ 2, был проведен повторный курс противовирусной терапии в сочетании с ТИИТ, способствовавшей регрессу основных

Таблица 8. Частота обнаружения генома герпесвирусов в различных биоматериалах у пациентов с АХА-ГВИ в постковидном периоде, %

Вид биоматериала	После терапии		После COVID-19	
	ВЭБ	ВЧГ-6	ВЭБ	ВЧГ-6
Слюна	15,2	27,8	71,6	57,0
Кровь	0	0	0	0
Соскоб с задней стенки глотки	23,8	24,2	73,8	68,2

Таблица 9. Таргетная интерфероно- и иммуномодулирующая терапия, включенная в интегративную программу реабилитации иммунной системы, для пациентов ГИ 1 и ГИ 2

Молекулярные и клеточные механизмы терапии	Программа 1	Программа 2
Системная ИФН-терапия для восстановления уровня индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ, количества ЕКК рИФН-α-2b в комбинации с препаратом Виферон® в форме суппозиторий	+	+
Локальная ИФН-терапия Виферон-гелем в виде аппликаций на слизистую оболочку носовых ходов, заднюю стенку глотки и дужки миндалин	+	+
Иммуномодулирующая терапия для восстановления НГ глюкозаминилмурамилдипептидом (препаратом Ликопид®) в дозе 3 мг/сут, три десятидневных курса ежемесячно	–	+
Иммуномодулирующая терапия для восстановления СТЛ и ЕКТ, три десятидневных курса 0,005%-ного раствора препарата Имунофан® один раз в день внутримышечно	+	–
Противовирусная терапия фамцикловиrom (препаратом Фамвир®) в дозе 1500 мг/сут в течение десяти дней один раз в месяц и инозином пранобексом (препаратом Изопринозин®) в дозе 1500 мг/сут в течение 10–14 дней с повторением двух-трех курсов	+	+



* p < 0,05 между критериальными клиническими признаками до и после применения программ комбинированной интерфероно- и иммунотерапии.

Рис. 5. Клиническая эффективность ИПРИС у пациентов с АХА-ГВИ в постковидном периоде, балл



симптомов АХА-ГВИ, а именно СХУ, выраженных когнитивных расстройств, фибромиалгий и артралгий, когнитивных нарушений (табл. 9 и рис. 5), что было определено с использованием пятибалльной шкалы.

Обсуждение результатов

Нами были получены данные о наличии различных дисрегуляторных нарушений в системе противовирусной иммунной защиты и системе ИФН у пациентов с АХА-ГВИ, которые наряду с клиническими симптомами/признаками, ассоциированными с СХУ и когнитивными расстройствами, формируют состояние иммунокомпрометированности. Так, доминирующим нарушением в иммунной системе было снижение индуцированной продукции ИФН- α , детектируемое в 100,0% случаев.

Данная особенность дефектного функционирования основного звена врожденной противовирусной иммунной защиты организма ассоциирована с высоким риском инфицирования и реинфицирования/коинфицирования различными вирусными патогенами, тропными преимущественно к эпителию слизистых оболочек дыхательных путей, в частности возбудителям ОРВИ, вирусу гриппа и SARS-CoV-2.

Дефекты продукции ИФН- α имеют как локальные, так и системные проявления, что клинически выражается снижением активности мукозального иммунитета и, как следствие, рекуррентными инфекциями ЛОР-органов, инфекциями урогенитального тракта, желудочно-кишечного тракта (преимущественно смешанной этиологии – вирусно-бактериально-грибковыми), частым рецидивированием ВПП-1/ВПП-2-инфекций (до 10–12 раз в год), развитием дисбиотических нарушений различных биотопов, высоким риском возникновения аутоиммунных/аутовоспалительных нарушений и аллергических реакций вследствие нарушения барьерных функций кожи и слизистых оболочек. Кроме того, наблюдаются сочетанные нарушения функционирования эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета: снижение количества НГ (стойкие нейтропении) – 46,3 и 87,3% пациентов ГИ 1 и ГИ 2 соответственно, дефицит $CD3^+CD56^+$ – у 83,2 и 53,2%, дефицит ЕКК – у 76,7 и 36,7%. В обеих группах выявлена неадекватность иммунного ответа на наличие вирусной инфекции.

Разработанная нами ИПРИС, включающая ТИИТ, основанную на применении пролонгированной локальной и системной ИФН-терапии (прерывистыми курсами) с использованием геля и суппозиторий ИФН- α -2b в комплексе с антиоксидантами, в частности Вифероном, с целью восстановления локальной и системной продукции ИФН обоих типов и иммуномодулирующей терапии синтетическим аналогом активного центра гормона тимопоэтина гексапептидом (препаратом Имунофан®) с целью коррекции регулярного дисбаланса в иммунной системе (в част-

ности, дефицита $CD3^+CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов) и глюкозаминилмурамилдипептидом (препаратом Ликопид®), направленную на коррекцию нейтропении и функции ЕКК, продемонстрировала положительные клинические эффекты.

Так, согласно оценке выраженности клинических симптомов/признаков по разработанной нами шкале, у пациентов, страдающих АХА-ГВИ, ассоциированной с СХУ и когнитивными расстройствами, отмечалось уменьшение выраженности клинических проявлений более чем в два раза.

Наблюдалась выраженная позитивная динамика и коррекция дисрегуляторных нарушений в системе противовирусной иммунной защиты и системе ИФН: снижение частоты встречаемости нарушений индуцированной продукции ИФН обоих типов. Однако наиболее выраженная динамика зафиксирована в отношении репарации синтеза ИФН- α . У пациентов ГИ 1 и ГИ 2 значительно снизилась частота встречаемости дефектов НГ – с 46,3 до 24,2 и с 87,3 до 26,5% соответственно, дефицита ЕКК – с 76,7 до 36,1 и с 36,7 до 19,1%, дефицита субпопуляций $CD3^+CD56^+$ – с 83,2 до 48,2 и 53,2 до 38,2%. Неадекватность иммунного ответа на наличие вирусной инфекции до лечения имела тенденцию к регрессу в обеих группах.

Кроме того, выявлено положительное и протективное влияние проводимой ИПРИС с использованием программ таргетной ИФН-терапии на течение COVID-19 у пациентов с АХА-ГВИ. Так, в ГИ не было зафиксировано тяжелых случаев инфекции, а в структуре степени тяжести инфекции преобладали легкие формы (57,0%).

Однако течение постковидного периода у этих пациентов было ассоциировано с активацией ГВИ, что имело соответствующие клинические проявления и было подтверждено выявлением репликативной активности герпесвирусов при проведении ПЦР. Полученные нами данные об активации ГВИ в постковидном периоде находят подтверждение в работах зарубежных и российских авторов [17, 18, 27, 28].

Для каждой группы пациентов был проведен повторный курс противовирусной – противогерпетической терапии в сочетании с ТИИТ. По ее окончании выявлен регресс основных симптомов АХА-ГВИ: СХУ, выраженных когнитивных расстройств, фибромиалгий и артралгий, когнитивных нарушений и др.

Указанная особенность течения постковидного периода, связанная с активацией ГВИ, обусловлена способностью SARS-CoV-2 подавлять систему ИФН и обеспечивать персистирующим латентным герпесвирусам возможность перехода из состояния латенции в состояние литической инфекции с последующим возникновением клинических проявлений активации вируса, формирующих симптомокомплекс постковидного синдрома, что также находит отражение в работах зарубежных авторов [29]. Выявленные в этот период маркеры репликативной



активности ВЭБ и ВЧГ-6 у пациентов с АХА-ГВИ, перенесших COVID-19, ассоциированные с клиническими проявлениями СХУ, могут быть трактованы как этиопатогенетический фактор индукции постковидного синдрома.

Заключение

Наличие у герпесвирусов механизмов, позволяющих образовывать стойкие ассоциации (микст-инфекции), вызывать нарушения в системе противовирусной защиты организма и системы ИФН, ускользать от иммунного ответа, представляет серьезную проблему для иммунокомпрометированных лиц с АХА-ГВИ. Решение этой проблемы требует раз-

работки персонализированных программ ТИИТ с учетом имеющихся особенностей дисрегуляции в иммунной системе.

Полагаем, что только комплексный подход к лечению АХА-ГВИ с использованием разработанной нами ИПРИС, органично включающей в числе других лечебных мероприятий комбинированную пролонгированную дифференцированную ТИИТ, прерывистую пролонгированную противовирусную терапию, позволит не только значительно улучшить состояние пациентов, способствовать регрессу СХУ, когнитивных расстройств, фибромиалгии, артралгии, восстановлению работоспособности, но и повлиять на клиническое течение и исход COVID-19. 🌟

Литература

1. Virgin H.W. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*. 2014; 157 (1): 142–150.
2. Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Sodergren E., et al. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e27735.
3. Martin T.C., Visconti A., Spector T.D., Falchi M. Conducting metagenomic studies in microbiology and clinical research. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2018; 102 (20): 8629–8646.
4. Wang X., Yang K., Wei C., et al. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol. J.* 2010; 7: 247.
5. Нестерова И.В. Иммуномодулирующая терапия направленного действия: сегодняшняя реальность и перспективы. *Аллергология и иммунология*. 2015; 1: 18–20.
6. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity*. 2000; 13 (4): 497–506.
7. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 2008; 89 (Pt. 1): 1–47.
8. Wu L., Fossum E., Joo C.H., et al. Epstein-Barr virus LF2: an antagonist to type I interferon. *J. Virol.* 2009; 83 (2): 1140–1146.
9. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. Интерферон- и иммунотерапия в лечении нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых (монография). М.: Capricorn Publishing, UK, USA, 2020.
10. Levin L., Munger K., O'Reilly E., et al. Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010; 67 (6): 824–830.
11. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 587–617.
12. Kutok J., Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu. Rev. Pathol.* 2006; 1: 375–404.
13. Tsuge I., Morishima T., Kimura H., et al. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection. *J. Med. Virol.* 2001; 64 (2): 141–148.
14. Park A., Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell. Host Microbe*. 2020; 27 (6): 870–878.
15. Mahboubi Mehrabani M., Karvandi M.S., Maafi P., Doroudian M. Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Rev. Med. Virol.* 2022; 32 (6): e2334.
16. Goh C., Burnham K.L., Ansari M.A., et al. Epstein-Barr virus reactivation in sepsis due to community-acquired pneumonia is associated with increased morbidity and an immunosuppressed host transcriptomic endotype. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 9838.
17. Simonnet A., Engelmann I., Moreau A.-S., et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect. Dis. Now.* 2021; 51 (3): 296–299.
18. Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Федоскова Т.Г. и др. Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции на фоне COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (12): 64–67.
19. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615.
20. Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M., et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J. Adv. Res.* 2022; 40: 179–196.
21. Bansal R., Gubbi S., Koch C.A. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: an endocrine perspective. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2022; 27: 100284.



22. Proal A.D., Van Elzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 698169.
23. Wouk J., Rechenchoski D.Z., Rodrigues B.C.D., et al. Viral infections and their relationship to neurological disorders. *Arch. Virol.* 2021; 166 (3): 733–753.
24. Nesterova I.V., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V., Nguenduen L. Recombinant IFN α 2b in complex with immunotropic drugs restored antiviral functions of subset IFN α / β R1 + IFN γ R + TLR4 + NG neutrophilic granulocyte and demonstrated good clinical efficacy in patients with active chronic herpes-viral infections and chronic fatigue syndrome // *Allergy and Asthma, Covid-19 and Corp, Immunophysiology and Immunorehabilitation: Innovative Technologies. Filodiritto International Proceeding.* 2021. P. 69–79.
25. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2018; 22 (2): 226–234.
26. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Врожденные и приобретенные интерферопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография). СПб.: Диалог, 2022.
27. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 2022; 23 (2): 194–202.
28. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика.* 2020; 11 (2): 60–80.
29. Bencze D., Fekete T., Pázmándi K. Correlation between type I interferon associated factors and COVID-19 severity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10968.

Clinical and Immunological Effectiveness of Integration Program of the Immune System Rehabilitation in Patients with Atypical Chronic Active Herpes Virus Coinfection Before and During COVID-19, as well as in the Post-Covid Period

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, E.O. Khalturina, PhD^{2,3}, V.V. Malinovskaya, MD, PhD, Prof.⁴

¹ Peoples' Friendship University of Russia

² Clinical and Diagnostic Center 'MEDSI on Belorusskaya', Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁴ N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology

Contact person: Evgeniya O. Khalturina, jane_k@inbox.ru

The problem of AHA-HVI is associated with the complexity of their diagnosis and treatment, the presence of many clinical masks based on the processes of neuroimmunoinflammation. Supposed that the development of postcovid syndrome in these patients is due to the reactivation of herpesviruses on a base of dysregulatory processes in the immune system (IS) and the IFN system caused by SARS-CoV-2.

Aim – to evaluate the clinical and immunological effectiveness of the Integration Program of the Immune System Rehabilitation (IPISR), which included targeted interferon and immunomodulatory therapy (TIIT), for patients with ACA-HVI before and during COVID-19, as well as in the post-covid.

Materials and methods. The study group included 35 patients of both sexes aged 25–60 years with AHA-HVI treated with IPRIS. This patients were suffered COVID-19 on the base of the ongoing IRPIS, which included only IFN-therapy. The recurrence of AHA-HVI was observed in 2–4 weeks after discontinuation of IFN-therapy and therefore IPRIS was repeated.

Results. Patients with ACA-HVI were assessed for clinical symptoms associated with CFS and cognitive disorders before, after IPRIS and in the post-covid using the developed scale. Disorders in the antiviral immune defense system and the IFN system were detected: a decrease in induced IFN- α production – 100%; a reduction in the number of NGs; deficiency of CD3⁺CD56⁺ and NKC. According the prevailing disorders in IS, we created de novo IPRIS, which, along with other medical measures, was included TIIT and showed high clinical and immunological effectiveness before, during COVID-19, in the post-covid.

Conclusion. An integrated approach to the ACA-HVI treatment with using developed IPRIS will make it possible to improve the condition of immunocompromised patients, contributes to the regression of CFS, cognitive disorders, restore the patient's performance and has a positive influence on the clinical features and outcome of COVID-19.

Key words: immunocompromised patient, interferonotherapy, herpes viruses, integration program for the rehabilitation of the immune system, chronic fatigue syndrome



Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: иммунологические аспекты патогенеза, лечения и профилактики рецидивов

Н.Б. Мигачёва, д.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Бегиевна Мигачёва, nbmigacheva@gmail.com

Для цитирования: Мигачёва Н.Б. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: иммунологические аспекты патогенеза, лечения и профилактики рецидивов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 42–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-37-42-54

Рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМВП) представляют собой серьезную медико-социальную проблему в связи с широкой распространенностью и значительным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Особого внимания заслуживает вопрос выбора рациональной антибактериальной терапии при обострениях, что связано как с проблемой нарастающей антибиотикорезистентности, так и с коллатеральным ущербом от широкого использования антибиотиков в медицинской практике, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и т.д. В настоящее время среди факторов риска развития и рецидивирования ИНМВП помимо генетической предрасположенности, анатомо-физиологических особенностей, сопутствующих заболеваний активно изучают роль нарушения местного иммунологического статуса и ослабление локальной антимикробной защиты мочеполовой системы.

В статье представлены иммунологические аспекты патогенеза рецидивирующих ИНМВП, а также связанные с ними перспективы лечения и профилактики.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей, хронический цистит, иммунитет, мукозальный иммунитет, микробиота, антибиотики, Фурамаг

Введение

Рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМВП) представляют собой серьезную медицинскую проблему для любого врача амбулаторного звена в первую очередь в связи с их широкой распространенностью. Так, по частоте встречаемости они уступают только острым респираторным инфекциям [1]. Превалирует в структуре ИНМВП хронический цистит – заболевание, характеризующееся длительно сохраняющейся в ткани

мочевого пузыря воспалительной реакцией [2]. Это наиболее распространенное заболевание у женщин репродуктивного возраста даже в отсутствие анатомических и функциональных нарушений со стороны мочевыводящих путей, приводящее к расстройству мочеиспускания и стойкой дизурии [3]. У 25% женщин после острой инфекции мочевых путей рецидив происходит в течение шести месяцев, у 10–20% – инфекция приобретает хроническое рецидивирующее течение [2, 4, 5].



Проблема носит не только медицинский, но и социально-экономический характер, поскольку в большинстве случаев заболевание встречается среди работоспособного населения, может приводить к временной утрате трудоспособности, серьезным финансовым тратам, а также к значительному нарушению качества жизни: частые рецидивы приводят к нарушению психоэмоционального состояния, развитию неврозов и психосоматической патологии [2, 5].

Инфекции нижних отделов мочевыводящих путей отмечаются и в детском возрасте. Частота их встречаемости варьируется в зависимости от возраста, пола и расы. У детей точную локализацию инфекции не всегда легко установить, поэтому на амбулаторно-поликлиническом этапе диагностики, особенно у детей раннего возраста, используется диагноз «инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации» [6, 7]. В то же время уточнение диагноза с разграничением на инфекцию нижних или верхних мочевых путей необходимо для определения оптимальной тактики лечения, поскольку результатом неразрешенной бактериурии или бактериального персистирования может стать не только отсутствие эффекта терапии в конкретном случае, но и возникновение повторных эпизодов инфекции.

Особого внимания заслуживает вопрос выбора рациональной антибактериальной терапии эпизодов обострений, что связано как с проблемой нарастающей антибиотикорезистентности, так и с проблемой коллатерального ущерба от широкого использования антибиотиков в медицинской практике, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и т.д. [2, 8, 9].

Изучение факторов, влияющих на возникновение и частоту рецидивов ИНМВП, – одно из важнейших направлений современных исследований в обсуждаемой области. От этого во многом зависит эффективность лечения и профилактики любого хронического заболевания. В настоящее время к причинам, предрасполагающим к развитию и рецидивированию цистита, относят генетическую обусловленность, анатомо-физиологические особенности, нарушение уродинамики, особенности половой жизни пациента, наличие сопутствующих заболеваний, дисбиотические нарушения, неблагоприятное воздействие окружающей среды, нерациональную фармакотерапию, в том числе антибиотикорезистентность, а также изменение местного иммунологического статуса и ослабление локальной антимикробной защиты мочеполовой системы [2, 3, 9].

Далее рассматриваются иммунологические аспекты патогенеза рецидивирующих ИНМВП, а также связанные с ними перспективы лечения и профилактики.

Иммунитет и защита от инфекций

В течение миллионов лет существования человеческого организма иммунная система обеспечивает его выживание в потенциально опасном окружении, полном пато-

генных микроорганизмов, токсических субстанций и аллергенных белков. Неудивительно, что человеческий организм научился использовать сложные защитные механизмы врожденного и адаптивного иммунитета для контроля и устранения этих патогенов и токсинов, не допуская при этом развития реакций, вызывающих чрезмерное повреждение собственных тканей, и борьбы с полезными микробами-комменсалами [10]. Поэтому один из важнейших принципов функционирования иммунной системы, выработанный в ходе длительной эволюции, заключается в многообразии клеточных и гуморальных компонентов иммунологической защиты, которые действуют в синергизме или антагонизме друг с другом, что обеспечивает два различных исхода взаимоотношений с инфекционным агентом – его элиминацию или мирное сосуществование [11]. Таким образом, главной целью иммунной системы является обеспечение иммунологического надзора над генетическим постоянством внутренней среды организма. Важнейшую роль в реализации этой задачи играют центральные (тимус и костный мозг) и периферические (селезенка и лимфатические узлы) органы иммунной системы, а также множество клеточных (макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты) и растворимых элементов (антитела, комплемент, эндогенные микробицидные вещества, цитокины), реализующих многообразие основных защитных механизмов [12].

В связи с тем что проникновение чужеродных антигенов в организм в подавляющем большинстве случаев происходит через барьерные ткани (кожу и слизистые оболочки), изучение механизмов местного (в случае вовлечения слизистых оболочек – мукозального) иммунитета является предметом пристального внимания исследователей. В последние годы в научной среде сформировалось понятие «мукозоассоциированной лимфоидной ткани» (МАЛТ), отражающее единую структурированную систему местной защиты, располагающуюся в различных анатомических областях: слизистых оболочках носоглотки (НАЛТ), нижних дыхательных путей (БАЛТ), желудочно-кишечного тракта (ГАЛТ), мочевыводящей системы (УАЛТ) и т.д. Важно отметить, что МАЛТ представляет собой самую обширную часть иммунной системы. В ней сконцентрировано около половины всех иммунокомпетентных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, а также другие механизмы защиты [13]. При этом во всех анатомических областях эти механизмы имеют сходную структурную организацию:

- 1) верхний барьер, представленный слоем слизи с содержащимися в ней противомикробными пептидами, секреторным иммуноглобулином А (IgA), компонентами комплемента и микробиотой;
- 2) эпителиальный пласт;
- 3) подэпителиальный слой соединительной ткани – *lamina propria* (собственная пластинка) с высокой концентрацией клеток врожденного иммунитета;



4) изолированные лимфоидные фолликулы, которые представляют адаптивный иммунитет в барьерных тканях.

Эпителиальный пласт вместе со слоем слизи в течение долгого времени рассматривался только в качестве физического барьера на пути проникновения патогенов. Однако результаты современных исследований изменили эти представления. Установлено, что эпителиальные клетки экспрессируют на своей поверхности рецепторы врожденного иммунитета, способные взаимодействовать с микроорганизмами и запускать целый каскад реакций, обеспечивающих продукцию антимикробных пептидов и цитокинов. Кроме того, дендритные клетки в составе эпителиального слоя слизистых оболочек ротовой полости, дыхательных путей, урогенитального тракта осуществляют контролируемый перенос чужеродных антигенов внутрь организма, необходимый для извещения иммунной системы о внешних изменениях и поддержания барьерного иммунитета в активном состоянии для быстрого и эффективного реагирования на потенциальную агрессию [14].

Важнейшую роль в механизмах локальной иммунной защиты играет секреторный компонент IgA – второго по концентрации иммуноглобулина в системном кровотоке и преобладающего антитела, обнаруживаемого в выделениях слизистых оболочек. IgA может вырабатываться в организме различными путями (Т-зависимым и -независимым), вследствие чего образуются разные его подклассы с различными функциональными свойствами [15].

В то время как другие изотипы антител быстро деградируют вне системного кровотока, интактные молекулы секреторного IgA обнаруживаются в пробах со слизистых оболочек даже при большом количестве микроорганизмов благодаря наличию J-цепи и секреторного компонента, комплекс которых подвергается эндоцитозу и воздействию протеолитических ферментов, после чего высвобождается в секреты субэпителиального пространства [16]. Стабильность IgA в слизистых оболочках во многом зависит от секреторного компонента, который маскирует потенциальные точки протеолитического расщепления, обеспечивая сохранение функциональной активности антител в ферментативно враждебной среде на поверхности слизистых оболочек [17].

Основными функциями секреторного IgA являются первая линия защиты слизистой оболочки от инвазии патогенов, а также регуляция количественного и качественного состава комменсальной микрофлоры хозяина. Следовательно, недостаточность его продукции может приводить к нестабильности собственного микробиома, а также к активации и контаминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и даже их проникновению в эпителий и системный кровоток [16]. В дополнение к хорошо изученной роли в нейтрализации антигена и освобождении от патогенов секреторные

IgA способны взаимодействовать с дендритными клетками и избирательно обеспечивать обратный транспорт связанных антигенов, что обеспечивает реализацию регуляторных типов иммунного ответа [18]. Таким образом, секреторный IgA на поверхности слизистых оболочек контролирует активность воспалительного процесса, что является необходимым условием для сохранения целостности и функциональной активности эпителиального барьера [19].

Для понимания реализации системных механизмов защиты барьерных тканей следует отметить еще одну особенность, объединяющую разные области, входящие в состав МАЛТ, – так называемый закон хоуминга. Активация адаптивного иммунитета в любой части МАЛТ (например, в кишечнике (ГАЛТ)) приводит к формированию антигенспецифических клеток, способных проникать в системный кровоток и заселять другие анатомические области системы (например, бронхолегочные лимфатические фолликулы (БАЛТ)), готовя их к встрече с конкретным антигеном [13]. Именно этот механизм лежит в основе феномена глобальной защиты всех барьерных тканей.

Важно отметить, что многие микроорганизмы выработали различные стратегии выживания в организме хозяина, связанные с противодействием механизмам его иммунитета. Одним из наиболее оптимальных является создание симбиотических взаимоотношений, обеспечивающих выживание и жизнеспособность обоих видов. Микроорганизмы также могут использовать механизмы уклонения от распознавания иммунной системой хозяина (тайное присутствие), точечного повреждения иммунного ответа (саботаж) или механизмы иммунитета в своих интересах (эксплуатация) [11]. Такие стратегии, как правило, препятствуют полной элиминации микроорганизма и поддерживают хроническое течение инфекционного процесса. Так, недавно обнаружен новый белок патогенной кишечной палочки EsiB, связывающий секреторный IgA и нарушающий активацию нейтрофилов [20]. Подавляя избыточную активацию нейтрофилов, данный белок защищал мышей от развития сепсиса. При этом генетический анализ показал, что EsiB преимущественно связан с внекишечными штаммами *Escherichia coli*, а в сыворотке пациентов, страдавших инфекциями мочевыводящих путей, обнаруживались антитела к данному белку. Функциональные исследования подтвердили, что связывание EsiB с секреторным IgA препятствовало продуктивной передаче сигналов и приводило к ингибированию как хемотаксиса нейтрофилов, так и респираторного взрыва. Было высказано предположение, что вмешательство таких штаммов *E. coli* в реализацию иммунного ответа может помочь бактериям избежать захвата нейтрофилами, а также уменьшать рекрутирование иммунных клеток в очаг инфекции, способствуя ее хронизации и рецидивированию.



Роль микробиома в реализации иммунологической защиты от патогенов

Микробиом человека представляет собой совокупность микробиоты различных отделов тела (всех микроорганизмов, включая бактерии, археи, эукариоты и вирусы) и их геномы [21]. Количество и состав микробиоты являются видоспецифичными и даже внутри вида зависят от множества факторов, таких как условия жизни, особенность питания, анатомическая область заселения. Так, наиболее скудная микробиота обнаруживается в нижних отделах респираторного тракта и дистальных отделах мочевыводящих путей. Считалось даже, что эти области являются стерильными. Самая обширная (до 80% обитающих в человеческом организме микробов) и разнообразная микробиота населяет тонкую и толстую кишку, что связано с анатомо-физиологическими и функциональными особенностями гастроинтестинального тракта [13]. Хорошо известно, что кишечная микробиота влияет на когнитивные способности, поведение и старение, функции и гомеостаз костной, мышечной, легочной и сердечной ткани, обладает важными метаболическими и трофическими функциями, обеспечивая расщепление непереваренных углеводов, продукцию важных источников энергии (короткоцепочечных жирных кислот) и незаменимых витаминов. Однако еще важнее, что микробиота способствует развитию и регуляции работы иммунной системы кишечника в частности и организма в целом [22].

Поскольку кишечник имеет наибольшую площадь поверхности, располагающейся между открытым просветом и внутренней субэпителиальной тканью, желудочно-кишечный тракт постоянно подвергается воздействию инфекционных и неинфекционных триггеров, что делает его самым активным иммунным органом, содержащим большее количество резидентных иммунных клеток. Мукозальная иммунная система, строго регулируемая сеть врожденных и приобретенных элементов, обеспечивает способность реагировать на эти чрезвычайно разнообразные стимулы. Развитие различных механизмов иммунного ответа соответствует формированию и поддержанию симбиотической микробиоты. Именно она обучает, стимулирует и регулирует различные функции иммунной системы [23].

Кишечный эпителиальный барьер также не инертное физическое препятствие на пути антигена, а система, тесно взаимодействующая с кишечным микробиомом и клетками иммунной системы. Эта связь формирует специфические иммунные реакции на антигенные стимулы, уравнивающая эффекторные иммунные функции и толерантность, что лежит в основе возможности сосуществования с симбиотическими микроорганизмами, а также защиты от аллергии и аутоиммунитета [24].

Механизмы взаимодействия микробиоты и мукозального иммунитета в настоящее время активно изучаются. Очевидно, что микроорганизмы и производные низкомолекулярные метаболиты могут регулировать иммунокомпетентные клетки посредством прямых и косвенных эффектов на клеточном и молекулярном уровнях. Например, короткоцепочечные жирные кислоты – метаболиты кишечной микробиоты влияют на функции иммунных клеток путем прямой эпигенетической модификации через ингибирование гистондеацетилазы. Кроме того, именно кишечная микробиота является главным стимулом продукции секреторного IgA в слизистой оболочке кишечника, а затем в соответствии с законом хоуминга и в других областях МАЛТ. Продемонстрировано, что разнообразие IgA в кишечнике млекопитающих идентично разнообразию кишечных таксонов [25]. Напротив, снижение количества или отсутствие нормофлоры в кишечнике приводит к снижению продукции IgA и размера пейеровых бляшек, где находятся синтезирующие его плазматические клетки [13].

Результаты проведенных исследований подтверждают, что кишечная микробиота является важнейшим фактором, регулирующим формирование и функциональную активность иммунной системы человека от рождения до смерти. В свою очередь нарушения микробиоценоза кишечника из-за воздействия различных неблагоприятных факторов, в частности антибиотикотерапии, могут нарушать кишечный барьер и повышать риск развития различных заболеваний и патологических состояний [22]. Накапливается все больше доказательств серьезного вклада кишечного микробиома в формирование здоровья человека и значения осей «кишечник – мозг», «кишечник – кость», «кишечник – мышцы», «кишечник – печень», «кишечник – легкие», «кишечник – сердце». В настоящее время убедительно продемонстрирована связь между кишечным микробиомом, микробиотой мочевого пузыря, мукозальным иммунитетом и инфекциями нижних мочевыводящих путей, что дает основание считать ось «кишечник – мочевой пузырь» еще одним компонентом человеческого микробиома [26].

Особенности иммунного ответа, связь мукозального иммунитета и микробиома при инфекциях нижних мочевыводящих путей

Мочевыводящие пути постоянно подвергаются воздействию микроорганизмов, в первую очередь обитающих в желудочно-кишечном тракте (в подавляющем большинстве случаев причиной развития цистита является уропатогенная кишечная палочка (УПКП)), и это является одним из важных факторов, обуславливающих особенности реализации иммунного ответа при ИНМВП и их взаимосвязь с кишечным микробиомом. Уропатогены обладают общими факторами вирулентности, которые позволяют



успешно поражать мочевыводящие пути: адгезивные фимбрии и жгутики (факторы прикрепления и передвижения), токсины, разрушающие эпителиальный барьер, сидерофоры для хелатирования необходимого для их выживания железа, способностью экспрессировать свои капсулы на клеточной поверхности для противостояния бактерицидному воздействию комплементарных факторов и фагоцитирующих клеток [27]. Кроме того, критическим этапом инфекции мочевых путей является способность уропатогенов проникать через эпителиальный барьер мочевого пузыря внутрь его эпителиальных клеток. Как только возбудитель проникает внутрь клеток, он перестает быть уязвимым для бактерицидного действия мочи или стандартных защитных иммунологических механизмов, что позволяет инициировать острую инфекцию.

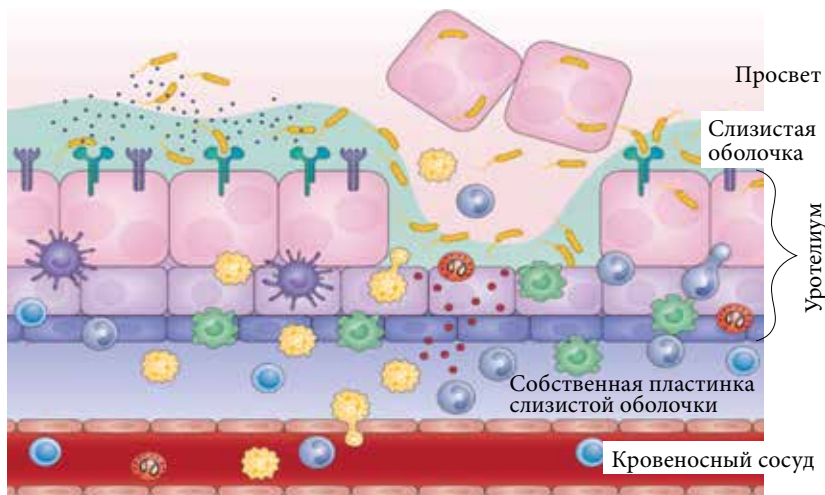
Даже в отсутствие лечения ИНМВП имеют тенденцию к самоограничению и естественному разрешению в течение нескольких дней. Однако даже после исчезновения клинических проявлений инфекции значительная популяция УПКП сохраняется в эпителиальных клетках мочевого пузыря в фазе покоя в течение длительного периода времени, что обеспечивает возможность рецидива при воздействии различных неблагоприятных факторов [28].

Несмотря на такую постоянную агрессию, в целом мочевыводящие пути эффективно сопротивляются заражению кишечными микроорганизмами, что объясняется универсальностью механизмов преобладающей здесь врожденной иммунной за-

щиты, представленной в первую очередь различными растворимыми факторами, секретируемыми с мочой, и анатомическими барьерами, такими как уротелий, уроплакины гликопротеиновых бляшек и слой гидратированной слизи. В то же время основными компонентами врожденного иммунитета мочевыводящих путей являются патоген-распознающие рецепторы (в частности, Толл-подобные рецепторы), плазматические белки, хемокины и цитокины, многочисленные клеточные элементы (эпителиальные клетки, фагоциты, дендритные клетки, натуральные киллеры), токсические молекулы (реактивный кислород и промежуточные соединения реактивного азота) и различные антимикробные пептиды [29]. Когда клетки врожденного иммунитета встречаются с потенциальным патогеном, они активируют каскад внутриклеточной передачи сигнала, который приводит к продукции антимикробных медиаторов, цитокинов и хемокинов, обеспечивающих реализацию местного иммунного ответа, направленного на предотвращение проникновения патогенов в мочевыводящие пути и развития персистирующей инфекции (рисунк) [30].

Особую роль в поддержании активности механизмов врожденного иммунитета и мукозальной защиты мочевыводящих путей играет локальная резидентная микробиота урогенитального тракта, в частности мочевого пузыря. Она выполняет такие важные функции, как поддержание оптимального значения pH слизистых оболочек и продукция собственных антимикробных агентов [31]. Кроме того, микробиота слизистой оболочки конкурентно ингибирует более вирулентные бактериальные штаммы, в частности УПКП, помогая контролировать активность инфекции мочевыводящих путей.

В настоящее время изучен видовой состав микробиома мочевыводящих путей, описаны его особенности в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов хронических инфекций мочевыводящих путей. Основными таксонами мочевого микробиома являются микроорганизмы, относящиеся к пяти основным типам, таким как *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, и часто включающие роды *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* с достаточно высоким уровнем изменчивости между разными индивидуумами [32]. Доминирующими типами бактерий в микробных пейзажах, не ассоциированных с инфекциями мочевыводящих путей, были *Actinobacteria* и *Firmicutes*, ассоциированных с хроническими инфекциями мочевыводящих путей – УПКП, *Klebsiella*, *Pseudomonas* и *Enterobacter*. Кроме того, показано, что микробное разнообразие мочи у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей значительно скуднее по сравнению с лицами, у которых не было эпизодов обострений за время исследования [33]. Однако гораздо более значимым с точки зрения иммунной защиты моче-



- | | |
|--|-------------------|
| Уропатогенные штаммы <i>Escherichia coli</i> | Дендритные клетки |
| Образ-распознающие рецепторы | Лимфоцит |
| Антимикробные пептиды | Моноцит |
| Цитокины | Нейтрофил |
| Макрофаг | Эозинофил |

Конституциональный и индуцированный иммунный ответ в мочевом пузыре



выводящих путей является способность нормофлоры взаимодействовать с сигнальными рецепторами врожденного иммунитета и поддерживать их в состоянии постоянной функциональной активности, активации комменсал-специфических Т-регуляторных клеток и продукции противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 10. Эти механизмы определяют реализацию не только защитных, но и толерогенных (противовоспалительных) эффектов локального микробиома мочевыводящих путей [13].

Важно отметить, что на эффективность мукозальной защиты мочевыводящих путей влияет состояние не только локальной нормофлоры, но и микробиоты кишечника, что подтверждается многочисленными наблюдениями взаимосвязи развития ИНМВП с изменением состава и функции кишечного микробиома [34]. Показано, что одним из независимых факторов риска рецидивирования ИНМВП является формирование резервуара уропатогенов в кишечнике с последующей колонизацией мочевого пузыря. Более того, уропатогенные штаммы способны сохраняться в кишечных резервуарах даже после проведения курса антибактериальной терапии и получения стерильных образцов мочи, как следствие, имеет место риск последующих рецидивов. До настоящего времени продолжают споры о том, являются ли изменения кишечной и локальной микробиоты и связанных с ней метаболитов следствием или драйвером рецидивирующих заболеваний мочевыводящих путей [35].

Как было сказано ранее, важнейшим фактором мукозального иммунитета считается секреторный IgA. Еще в конце прошлого столетия было продемонстрировано, что у пациентов различного возраста с острыми инфекциями мочевыводящих путей уровень как сывороточного, так и секреторного IgA повышался, что свидетельствовало о его интенсивном вовлечении в механизмы защиты от текущей инфекции [36, 37]. Однако рецидивирующие ИНМВП сопровождаются снижением локальной продукции секреторного IgA, независимо от наличия или отсутствия бактериурии в момент исследования [38]. Результаты множества последующих исследований дали возможность понять механизмы действия секреторного IgA, являющегося основным компонентом местного адаптивного иммунитета, обеспечивающего не только нейтрализацию уропатогена и освобождение от инфекционных агентов, но и регуляцию количественного и качественного состава локального микробиома нижних мочевыводящих путей, а также способность контролировать активность воспалительного процесса и целостность уротелия [16, 19]. Важнейшую роль IgA в локальной защите от урологических инфекций подтверждают и современные данные об ассоциации низкого уровня IgA в моче с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей у детей, получавших CD19-направленную терапию

по поводу острого лимфобластного лейкоза [39]. Ранее мы также обсуждали обнаружение в крови пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей антител к EsiB, что обеспечивает усиление патогенных свойств кишечной палочки, хронизацию и рецидивирование инфекции [20]. Таким образом, низкий уровень секреторного IgA в моче рассматривается в качестве одного из важных факторов риска рецидива ИНМВП.

В целом можно констатировать, что слизистые оболочки мочевыводящих путей обладают достаточно эффективной системой местной защиты, которая иногда преодолевается микробным вторжением, сопровождающимся развитием выраженной воспалительной реакции. Уротелий и резидентные иммунные клетки продуцируют ответные молекулы, цитокины и хемокины, дополнительно привлекающие клетки воспаления в инфицированную ткань [30]. Такая сочетанная работа механизмов врожденного и адаптивного иммунитета должна приводить к уничтожению патогена и формированию устойчивой иммунологической памяти против инфекции. Однако течение ИНМВП часто приобретает рецидивирующий характер. Это позволяет предположить, что индукция памяти в мочевом пузыре недостаточна для защиты от повторного заражения [40]. Кроме того, инфекция может вызывать долговременные изменения в уротелии, приводящие к ремоделированию ткани мочевого пузыря и ее более высокой восприимчивости к последующему инфицированию. При этом риск развития и рецидивирования инфекций мочевыводящих путей определяется сложным и многообразным сочетанием конкретных факторов патогенности возбудителя, вариабельной восприимчивости хозяина в зависимости от свойств его защитных механизмов, а также эффективности и рациональности проводимой антимикробной терапии.

Проблемы антимикробной терапии с позиции иммунолога

В свете рассмотренных позиций становится очевидным, что эффективность собственных механизмов иммунной защиты в ряде случаев оказывается недостаточной как для контроля острой урологической инфекции, так и для предотвращения рецидивов, в связи с чем основным методом лечения являются антибактериальные препараты.

Выбор антибиотика должен основываться на оценке множества факторов, таких как тип инфекции, предполагаемый возбудитель и его чувствительность к антимикробному препарату, характеристики пациента (пол, возраст, сопутствующие заболевания), предыдущий опыт применения антибиотиков и других лекарственных средств [41]. Кроме того, необходимо учитывать способность препарата создавать подавляющую концентрацию в моче, подтвержденные в ходе клинических исследований



эффективность и безопасность, влияние на микробиом и способность вызывать коллатеральный эффект, а также экономическую составляющую лечения [9].

В течение многих лет при ИНМВП использовались триметоприм, β -лактамы, нитрофураны, цефалоспорины, фосфомицин, фторхинолоны и др. К сожалению, широкое, подчас бесконтрольное, без согласования со специалистом, применение разных групп антимикробных препаратов, назначение длительных профилактических курсов, нарушение схем и доз их использования, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции, привели к возрастанию распространенности антимикробной резистентности, ставшей в настоящее время глобальной проблемой здравоохранения во всем мире.

На подходы к лечению ИНМВП эта ситуация повлияла кардинально, поскольку результаты последних международных и российских эпидемиологических исследований продемонстрировали очень низкую чувствительность уропатогенов как к хинолонам/фторхинолонам (к ципрофлоксацину – 60,6%), так и к цефалоспорином (74,6–79,5%) вследствие увеличения частоты случаев продукции β -лактамаз расширенного спектра среди внебольничных штаммов *Enterobacteriaceae* spp., уропатогенной *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* [42]. Высокий уровень резистентности уропатогенной кишечной палочки выявляется также к ампициллину (> 55%), амоксициллину/клавуланату (> 40%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (> 35%), что исключает возможность их эмпирического применения при ИНМВП [9]. В то же время отмечается стабильно низкая устойчивость *E. coli* к нитрофуранам и фосфомицину (< 5%), что привело к глобальному пересмотру отечественных и международных клинических рекомендаций по лечению цистита, в которых в качестве препаратов первой линии рекомендованы нитрофураны и фосфомицин трометамол, а в качестве альтернативных препаратов – цефалоспорины третьего поколения [43]. Нитрофурантоин и фуразидин рассматриваются как препараты выбора не только из-за сохранения высокой чувствительности к ним уропатогенов, но и из-за максимальной экологической безопасности. Более того, в новой классификации антибиотиков, предложенной экспертами Всемирной организации здравоохранения для снижения устойчивости к антимикробным препаратам и разделяющей используемые антибиотики на три группы (Access – доступные, Watch – поднадзорные, Reserve – резервные), фуразидин отнесен к группе Access, включающей антибактериальные препараты с низким потенциалом резистентности и минимальным сопутствующим для организма ущербом [44].

Действительно, стратегии терапии ИНМВП должны учитывать экологически неблагоприятные эффекты

антибиотиков, связанные как с возможностью формирования антибиотикорезистентности и селекции резистентных штаммов возбудителей, так и с сопутствующим (коллатеральным) ущербом, проявляющимся в способности нарушать микро- и макробиоценоз [45]. Современные представления о роли кишечной и локальной микробиоты урогенитального тракта поставили под сомнение традиционные цели достижения стерильности мочевыводящих путей при лечении ИНМВП, поскольку сопутствующее подавление протективных микробных популяций нарушает реализацию механизмов всех уровней врожденного и адаптивного иммунитета [32]. С одной стороны, наряду с возрастающей резистентностью возбудителей к используемым антимикробным препаратам это может способствовать колонизации нижних мочевыводящих путей патогенными штаммами и рецидивированию ИНМВП, с другой – нарушение кишечной микробиоты приводит к вторичным изменениям со стороны различных систем организма – от риска развития антибиотикоассоциированной диареи до формирования различных метаболических и иммунопатологических состояний.

В связи с вышеизложенным, фуразидин, особенно его калиевая соль в лекарственной форме с магнезия карбонатом основным (Фурамаг), обладает преимуществами при острых и хронических ИНМВП, поскольку имеет высокую биодоступность, быстро всасывается и до 40% выводится в неизменном виде, обеспечивая терапевтический уровень концентраций в моче [46].

В исследованиях и клинической практике фуразидин подтвердил свою высокую эффективность, хороший профиль безопасности, превышающий таковой нитрофурантоина, а также отсутствие негативного влияния на состав собственной кишечной и локальной микробиоты [47]. В исследованиях, проведенных у взрослых и детей, продемонстрированы высокая клинико-лабораторная эффективность, хорошая переносимость и безопасность Фурамага, сокращение сроков лечения, что дало основание рассматривать его в качестве препарата выбора у пациентов с несложными острыми и рекуррентными инфекциями мочевой системы [48, 49].

Оценивая ситуацию с иммунологическими позициями, важно помнить о возможных иммуотропных эффектах антибиотиков. В течение последних нескольких десятилетий активно накапливались данные о прямом неблагоприятном влиянии антимикробных препаратов на функцию иммунокомпетентных клеток [50]. Продемонстрировано, что макролиды способны ингибировать экспрессию внутриклеточной молекулы адгезии (ICAM-1) и молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1) на лейкоцитах и подавлять активность фагоцитоза, фторхинолоны – снижать активность интерлейкинов 1, 6, 8 и фактора некроза опухоли α , а также увеличивать выработку внутриклеточных активных форм кислорода в эпителиальных клетках молочных желез человека.



Тетрациклин – один из наиболее иммунотоксичных антибиотиков. Он ингибирует металлопротеиназу, индукцию каспазы 1 и уровень интерлейкина 1 β , подавляет функцию лейкоцитов и их способность к адгезии, нарушает продукцию антител и формирование клеточного иммунитета, снижает экспрессию рецепторов комплемента.

В исследованиях на животных клавулановая кислота и β -лактамы подавляли продукцию γ -интерферона и приводили к развитию экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита.

В то же время в терапевтической практике некоторые нежелательные эффекты взаимодействия лекарственных средств с иммунной системой, такие как торможение нейтрофильного воспаления у пациентов с тяжелой инфекцией и стероидрезистентной астмой, модуляция продукции провоспалительных цитокинов в ответ на воздействие *Chlamydia* при использовании макролидов, нашли точки приложения, в частности, при лечении респираторных заболеваний [51].

Тем не менее вызываемые антибиотиками изменения метаболической среды хозяина и вторичный иммуносупрессивный эффект, связанный с подавлением собственной микробиоты, приводят не только к нарушению иммунных функций, но и к снижению эффективности антимикробных препаратов [52].

В отличие от многих других противомикробных средств нитрофураны в терапевтических дозах не только не угнетают иммунную систему организма, а напротив, стимулируют лейкопоэз, повышают титр комплемента и фагоцитарную активность лейкоцитов. Исследования, проведенные у детей, получавших Фурамаг при сочетании пневмонии и пиелонефрита, подтвердили его положительное влияние не только на клеточный, но и на гуморальный иммунитет, сопровождавшееся высокой клинической эффективностью со значительным сокращением сроков лечения и стабилизацией клинико-лабораторных показателей [53]. Способность модулировать реакции врожденного и адаптивного иммунитета, безусловно, является одним из важных преимуществ Фурамага в лечении хронических и рецидивирующих ИНМВП, сопровождающихся нарушением мукозальной защиты и снижением колонизационной резистентности.

Влияние иммуностропной активности Фурамага на эффективность терапии повторных эпизодов ИНМВП у детей было продемонстрировано в одном из недавних сравнительных исследований [54]. Пациенты с ИНМВП получали лечение Фурамагом или пероральными цефалоспоридами третьего поколения. Применение Фурамага сопровождалось статистически значимым терапевтическим эффектом в отношении развития дизурической симптоматики, достоверной разницей в количестве эпизодов лейкоцитурии на пятый и седьмой дни, а также уменьшением выделения колоний уропатогенной микрофлоры по сравнению с приемом цефиксима. При этом

иммуностропная активность Фурамага определялась как уменьшение количества детей с низкими показателями фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза, индекса спонтанного и стимулированного НСТ-теста, натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+, активности миелопероксидазы нейтрофилов, сывороточного содержания IgG и IgA, секреторного IgA в моче.

Высокая эффективность препарата Фурамаг в лечении инфекций урогенитального тракта, вероятно, обусловлена его комплексным механизмом действия – антимикробным и иммуностропным, модулирующим реакции врожденного и адаптивного иммунитета, мукозальной защиты. Такое комплексное воздействие способствует быстрой локализации и выведению патогенов и обосновывает его применение в качестве препарата выбора при хронических и рецидивирующих ИНМВП.

Альтернативные (неантибиотические) методы лечения и профилактики

По мере изучения факторов вирулентности уропатогенов, выявления сильных и слабых сторон иммунной системы мочевыводящих путей, подтверждения роли микробиоты и мукозального иммунитета в патогенезе рецидивирующих урологических инфекций, а также роста антибиотикорезистентности значительно возрос интерес к различным альтернативным стратегиям сдерживания и предотвращения ИНМВП.

Существующие неантибактериальные методы лечения и профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей можно разделить на три большие группы в зависимости от их воздействия на ключевые этапы патогенеза инфекционно-воспалительного процесса.

К первой группе относятся средства с антимикробным эффектом, такие как бактериофаги и фитопрепараты, обладающие также мочегонными, противовоспалительными и спазмолитическими свойствами. Результаты исследований свидетельствуют, что некоторые комбинированные фитопрепараты могут быть так же эффективны для профилактики рецидивов ИНМВП, как и стандартная терапия, при этом их применение вносит существенный вклад в профилактику формирования антибиотикорезистентности [55].

Во вторую группу входят препараты, препятствующие проникновению уропатогенов, их адгезии и размножению. Эту группу составляют малые ингибирующие соединения и внутрипузырные гликозаминогликаны. К малым ингибирующим соединениям относится широко используемая в современной клинической практике D-манноза, выступающая в роли ложной мишени, заполняющей активные рецепторы уропатогена и подавляющей его адгезию, а также активно изучаемые новые молекулы на основе синтетических маннозидов, галактозидов, пилицидов и курлицидов [56].



С иммунологической позиции наибольший интерес представляет третья группа альтернативного лечения рецидивирующих ИНМВП – вакцины и иммуномодуляторы, влияющие на механизмы собственной иммунологической резистентности. За последние 20 лет в результате активного развития молекулярной биологии и биоинформатики были достигнуты заметные успехи в разработке и создании вакцин против инфекций мочевыводящих путей, в частности в области конструирования рекомбинантных белков из фимбриальных адгезинов за счет их слияния в единую биомолекулу [57]. Проведено множество исследований на животных моделях в отношении эффективности различных вакцинных препаратов, содержащих О-антиген, фимбриальные субъединицы, гемолизин и сидерофоры, показавших, что слитые белки могут способствовать формированию эффективного иммунного ответа и защите от инфекций мочевыводящих путей.

В человеческой популяции активно изучалась эффективность и безопасность нескольких вакцин для перорального и парентерального применения, содержащих антигены от 4 до 18 уропатогенных бактерий. Результаты проведенных исследований подтвердили достаточную клиническую эффективность одного из таких препаратов (ОМ-89), что позволило включить его в международные и отечественные клинические рекомендации для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими ИНМВП [55]. Механизм действия пероральных вакцин связан не только с формированием адаптивного специфического иммунного ответа на входящие в их состав антигены, но и с активацией врожденного иммунитета, в том числе мукозального, что обеспечивает защиту от более широкого спектра уропатогенов [2].

В настоящее время получены экспериментальные данные о том, что наиболее выраженный и стойкий иммунный ответ в слизистой оболочке мочевого пузыря формируется при интраназальном введении иммуногенных молекул по сравнению с другими путями иммунизации (законом хоуминга), проводятся исследования эффективности и безопасности разработанной интраназальной вакцины [58].

Учитывая хорошо изученные и описанные ранее изменения функционирования адаптивного и врожденного иммунитета при рецидивирующих ИНМВП, нарушения местной защиты, в качестве дополнительного направления их лечения и профилактики рассматривается использование иммуностимулирующих лекарственных препаратов различных групп (интерфероны и их индукторы, цитокины, азоксимера бромид, глюкозаминилмурамилдипептид и др.). В проведенных исследованиях продемонстрированы положительные эффекты иммуномодуляторов как на показатели клеточного и гуморального иммунитета, так и на клинические исходы у пациентов, у которых в комплекс лечебных мероприятий входила иммунотерапия [59–61]. Однако в настоящее время полученных результатов

недостаточно для включения данного вида терапии в клинические рекомендации и согласительные документы по ведению пациентов с рецидивирующими ИНМВП.

С учетом представленной связи между мукозальным иммунитетом и локальной микробиотой мочевого пузыря научный интерес представляют экспериментальные исследования эффектов внутрипузырного введения непатогенных штаммов кишечной палочки или пробиотических комплексов для лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [62]. В первом случае профилактическая эффективность связана с продукцией палочкой непатогенными штаммами кишечной палочки, ее конкурентным взаимодействием с УПКП, интерференцией биопленок. При применении пробиотиков (*Lactobacillus crispatus*, *L. rhamnosus* GG) продемонстрировано прямое локальное иммуностимулирующее действие, проявляющееся повышением продукции интерферонов I эпителиальными клетками мочевого пузыря и увеличением экспрессии катепсина D внутри лизосом, укрывающих УПКП [63]. Внутрипузырное введение лактобактерий инфицированным мышам значимо снижало внутриклеточное содержание бактерий. Это подтверждает гипотезу о том, что компоненты эндогенной микробиоты могут обладать терапевтическим эффектом против инфекций мочевыводящих путей, и дает основание для проведения клинических исследований в человеческой популяции.

Заслуживает внимания и положительный опыт модификации кишечной микробиоты как с помощью пероральных пробиотиков, так и с помощью фекальной трансплантации, для лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей. В пока немногочисленных исследованиях у пациентов с коррекцией кишечной микробиоты продемонстрированы не только снижение частоты рецидивов инфекций мочевыводящих путей, но и улучшение чувствительности уропатогенов к антибиотикам [34].

В целом различные альтернативные (неантибиотические) методы являются перспективными для лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей, однако недостаточное количество качественных исследований, их неоднозначные результаты, отсутствие стандартов использования при конкретных нозологических формах не позволяют не только заменить традиционные (антибактериальные) подходы, но и включить такие методы в существующие клинические рекомендации.

Для определения роли и места неантибиотических методов в стратегиях лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей требуется проведение дополнительных клинических исследований.

Заключение

Проблема рецидивирующих ИНМВП является актуальной, распространенной и носит междисциплинарный характер.



ФУРАМАГ®

ФУРАЗИДИН

**Побеждая резистентность,
лечит цистит^{1,2}**



OlainFarm

ХРОНИЗАЦИЯ

РЕЦИДИВЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ВПЕРЕД В БУДУЩЕЕ

«ЭКОЛОГИЧНОЙ» ТЕРАПИИ ЦИСТИТА



Противомикробный препарат
первого уровня экологичности, включенный
в первую линию терапии цистита³⁻⁵

1. ИМП Фурамаг® 50 мг от 09.06.2022.

2. Палагин И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 134–146.

3. Перепанова Т.С. и соавт. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2022

4. Классификация ВОЗ AWARE: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification> (дата доступа 26.09.2022).

5. Яковлев, М.П. Суворова. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии // Урология. – 2021. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.4.97-105>.

RUFUR1750 23.11.2022

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

Присоединяйтесь
к Академии уролога



Инструкция
по применению





Развитие хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке нижних мочевыводящих путей – результат конкурирующего взаимодействия инфекционных патогенов, обладающих факторами вирулентности, с одной стороны, и механизмов защиты макроорганизма, включающих факторы неспецифической резистентности, врожденного и адаптивного иммунитета, с другой стороны. Важную роль в обеспечении эффективности этих механизмов играют мукозальный иммунитет, состав и функциональная активность кишечной и локальной микробиоты.

Эрадикация возбудителя и контроль активности инфекционно-воспалительного процесса невозможны без качественной работы иммунной системы в целом и восстановления защитной функции эпителиального барьера.

Безусловно, в настоящее время ведущим подходом к лечению и профилактике рецидивирующих ИНМВП является антибактериальная терапия,

тактика которой в последние годы значительно изменилась в связи с широким распространением резистентности уропатогенов к наиболее часто используемым антибиотикам, а также в связи с их серьезным коллатеральным ущербом, обусловленным негативным влиянием на микробиом. Именно поэтому в качестве препаратов выбора при неосложненных рецидивирующих ИНМВП можно рассматривать производные нитрофуранов, в частности Фурамаг, подтвердивший в многочисленных исследованиях клиническую эффективность, безопасность, а также дополнительный иммуностимулирующий эффект, проявляющийся влиянием на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета.

Тем не менее существующие стандарты зачастую не способны полностью решить проблему лечения и особенно профилактики ИНМВП. Как следствие, альтернативные методы терапии должны остаться областью перспективных исследований и клинических возможностей. 🍌

Литература

1. Карпов Е.И. Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике. Терапия. 2017; 3 (13): 89–95.
2. Гаджиева З.К., Казилев Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2016; 3 (Приложение 3): 65–76.
3. Ибишев Х.С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2015; 3: 28–30.
4. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect. Dis. Clin. North Am. 2003; 17 (2): 227–241.
5. Ниткин Д.М. Профилактика рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021; 11 (2): 237–244.
6. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Базранова Ю.Ю. Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (6): 99–103.
7. Байко С.В., Снопков В.В., Волохович О.В. Современные аспекты инфекции мочевой системы у детей – этиология, диагностика, лечение. Практическая медицина. 2022; 20 (3): 94–100.
8. Klußmann D., Wagenlehner F. What to do about recurrent urinary tract infections. Dtsch. Med. Wochenschr. 2022; 147 (17): 1140–1145.
9. Сигитова О.Н., Ким Т.Ю., Хасанова М.И. Инфекции нижних мочевых путей (цистит, бактериурия) в амбулаторной практике: измененные стратегии и тактики эмпирической антимикробной терапии (новые клинические рекомендации). Вестник современной клинической медицины. 2022; 15: 94–101.
10. Chaplin D.D. Overview of the immune response. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125 (2 Suppl. 2): S3–23.
11. Железничкова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон. Медицинская иммунология. 2006; 8 (5): 597–614.
12. Ahmad H.I., Jabbar A., Mushtaq N., et al. Immune tolerance vs. immune resistance: the interaction between host and pathogens in infectious diseases. Front. Vet. Sci. 2022; 9: 827407.
13. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. РМЖ. 2018; 2 (1): 1–11.
14. Новое в физиологии мукозального иммунитета / под ред. А.В. Караулова, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, Ю.В. Несвижского. ПМГМУ им. И.М. Сеченова. М., 2015.
15. Abokor A.A., McDaniel G.H., Golonka R.M., et al. Immunoglobulin A, an active liaison for host-microbiota homeostasis. Microorganisms. 2021; 9 (10): 2117.
16. Mathias A., Pais B., Favre L., et al. Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria. Gut Microbes. 2014; 5 (6): 688–695.
17. Gutzeit C., Magri G., Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. Immunol. Rev. 2014; 260 (1): 76–85.
18. Favre L., Spertini F., Corthesy B. Secretory IgA possesses intrinsic modulatory properties stimulating mucosal and systemic immune responses. J. Immunol. 2005; 175 (5): 2793–2800.



19. Corthesy B. Role of secretory IgA in infection and maintenance of homeostasis. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12 (6): 661–665.
20. Pastorello I., Rossi Paccani S., Rosini R., et al. EsiB, a novel pathogenic *Escherichia coli* secretory immunoglobulin A-binding protein impairing neutrophil activation. *mBio.* 2013; 4 (4): e00206–00213.
21. Marchesi J.R., Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome.* 2015; 3: 31.
22. Min Y.W., Rhee P.-L. The role of microbiota on the gut immunology. *Clin. Ther.* 2015; 37 (5): 968–975.
23. Kogut M.H., Lee A., Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult. Sci.* 2020; 99 (4): 1906–1913.
24. Takiishi T., Morales Feneno C.I., Saraiva Camara N.O. Intestinal barrier and gut microbiota: shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017; 5 (4): e1373208.
25. Wang L., Zhu L., Qin S. Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 4735040.
26. Salazar A.M., Neugent M.L., De Nisco N.J., Mysorekar I.U. Gut-bladder axis enters the stage: implication for recurrent urinary tract infections. *Cell Host Microbe.* 2022; 30 (8): 1066–1069.
27. Ulett G.C., Totsika M., Schaale K., et al. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013; 16 (1): 100–107.
28. Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (10): 655–663.
29. Ching C., Schwartz L., Spencer J.D., Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr. Nephrol.* 2020; 35 (7): 1183–1192.
30. Mariano L.L., Ingersoll M.A. The immune response to infection in the bladder. *Nat. Rev. Urol.* 2020; 17 (8): 439–458.
31. Thomas-White K., Brady M., Wolfe A.J., Mueller E.R. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2016; 11 (1): 18–24.
32. Neugent M.L., Hulyalkar N.V., Nguyen V.H., et al. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio.* 2020; 11 (2): e00218–00220.
33. Horwitz D., McCue T., Mapes A.C., et al. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. *J. Infect.* 2015; 71 (3): 358–367.
34. Стуров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66 (7–8): 100–108.
35. Jones-Freeman B., Chonwerawong M., Marcelino V.R., et al. The microbiome and host mucosal interactions in urinary tract diseases. *Mucosal Immunol.* 2021; 14 (4): 779–792.
36. Deo S.S., Vaidya A.K. Elevated levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) in urinary tract infections. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71 (1): 37–40.
37. James-Ellison M.Y., Roberts R., Verrier-Jones K., et al. Mucosal immunity in the urinary tract: changes in sIgA, FSC and total IgA with age and in urinary tract infection. *Clin. Nephrol.* 1997; 48 (2): 69–78.
38. Riedasch G., Heck P., Rauterberg E., Ritz E. Does low urinary sIgA predispose to urinary tract infection? *Kidney Int.* 1983; 23 (5): 759–763.
39. McGraw B.I., Sweeney C., Savaşan S. Recurrent urinary tract infections and low secretory IgA following CD19-directed CAR T-cell therapy for relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2018; 65 (1).
40. Крутиков Е.С., Житова В.А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). *Нефрология.* 2020; 24 (5): 9–17.
41. Karam M.R.A., Habibi M., Bouzari S. Urinary tract infection: pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Immunol.* 2019; 108: 56–67.
42. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (2): 134–146.
43. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. *Обзор литературы. Терапевтический архив.* 2022; 94 (8): 1006–1013.
44. 2021 AWaRe classification. WHO access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use // <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.
45. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. *Урология.* 2021; 4: 97–105.
46. Перепанова Т.С. Нитрофураны в урологической практике: все ли они одинаковые и почему мы возвращаемся к ним сегодня? *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018; 3: 91–100.
47. Данилов А.О. Место фуразидина в современных рекомендациях по лечению острых неосложненных инфекций мочевых путей. *Поликлиника.* 2020; 3: 49–52.
48. Strazdins V., Cernevsksis H. Recurrent urinary tract infection in adults in Latvia: 2014 observational study. *J. Nephrol. Ther.* 2015; 5 (4): 208.



49. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Терапия повторных эпизодов инфекции мочевыделительной системы у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов. Современная педиатрия. 2017; 1 (81): 34–38.
50. Anuforum O., Wallace G.R., Piddock L.V. The immune response and antibacterial therapy. Med. Microbiol. Immunol. 2015; 204 (2): 151–159.
51. Arulkumaran N., Routledge M., Schebusch S., et al. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. Intensive Care Med. 2020; 46 (2): 225–235.
52. Yang J.H., Bhargava P., McCloskey D., et al. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. Cell Host Microbe. 2017; 22 (6): 757–765.
53. Тахирова Р.Н., Пирназарова Г.З. Корректирующая терапия пневмонии у детей с сочетанным нефритом. Academy. 2018; 1 (28): 82–84.
54. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Иммунотропная активность препарата «Фурамаг» в процессе терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей. Modern pediatria (Ukraine). 2019; 6 (102): 33–40.
55. Кубин Н.Д., Волкова О.В., Шкарупа Д.Д. Неантибактериальные методы профилактики и лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Вестник урологии. 2021; 9 (3): 92–106.
56. Zaleska-Piątek B.M., Piątek R.J. Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic Escherichia coli strains. Acta Biochim. Pol. 2019; 66 (2): 129–138.
57. Luna-Pineda V.M., Ochoa S., Cruz-Córdova A., et al. Urinary tract infections, immunity, and vaccination. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2018; 75 (2): 67–78.
58. Forsyth V.S., Himpel S.D., Smith S.N., et al. Optimization of an experimental vaccine to prevent Escherichia coli urinary tract infection. mBio. 2020; 11 (2): e00555–00620.
59. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 87–93.
60. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Мамедов Э.А. и др. Место иммунотерапии в лечении рецидивирующего цистита. Вестник урологии. 2021; 9 (1): 87–94.
61. Жуков О.Б., Мезенцева М.В., Евдокимов В.В. и др. Применение иммуномодуляторов при рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекциях в урологии. Вопросы урологии и андрологии. 2018; 6 (1): 5–15.
62. Song C.H., Kim Y.H., Naskar M., et al. Lactobacillus crispatus limits bladder uropathogenic E. coli infection by triggering a host type I interferon response. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2022; 119 (33): e2117904119.
63. Kenneally C., Murphy C.P., Sleator R.D., Culligan E.P. The urinary microbiome and biological therapeutics: novel therapies for urinary tract infections. Microbiol. Res. 2022; 259: 127010.

Recurrent Lower Urinary Tract Infections: Immunological Aspects of Pathogenesis, Treatment and Prevention of Relapses

N.B. Migacheva, MD, PhD

Samara State Medical University

Contact person: Natalya B. Migacheva, nbmigacheva@gmail.com

Recurrent infections of the lower urinary tract (ILUT) are a serious medical and social problem due to their widespread prevalence and significant negative impact on the quality of life of patients. Special attention should be paid to the issue of choosing rational antibacterial therapy for exacerbations, which is associated with both increasing antibiotic resistance and collateral damage from the widespread use of antibiotics in medical practice, agriculture, food industry, etc. Currently, among the risk factors for the development and recurrence of ILUT, in addition to genetic predisposition, anatomical and physiological features, concomitant diseases, the role of violation of the local immunological status and weakening of the local antimicrobial protection of the genitourinary system is being actively studied.

The article presents the immunological aspects of the pathogenesis of recurrent ILUT, as well as the associated prospects for treatment and prevention.

Key words: lower urinary tract infections, chronic cystitis, immunity, mucosal immunity, microbiota, antibiotics, Furamag

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

Молочная железа (С50)
 Центральная нервная система (С73)
 Овощеводная ткань (С81-96)
 Гортань (С32)
 Молочная железа (С73) ТРАХЕЯ, БРОНХИ, ЛЕГКОЕ
 Меланома кожи
 Кольцо (головы) (С50)
ПАСПОРТ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЭТ/КТ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТА
 ИНФРАСТРУКТУРА АДРБ
 Количество ставок врачей-онко
 Количество врачей-онко
ЦИКЛОТРО
 ПРОИЗВОДСТВО Радиационная физика
 РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ
 Планарные диагностические гамма-каме
 для конформной
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
 синхронизацией для конвенциональ
 по дыханию пациента
 лучевой тера
 СИСТЕМА
 Д
 АМЛ
 РАПЕ
 ЕСКИ
 РАТЫ
 для дистан
 news@nop2030.ru

1-2 декабря 2022 года

December 1-2, 2022

Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии

Immunology Molecular Allergology Congress

Пространство ВЕСНА

г. Москва, Спартаковский пер., дом 2, строение 1, подъезд 7

С частичной трансляцией на образовательном медицинском портале Medtouch





ИМУНОФАН

СОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

- Восстанавливает нарушенные показатели клеточного и гуморального иммунитета
- Сокращает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов
- Восстанавливает баланс окислительно-восстановительных реакций организма
- Повышает генетическую стабильность клеток



📍 ООО НПП «БИОНОКС»: 111141, Москва,
ул. 1-я Владимирская, д. 34, корп. 1, пом. VI, ком. 1-16

☎ Горячая линия 8 800 777 98 81 🌐 www.imunofan.ru

