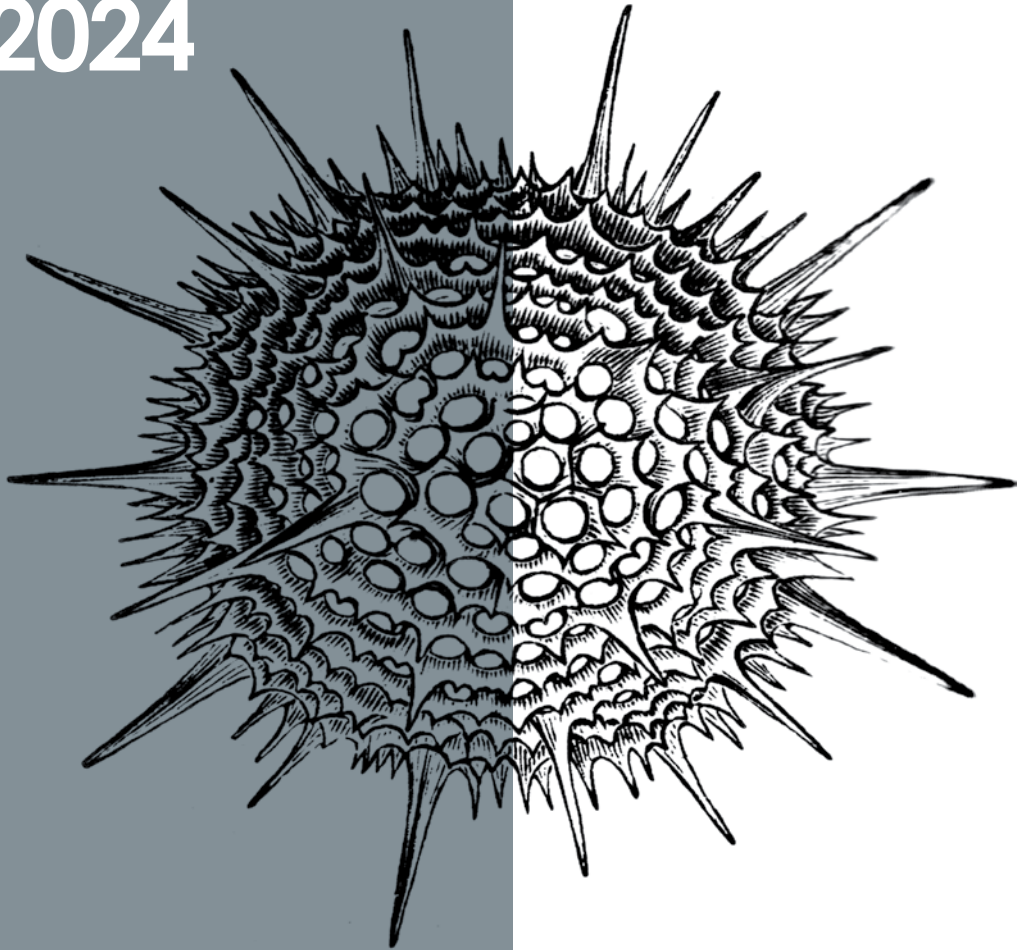


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

11

ТОМ 20
2024ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
И ИНФЕКЦИИ №1

Место иммуномодулятора
в комплексном лечении
пациентов с сахарным
диабетом 2-го типа
в постковидном периоде

6

Оценка тяжести
состояния
и исхода заболевания
у пациентов с COVID-19
на основании
гематологических
показателей

22

Факторы внешней среды,
влияющие
на формирование
иммунитета
и ответ организма
на инфекцию

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

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 окна
(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



Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 11.
Эпидемиология и инфекции

ISSN 2307-3586

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

Руководитель проекта
«Эпидемиология и инфекции»
В. Лопаткина
(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 11.
Epidemiology & Infections

ISSN 2307-3586

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

Advertising Manager
'Epidemiology & Infections'
V. LOPATKINA
(v.lopatkina@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)*
Н.А. ДАЙХЕС, *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)*
К.В. ОРЛОВА, *к.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)*
Nikolay A. DAIKHES, *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. KNYAZEV, *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)*
Kristina V. ORLOVA, *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,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
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,
I.A. TUZANKINA, 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. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
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. МАЛЫШЕВ, 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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
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. MALYSHEV, 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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 10 500 экз. Выходит 2 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 10 500 copies. Published 2 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

А.А. ЦАРЕВА, О.В. РЕМИЗОВ, Т.Б. КАСОХОВ,
Р.В. КАЛАГОВА, А.И. МАЗУР
ВИФЕРОН® в комплексной терапии пациентов
с сахарным диабетом 2-го типа в постковидном периоде 6

Ретроспективные исследования

М.А. НИНАЛАЛОВ, Н.С. КАРНАЕВА, З.Г. ТАГИРОВА,
Ж.Б. ПОНЕЖЕВА, А.Д. МУЗЫКА, С.В. ШАБАЛИНА
Клинико-эпидемиологические особенности кори
в Республике Дагестан на современном этапе 10

Н.С. МАРТЫНОВА, Ж.Б. ПОНЕЖЕВА, Н.Г. КУЛИКОВА,
Л.А. БИТЮМИНА, Д.В. УСЕНКО, А.А. ГРИШАЕВА,
Е.Т. ВДОВИНА
Состояние микробиоценоза толстого кишечника
у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести 16

Е.А. БУРДАКОВА, Н.С. МАРТЫНОВА, Л.К. АЛИМОВА,
А.Д. МУЗЫКА, Ж.Б. ПОНЕЖЕВА
Оценка интегральных гематологических индексов
у госпитализированных пациентов с COVID-19 22

К.А. АМИР-ЗАДЕ, В.М. ДЕЛЯГИН
Повторные респираторные инфекции у детей
с синдромом Дауна 28

Лекции для врачей

В.М. ДЕЛЯГИН
Формирование иммунитета и становление
противоинфекционной защиты у детей раннего
и младшего возраста 32

Contents

Clinical Studies

A.A. TSAREVA, O.V. REMIZOV, T.B. KASOKHOV,
R.V. KALAGOVA, A.I. MAZUR
VIFERON® in Complex Therapy in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus in the Post-COVID Period

Retrospective Studies

M.A. NINALALOV, N.S. KARNAEVA, Z.G. TAGIROVA,
Zh.B. PONEZHEVA, A.D. MUZYKA, S.V. SHABALINA
Clinical and Epidemiological Features of Measles
in the Republic of Dagestan at the Present Stage

N.S. MARTYNOVA, Zh.B. PONEZHEVA, N.G. KULIKOVA,
L.A. BITYUMINA, D.V. USENKO, A.A. GRISHAEVA,
Ye.T. VDOVINA
The State of Microbiocenosis of the Large Intestine in Patients
with COVID-19 of Moderate Severity

Ye.A. BURDAKOVA, N.S. MARTYNOVA, L.K. ALIMOVA,
A.D. MUZYKA, Zh.B. PONEZHEVA
Assessment of Integral Hematological Indices in Hospitalized
Patients with COVID-19

K.A. AMIR-ZADE, V.M. DELYAGIN
Recurrent Respiratory Infections in Children
with Down Syndrome

Clinical Lectures

V.M. DELYAGIN
Maturation of Immunity and Formation
of Anti-Infection Protection in Infants
and Toddlers



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>

<https://www.youtube.com/umedportal>



ВИФЕРОН® в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в постковидном периоде

А.А. Царева, О.В. Ремизов, д.м.н., проф., Т.Б. Касохов, д.м.н., проф.,
Р.В. Калагова, А.И. Мазур

Адрес для переписки: Тимофей Борисович Касохов, kasohov@mail.ru

Для цитирования: Царева А.А., Ремизов О.В., Касохов Т.Б. и др. ВИФЕРОН® в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в постковидном периоде. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (11): 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-11-6-9

Сахарный диабет – частое сопутствующее заболевание у пациентов с COVID-19. Кроме того, острая вирусная атака нередко сопровождается развитием транзиторной гипергликемии. Любое нарушение углеводного обмена рассматривается как фактор риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов данного вирусного заболевания. COVID-19 относится к потенциально тяжелым острым респираторным вирусным инфекциям, вызванным SARS-CoV-2, с выраженным острым респираторным синдромом. В настоящее время установлена связь между COVID-19 и эндокринными нарушениями. Тяжелое течение SARS-CoV-2 ассоциируется с поражением не только дыхательной, но и других систем организма. В литературе появились данные об эндокринных проявлениях COVID-19. Больные эндокринными заболеваниями сталкиваются с тяжелыми проявлениями COVID-19. В ряде исследований показано, что ожирение, диабет и неконтролируемая гипергликемия повышают риск госпитализации. У больных сахарным диабетом повышен риск серьезных расстройств на фоне COVID-19. Неконтролируемая гликемия является важным фактором тяжести и смертности. Однако анализ данных, полученных в Китае и Италии, показал, что пациенты пожилого возраста с хроническими заболеваниями, включая сахарный диабет, имеют высокий риск тяжелого течения COVID-19 и смертности.

Постковидный синдром – следствие коронавирусной инфекции. До 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, имеют долгосрочные симптомы. Но информации о том, в какой срок постковидный синдром проявится, нет. Это может произойти в ближайшее время после выписки или спустя три месяца. Более того, легкая форма COVID-19 – не гарантия отсутствия постковидного синдрома.

В настоящее время важным моментом считается коррекция иммунологических показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа в постковидном периоде. Это послужило основанием для проведения дальнейших исследований в области оптимизации лечения и профилактики данной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет, постковидный синдром, системный иммунитет, местный иммунитет, цитокины

Введение

Согласно последним данным, пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме, отмечают ухудшение состояния здоровья даже спустя месяцы после выздоровления [1]. Такое состояние определяют как постковидный синдром [2]. Постковидный синдром считается многосистемным воспалительным синдромом. При коронавирусной инфекции основным местом поражения являются легкие.

Сегодня с полной ответственностью можно утверждать, что во время пандемии коронавирусной инфекции в большей степени оказались подвержены инфекции лица с хронической патологией, особенно с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ввиду изменений в иммунном статусе и повышенной активности вируса при гипергликемии [3–5]. В современных публикациях указывается на осложненную форму СД 2-го типа на фоне COVID-19 [6–8]. Неконтролируемая гипергликемия



и кетоацидоз отмечаются у пациентов с СД 2-го типа в постковидном периоде [9, 10]. Углеводный обмен также нарушается при данной патологии, на что указывают многие зарубежные и отечественные авторы.

Материал и методы

Обследованы 53 пациента с СД в возрасте от 18 до 65 лет, которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом диспансере г. Владикавказа (из них 15 здоровых). Пациенты были разделены на две группы. В первой группе ($n = 18$) назначали базовую терапию, во второй ($n = 20$) – в составе комплексного лечения генно-инженерный альфа-2b-интерферон (ИФН) – противовирусный иммуномодулирующий препарат ВИФЕРОН®, в состав которого входят рекомбинантный ИФН-альфа-2b и комплекс антиоксидантов. Препарат выпускается в форме суппозиторий, мази и геля. ВИФЕРОН® применяется для лечения широкого спектра заболеваний, таких как острые респираторные вирусные инфекции, грипп, герпесвирусная и респираторные вирусные инфекции, вирусные гепатиты. Препарат входит в практические рекомендации для лечения COVID-19. ВИФЕРОН® обладает неспецифическим иммуностимулирующим эффектом, влияет на разные звенья системы иммунитета, оказывает стимулирующее воздействие на местный клеточный, гуморальный иммунный и системный иммунный ответ. Препарат участвует в активации системы фагоцитоза, повышает количество лизоцима в слюне и способствует увеличению содержания иммунокомпетентных клеток, что усиливает функциональную и метаболическую активность макрофагов, в том числе альвеолярных, и полиморфноядерных лейкоцитов. ВИФЕРОН® способен активировать механизмы перекисного окисления и экспрессии молекул адгезии как на макрофагально-моноцитарных клетках, так и гранулоцитах LEA-1, MAC-1, p-150, ICAT-1, что способствует синтезу Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками и уничтожению инфекционных агентов. ВИФЕРОН® влияет на секрецию простагландинов ПГЕ2 макрофагально-моноцитарными клетками, активацию естественных киллеров и высвобождает противовоспалительные цитокины – интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6 и 8, ИФН-гамма, фактор некроза опухоли альфа, участвует в синтезе ИЛ-4, ИЛ-12 и повышает концентрацию секреторного иммуноглобулина (Ig) А в слюне и сывороточных IgA, IgG, IgM, уменьшая при этом концентрацию сывороточного IgE.

Использование препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении СД 2-го типа в постковидном периоде характеризуется нормализацией иммунного статуса, что приводит к облегчению и значительному улучшению состояния больных. На фоне проводимого лечения отмечаются улучшение углеводного обмена и снижение уровня глюкозы крови.

Препарат выпускается в виде суппозиторий (150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ). В исследовании для достижения необходимого эффекта ВИФЕРОН® вводили по 1 000 000 МЕ два раза в день с 12-часовым интервалом. Курс лечения составил

14 дней. Иммунологическое обследование пациентов с СД 2-го типа в постковидном периоде проводилось дважды: при обращении в диспансер и после окончания терапии. Иммунный статус оценивали CD-типированием лейкоцитов (иммунофенотипирование лейкоцитов с использованием моноклональных антител). Уровень цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1-бета, продукция ИФН-альфа), а также IgA, IgM, IgG определяли в сыворотке методом иммуноферментного анализа. Математическую обработку результатов проводили с помощью непараметрической статистики (критерий Вилкоксона). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы STATISTICA.

Обсуждение

В ходе исследования определяли содержание CD-лимфоцитов в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа в постковидном периоде. Результаты показали, что у пациентов с СД 2-го типа в постковидном периоде достоверно снизилось процентное содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов.

У всех обследованных при обращении в диспансер имел место дисбаланс цитокинов. Уровни ИЛ-8, ИЛ-1-бета были повышены. Анализ уровня ИФН-альфа в сыворотке крови показал достоверное снижение. Эти данные говорят о наличии воспалительного процесса и слабости иммунной системы.

Результаты исследования иммуноглобулинов в периферической крови представлены в табл. 1. При определении концентрации основных иммуноглобулинов в постковидном периоде выявлено достоверное снижение IgA и IgG (первая группа) в сыворотке крови и увеличение уровня IgM (табл. 2).

После проведенного лечения с использованием генно-инженерного ИФН-альфа-2b уровень CD3⁺-лимфоцитов достоверно увеличился. Анализ результатов во второй группе показал эффективность препарата ВИФЕРОН®: уровень CD3⁺-лимфоцитов на фоне комплексной терапии составил $49,5 \pm 2,04$, в то время как на фоне общепринятой терапии – $44,15 \pm 1,48$ ($P_3 < 0,05$). В первой группе на фоне основного лечения отмечалась только тенденция к нормализации содержания CD4⁺-лимфоцитов. Во второй группе зафиксировано достоверное повышение CL4⁺-лимфоцитов ($P_2 < 0,005$). По окончании лечения показатели CD4⁺ оставались сниженными в первой группе, при этом во второй группе наблюдался выраженный подъем уровня CD4⁺ у пациентов с СД 2-го типа в постковидном периоде ($P_3 < 0,05$), относительный уровень супрессорных лимфоцитов при общепринятом лечении не изменился. Показатели CD8⁺-лимфоцитов во второй группе были близкими к нормальным значениям. При сравнении изучаемых показателей после лечения у больных исследуемых групп отмечался достоверный рост угнетенных показателей CD3⁺-лимфоцитов, количества CD4⁺-лимфоцитов и процентного содержания CD8⁺-лимфоцитов. После терапии препаратом ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные отмечалась тенденция к нормализации содержания ИЛ-1-бета в сыворотке крови. Уровень



Таблица 1. Динамика иммунологических показателей в периферической крови у пациентов с СД 2-го типа в постковидном периоде до и после лечения

Показатель	Статистические показатели	Здоровые (n = 15)	Первая группа (n = 18)		Вторая группа (n = 20)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3 ⁺ , %	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	58,09 ± 1,3	41,2 ± 1,2 < 0,05	44,15 ± 1,48 < 0,05 < 0,05	39,95 ± 1,92 < 0,05	49,5 ± 2,04 < 0,05 < 0,05 < 0,05
CD4 ⁺ , %	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	32,12 ± 1,28	25,97 ± 1,72 < 0,01	26,61 ± 1,2 < 0,05	24,9 ± 1,74 < 0,05	39,8 ± 1,2 < 0,05 < 0,005 < 0,05
CD8 ⁺ , %	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	28,96 ± 1,5	24,8 ± 1,24 < 0,01	25,11 ± 1,48 < 0,01	25,27 ± 1,4 < 0,01	28,75 ± 1,6 < 0,01 < 0,01
ИЛ-8, пг/мл	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	4,29 ± 0,66	19,98 ± 2,71 < 0,05	12,4 ± 2,4 < 0,05 < 0,01	20,99 ± 2,78 < 0,05	5,3 ± 1,25 < 0,001 < 0,01
ИФН-альфа, пг/мл	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	9,92 ± 1,16	5,8 ± 1,68 < 0,05	6,75 ± 1,9 < 0,05	6,24 ± 1,12 < 0,05	7,39 ± 1,5 < 0,05 0,05
ИЛ-1-бета, пг/мл	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	2,12 ± 0,96	5,28 ± 0,91 < 0,05	4,67 ± 0,93 < 0,05	5,36 ± 0,53 < 0,05	3,74 ± 0,57 0,05 0,001 0,005

Примечание. P – достоверность различий, определенная с помощью критерия Вилкоксона. P₁ – достоверность различий показателей по отношению к группе здоровых детей. P₂ – достоверность различий показателей внутри группы больных (между данными первого и второго обследования). P₃ – достоверность различий показателей первых и повторных исследований разных групп.

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов в периферической крови у пациентов с СД 2-го типа в постковидном периоде

Показатель	Статистические показатели	Здоровые (n = 15)	Первая группа (n = 18)		Вторая группа (n = 20)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA, г/л	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	1,36 ± 0,11	0,62 ± 0,08 < 0,01	0,71 ± 0,06 < 0,01	0,75 ± 0,1 < 0,05	1,34 ± 0,94 < 0,05 < 0,05
IgG, г/л	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	9,74 ± 0,75	8,1 ± 0,98 < 0,01	10,0 ± 0,25 < 0,01	11,1 ± 1,2 < 0,01	18,38 ± 1,27 < 0,01 < 0,05
IgM, г/л	M ± σ P ₁ P ₂ P ₃	0,7 ± 0,09	1,0 ± 0,2 < 0,01	0,98 ± 0,57 < 0,01	2,1 ± 0,12 < 0,05	0,7 ± 0,06 < 0,01 < 0,05

Примечание. P₁ – достоверность различий показателей по отношению к группе здоровых детей. P₂ – достоверность различий показателей внутри группы больных (между данными первого и второго обследования). P₃ – достоверность различий показателей первых и повторных исследований разных групп.

провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИФН-альфа в сыворотке у больных второй группы достоверно снизился и приблизился к норме, тогда как у пациентов первой группы показатели ИЛ-8 и ИФН-альфа остались на прежнем уровне.

После терапии в сыворотке крови у пациентов группы сравнения отмечалось повышенное содержание IgM, что характерно для острого воспалительного процесса. Однако в основной группе у пациентов, получавших ВИФЕРОН®, уровень IgM достоверно снизился, что

соответствовало нормативным значениям. Показатели IgG в сыворотке крови пациентов основной группы достоверно увеличились по сравнению с острым периодом. В то же время у пациентов первой группы после лечения этот показатель немного возрос. При анализе данных повторных исследований в двух группах выявлен достоверный рост уровня IgG в сыворотке у пациентов, получавших ВИФЕРОН®. У них исходно сниженный уровень IgA достиг нормальных значений, в то время как у пациентов группы сравнения после ле-



чения показатель IgA в сыворотке остался ниже нормы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективном влиянии генно-инженерного ИФН-альфа-2b на гуморальное звено иммунитета.

Заключение

В настоящее время состояние иммунной системы при СД 2-го типа в постковидном периоде недостаточно изучено. Многие исследования последних лет отражают важность клинических проявлений в постковидном периоде. Методы коррекции этих состояний приобре-

тают особый интерес в данной области, что требует проведения исследований в этом направлении. Особая роль отводится иммунологическим нарушениям у больных СД 2-го типа в постковидном периоде.

Таким образом, проведенные исследования показали нарушения иммунного статуса и цитокинового профиля и эффективность использования иммуностимулирующей терапии в комплексном лечении пациентов с СД 2-го типа в постковидном периоде, что способствовало более ранней диагностике и профилактике постковидных осложнений. ☺

Литература

1. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В. и др. Состояние показателей иммунного статуса после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 2 (6): 58–62.
2. Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А. и др. Постковидное состояние у взрослых и детей. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 562–570.
3. Хайдарова Ф.А., Алимова Н.У., Алиева А.В. и др. Влияние COVID-19-инфекции на развитие сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2022; 25 (1): 21–26.
4. Климчук А.В., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Дворянчиков Я.В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме у больных с сахарным диабетом. Ожирение и метаболизм. 2022; 2 (19): 206–212.
5. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020.
6. Ma R.C.W., Holt R.I.G. COVID-19 and diabetes. *Diabet. Med.* 2020 // doi.org/10.1111/dme.14300.
7. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Чеснокова М.В. и др. Изучение гуморального иммунного ответа при легкой и бессимптомной формах проявления COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5 (5): 26–30.
8. Ibarrondo F.J., Fulcher J.A., Goodman-Meza D., et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (11): 1085–1087.
9. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (3): 93–98.
10. Авдей Г.М. Постковидный синдром. *Рецепт*. 2021; 24 (1): 114–121.

VIFERON® in Complex Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Post-COVID Period

A.A. Tsareva, O.V. Remizov, PhD, Prof., T.B. Kasokhov, PhD, Prof., R.V. Kalagova, A.I. Mazur

North Ossetian State Medical Academy

Contact person: Timofey B. Kasokhov, kasohov@mail.ru

Diabetes mellitus is a common concomitant disease in patients with COVID-19. In addition, an acute viral attack may accompany the development of transient hyperglycemia. Any violation of carbohydrate metabolism is a risk factor for the severe course and adverse outcomes of this viral disease. COVID-19 refers to potentially severe acute respiratory viral infections caused by (SARS-CoV-2) with severe acute respiratory syndrome. Currently, COVID-19 has been linked to endocrine disorders. Severe course SARS-CoV-2 led to the ability to affect many systems other than the respiratory system. Also, data on the endocrine manifestations of COVID-19 have appeared in the literature. In recent years, it has been found that patients who previously suffered from endocrine diseases face severe violations of COVID-19 manifestations. Studies by some authors have shown that obesity, diabetes, and uncontrolled hyperglycemia increase the risk of hospitalization. Patients with diabetes mellitus have an increased risk of serious disorders against the background of COVID-19. Uncontrolled glycemia is an important factor of severity and mortality among patients. However, an analysis of data from China and Italy showed that elderly patients with chronic diseases, including diabetes mellitus, have a high risk of severe COVID-19 and high mortality. Postcovid syndrome is a consequence of coronavirus infection. Up 20% of people who have had a coronavirus infection have long-term symptoms. But there is no exact time when the postcovid syndrome will manifest itself. This may happen in the near future after discharge and in three months. Moreover, the mild form of covid is not a guarantee of the absence of postcovid syndrome. Currently, an important point is the correction of immunological parameters in patients with type 2 diabetes mellitus in the postcovid period, which served to conduct further research in the field of optimizing the treatment and prevention of this pathology.

Keywords: *diabetes mellitus, postcovid syndrome, systemic immunity, local immunity, cytokines*



¹ Республиканский
центр
инфекционных
болезней,
профилактики
и борьбы со СПИДом,
Махачкала

² Дагестанский
государственный
медицинский
университет

³ Центральный
научно-
исследовательский
институт
эпидемиологии,
Москва

Клинико-эпидемиологические особенности кори в Республике Дагестан на современном этапе

М.А. Ниналалов¹, Н.С. Карнаева, к.м.н.², З.Г. Тагирова, д.м.н.³,
Ж.Б. Понежева, д.м.н.³, А.Д. Музыка, к.м.н.³, С.В. Шабалина, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Зарема Гаджимирзоевна Тагирова, tagirovaz05@mail.ru

Для цитирования: Ниналалов М.А., Карнаева Н.С., Тагирова З.Г. и др. Клинико-эпидемиологические особенности кори в Республике Дагестан на современном этапе. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (11): 10–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-11-10-15

Актуальность. В 2021 г. в мире зарегистрировано 9 млн случаев заболевания корью и 128 тыс. летальных исходов. Корь опасна для здоровья и жизни людей любого возраста, но в большей степени для детей от года до пяти лет из-за особенностей работы еще не сформировавшегося иммунитета. Корь остается одной из причин детской смертности (по состоянию на 2016 г. – 1,3% в развивающихся странах). Снижение охвата населения вакцинацией от кори приводит к резкому подъему заболеваемости.

Цель – изучить эпидемиологические и клинические особенности кори в Республике Дагестан на современном этапе.

Материал и методы. Проанализированы 164 случая кори в Республике Дагестан за период с мая по октябрь 2023 г. Среди переболевших насчитывалось 123 ребенка и подростка от года до 17 лет, 41 взрослый, в том числе, согласно принятой в 2023 г. Всемирной организацией здравоохранения периодизации, три человека молодого возраста (18–44 года) и восемь – среднего (45–59 лет).

Результаты и обсуждение. В возрастной структуре переболевших преобладали дети и подростки до 17 лет (75%) по сравнению со взрослыми. Среди взрослых пациентов преобладали женщины – 75,6%. Среди детей и подростков гендерное распределение было более равномерным: девочки составили 41,46%, мальчики – 58,54%.

Большинство переболевших детей (121 (98,4%)) не были вакцинированы в соответствии с Национальным календарем прививок (приказ Минздрава России от 6 декабря 2021 г. № 1121н). Среди взрослых пациентов все получили вакцинацию и ревакцинацию в шесть лет, но ни один не прошел повторную вакцинацию/ревакцинацию.

Неосложненное течение кори отмечалось у 135 (82,32%) пациентов с сопоставимой частотой у детей и взрослых (82,93 и 80,49% соответственно). Осложнения кори в виде пневмонии наблюдались у 18 (10,98%) пациентов, в том числе у 15 (12,2%) детей и 3 (7,32%) взрослых, прочие осложнения (бронхит, ларингит, отит, стоматит) – у 11 (6,71%) пациентов, в том числе у 6 (4,88%) детей и 5 (12,2%) взрослых.

Заключение. Корь протекает преимущественно в среднетяжелой форме с развитием осложнений, прежде всего со стороны органов дыхания. Охват вакцинацией против кори остается низким, особенно среди детей. Сопоставимая частота осложнений и среднетяжелой формы кори указывает на необходимость проведения плановой вакцинации/ревакцинации взрослого населения.

Ключевые слова: корь, осложнения, тяжесть течения, клиническая картина, вакцинация



Корь – острое высококонтагиозное вирусное заболевание, передаваемое воздушно-капельным путем и характеризующееся наличием лихорадки, симптомов интоксикации, поражением дыхательных путей, конъюнктивы, наличием пятнисто-папулезной экзантемы с переходом в пигментацию [1]. За последнее десятилетие заболеваемость корью в разных странах мира многократно возросла [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. из 53 стран Европейского региона 88% случаев кори зарегистрированы в шести странах: в Узбекистане – 4053 (33%), Казахстане – 3269 (27%), Российской Федерации – 1100 (9%), Румынии – 976 (8%), Кыргызстане – 708 (6%) и Турции – 611 (5%) [2].

Приходится констатировать, что по состоянию на март 2023 г., по данным ВОЗ, Россия входила в тройку лидеров в Европейском регионе по числу случаев кори: за предшествующие 12 месяцев в нашей стране зарегистрировано 414 случаев заболевания [4]. Однако уже летом 2023 г. наметилась тенденция к дальнейшему прогрессированию заболеваемости.

Корь опасна не только высокой контагиозностью, но и риском развития жизнеугрожающих осложнений, в частности пневмонии, менингита и энцефалита, а также высокой смертностью. Особенности структуры осложнений кори зависят от возраста. Так, у детей чаще регистрируются стоматит, бронхит, ларинготрахеит, реже – пневмония, плеврит, энцефалопатия [5]. У взрослых пациентов чаще развиваются пневмония и гастроэнтерит [6]. Среди групп населения с высоким уровнем недостаточности питания и в отсутствие надлежащей медицинской помощи до 10% случаев кори завершаются летальным исходом. По оценкам ВОЗ, в 2021 г. в мире от кори умерло 128 тыс. человек, большинство из них дети в возрасте до пяти лет [7].

Лимфоидная ткань – основное место репликации вируса кори (MeV), где CD150 является рецептором инфекции как В-, так и Т-клеток. Истощение лимфоцитов происходит в острой фазе инфекции, но стимуляция адаптивного иммунного ответа приводит к их пролиферации, выработке MeV-специфических антител и Т-клеток [8]. Инфекция, вызванная вирусом кори (MeV), не индуцирует интерфероны I-го типа, тем не менее способствует выработке цитокинов и хемокинов, связанных с ядерным каппа-усилителем легкой цепи активированных В-клеток (NF-κB). NF-κB играет ключевую роль в распространении клеточных сигналов, определяющих клеточную пролиферацию или апоптоз [9, 10].

Противокоревая вакцинация, введенная в обязательный отечественный календарь прививок в 1973 г., способствовала кардинальному снижению заболеваемости и смертности от кори.

В начале XXI в. в России отмечались спорадические случаи кори. Госпитальная летальность в Санкт-Петербурге в довакцинальном периоде достигала 40%. С 1985 г. летальных исходов не регистрировалось. При этом в развивающихся странах корь остается одной из причин детской смертности (1,3% в структуре причин смерти в 2016 г.). До 98% смертности от кори в мире приходится на детей из развивающихся стран [1, 11].

В последние годы отмечается рост заболеваемости корью и в нашей стране. Из-за низкого охвата профилактическими прививками в плановом порядке и по эпидемическим показателям (в сравнении с данными официальной статистики) наиболее уязвимой в отношении кори является возрастная группа от года до двух лет. В этой когорте указанные показатели минимальные среди всего обследованного населения – 55,9 и 10,8% соответственно [12]. По данным Роспотребнадзора, в 2022 г. в России было зарегистрировано 1,5 тыс. случаев кори, преимущественно среди детей до 18 лет (63,7%). Эпидемический процесс поддерживался за счет непривитых и лиц с неизвестным прививочным анамнезом – 82,4% заболевших [13]. В ходе отечественных исследований у заболевших корью выявлена циркуляция штаммов генотипов кори D4, B3, G3 и D9, не являющихся эндемичными для нашей страны и связанных с завозом вирусов из стран Западной Европы и Юго-Восточной Азии [14].

Таким образом, проблема коревой инфекции вновь актуальна. При этом новые эпидемиологические и клинические черты требуют дальнейших исследований.

Цель – проанализировать эпидемиологические и клинические особенности кори в Республике Дагестан на современном этапе.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование историй болезни 164 пациентов с подтвержденным диагнозом кори различной степени тяжести, госпитализированных в Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом (Махачкала) с мая по август 2023 г. Критерии включения в исследование:

- ✓ возраст от года до 90 лет;
- ✓ наличие кори подтверждено выявлением РНК вируса кори методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в материале мазка из носоглоточной слизи.

Критерии невключения:

- ✓ возраст до года и старше 90 лет;
- ✓ беременность;
- ✓ ВИЧ-инфекция;
- ✓ аутоиммунные и онкологические заболевания в стадии обострения.

У всех участников исследования проанализированы эпидемиологический анамнез, анамнез



заболевания и жизни, показатели клинического анализа крови, уровня С-реактивного белка (СРБ), а также возрастные особенности кори при гипертермическом синдроме, диарее и дыхательных расстройствах. Тяжесть течения кори, лабораторная диагностика и объем медикаментозной терапии определялись в рамках оказания стандартной медицинской помощи, согласно клиническим рекомендациям «Корь у детей» 2015 г. (по состоянию на 17 мая 2019 г.), утвержденным Минздравом России. Статистическую обработку выполняли с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Для количественных показателей рассчитывали средние величины (M) и стандартное отклонение (SD). Для категориальных данных указаны абсолютные значения и процентные доли. Сравнение групп по количественному показателю выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, сравнение процентных долей – на основании критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Преобладали дети и подростки до 17 лет (75%). При этом среди взрослых пациентов корь чаще регистрировалась у женщин (75,6%). Среди детей

и подростков гендерное распределение было более равномерным: девочки составили 41,46%, мальчики – 58,54% (табл. 1).

Большинство переболевших детей (121 (98,37%)) не были вакцинированы в соответствии с Национальным календарем прививок (приказ Минздрава России от 6 декабря 2021 г. № 1121н) [15]. Вакцинированных было двое – двухлетний ребенок и семнадцатилетний подросток. Среди взрослых все получили вакцинацию и ревакцинацию в шесть лет, но ни один не прошел повторную вакцинацию/ревакцинацию.

Неосложненное течение кори имело место у 135 (82,3%) пациентов с сопоставимой частотой у невакцинированных детей и вакцинированных взрослых – 82,9 и 80,5% соответственно ($p > 0,05$). Осложнения кори в виде пневмонии наблюдались у 18 (10,98%) пациентов, в том числе у 15 (12,2%) детей и 3 (7,32%) взрослых ($p > 0,05$), прочие осложнения (бронхит, ларингит, отит, стоматит) – у 11 (6,71%) пациентов, в том числе у 6 (4,88%) детей и 5 (12,2%) взрослых. Таким образом, общая частота неосложненного течения, общая частота осложнений и частота коревой пневмонии достоверно не различались в детской и взрослой популяциях. Очевидно, этот факт в существующих эпидемиологических условиях указывает на целесообразность сплошной вакцинации/ревакцинации, сроки которой могут обсуждаться.

Из 164 пациентов контакт с больными корью не установлен только у 6 (3,66%) пациентов. У остальных 96,34% пациентов эпидемиологический анамнез был отягощен дома, на производстве или в иных условиях.

При изучении клинических и лабораторных особенностей кори установлено, что в большинстве случаев заболевание протекало в среднетяжелой форме – 154 (93,9%) пациента. У 9 (5,5%) детей (все непривитые) отмечалось тяжелое течение кори. У одной женщины 27 лет (0,61%) имело место легкое течение.

Во всех случаях в ходе исследования корь протекала с повышением температуры, как правило до фебрильных цифр. При этом у детей чаще, чем у взрослых, отмечалась высокая температура, а у взрослых – субфебрильная.

Для более детального анализа возрастных особенностей гипертермического синдрома кори были выделены группы детей младшего ($n = 68$), дошкольного ($n = 31$) и школьного возраста ($n = 24$) (рис. 1).

Анализ показал, что чаще высокая температура имела место у детей раннего возраста, субфебрильная – у 3/4 детей дошкольного возраста, высокая – у каждого 12-го школьника.

Вместе с тем различия в температурной реакции неправильно связывать только с вакцинальным анамнезом. В силу особенностей детского организма у детей, например, раннего

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол		Всего
	женский	мужской	
1–17	51 (41,46%)	72 (58,54%)	123 (75,0%)
18–59	31 (75,61%)	10 (24,39%)	41 (25,0%)
Итого	82 (50,0%)	82 (50,0%)	164 (100%)

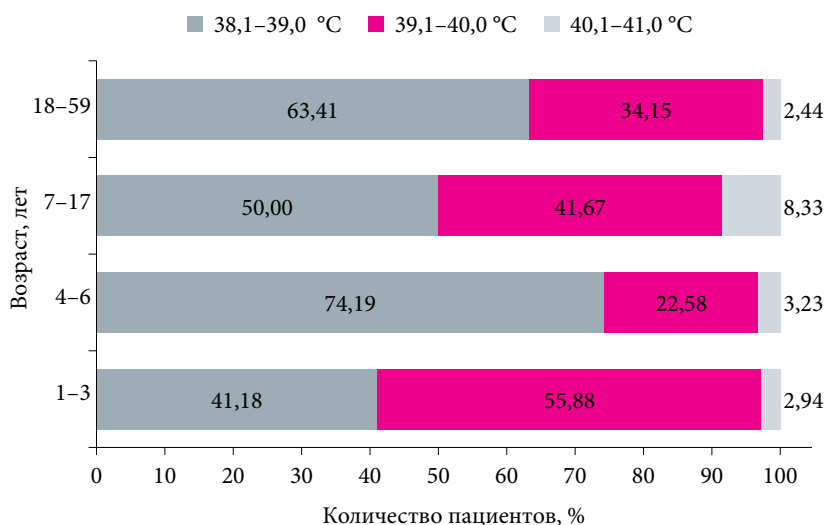


Рис. 1. Особенности гипертермии у пациентов с корью в различных возрастных группах



Таблица 2. Частота осложнений кори у пациентов различных возрастных групп

Осложнение	Возрастная группа, лет				Всего (n = 164)
	1-3 (n = 68)	4-6 (n = 31)	7-17 (n = 24)	18-59 (n = 41)	
Кашель	68 (100%)	31 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	164 (100%)
Конъюнктивит	68 (100%)	31 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	164 (100%)
Ринит	68 (100%)	31 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	164 (100%)
Диарея	51 (75%)	18 (58,1%)	14 (58,3%)	14 (34,1%)	97 (59,1%)
Одышка	20 (29,4%)	5 (16,1%)	2 (8,3%)	4 (9,7%)	33 (20,1%)

возраста температурная реакция развивается на фоне инфекционного токсикоза, связанных с ним микроциркуляторных обменных нарушений, метаболического ацидоза, гипоксии и гиперкапнии, трансминерализации, что усугубляет патологический процесс [16]. Происходит декомпенсация терморегуляции с резким нарастанием теплопродукции, неадекватно сниженной теплоотдачей и отсутствием эффекта на фоне применения жаропонижающих препаратов.

Как известно, спектр симптомов и осложнений кори достаточно широк и включает как респираторные проявления, так и поражения центральной нервной системы, диарею. В исследовании кашель, конъюнктивит и ринит отмечались у всех пациентов. Нами проведен анализ частоты таких осложнений кори, как диарея и одышка, в различных возрастных группах. У взрослых пациентов указанные осложнения встречались реже, чем в детской популяции. Наиболее высокая частота таких осложнений у детей раннего возраста (табл. 2).

В 17 случаях одышка была проявлением пневмонии, в остальных 16 – ларингита или обструктивного бронхита. В 14 случаях из 16 одышка на фоне ларингита и обструктивного бронхита развивалась у детей в возрасте от года до шести лет.

Пневмония при кори наблюдалась у 18 (10,9%) пациентов, в том числе у 15 (12,2%) детей и 3 (7,3%) взрослых. У детей раннего возраста пневмония диагностирована в 9 (13,2%) случаях, что несколько чаще, чем в других возрастных группах.

Сухой кашель имел место у 104 (63,4%) переболевших, влажный – у 60 (36,6%) (рис. 2). Выявлены различия в частоте сухого и влажного кашля в зависимости от возрастной группы. Во всех детских возрастных группах частота сухого кашля была выше, чем в группе взрослых пациентов.

Продолжительность кашля колебалась от пяти до 12 дней, в среднем $9,21 \pm 1,32$ дня. Продолжительность кашля была минимальной в группе детей раннего возраста – $5,98 \pm 0,84$ дня, что статистически значимо отличалось от продолжительности кашля в возрастных группах 7–17 и старше

18 лет – $9,21 \pm 1,06$ и $9,29 \pm 1,35$ дня соответственно ($p < 0,05$).

Диарея достоверно чаще развивалась у детей раннего возраста по сравнению с взрослыми пациентами ($p < 0,05$).

Сыпь – патогномичный симптом кори с учетом этапности высыпаний, их локализации, характеристики и остаточной пигментации. В целом у обследованных пациентов сыпь в 85% случаев появлялась на четвертые-пятые сутки заболевания, в 15% – на шестые сутки. Средняя продолжительность высыпаний составила $6,16 \pm 1,02$ дня. Пигментация и этапность высыпаний отмечались у всех пациентов.

Типичной реакцией иммунной системы на вирусную инфекцию считается лейкопения. Уровень лейкоцитов в периферической крови ниже $4,5 \times 10^9$ отмечался у 65 (39,6%) обследованных, лейкоцитоз – у 12 (7,3%). Из 18 больных только

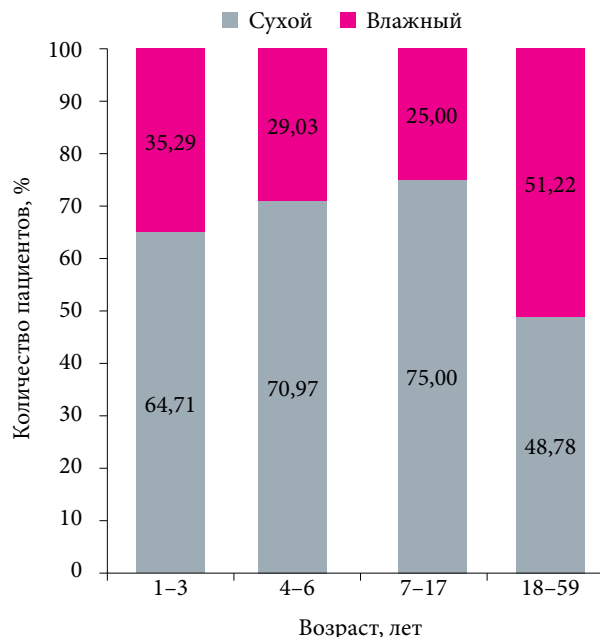


Рис. 2. Частота сухого и влажного кашля при кори у пациентов разных возрастных групп



у 2 (11,1%) пневмония протекала с лейкоцитозом. В половине случаев уровень лейкоцитов оставался в пределах нормы.

Увеличение скорости оседания эритроцитов более 12 мм/ч имело место у 132 (80,5%) пациентов, снижение гемоглобина менее 110 г/л – у 44 (26,8%) пациентов.

В качестве маркера воспаления с высокой чувствительностью и специфичностью рассматривается СРБ. Из 123 пациентов, которым был проведен данный тест, уровень СРБ > 5 мг/л зафиксирован у 85 (69,1%). При этом СРБ был повышен у всех пациентов с пневмонией. Таким образом, нормальный уровень СРБ с высокой степенью вероятности исключает наличие пневмонии у больного корью.

Нами проведен анализ фармакотерапии больных корью. Большая часть пациентов получала гепатотоксические препараты: противовирусные, включая интерфероны (67,2%), цефалоспорины (27,1%), нестероидные противовоспалительные средства (62,6%). В то же время только 15,7% пациентов принимали гепатопротекторы. В связи с такой лекарственной нагрузкой у большинства больных отмечалось повышение уровня аспартатаминотрансферазы – 123 (75,0%) и/или аланинаминотрансферазы – 33 (20,1%) случая. Очевидно, этому аспекту патогенеза кори необходимо уделять больше внимания.

Тот факт, что почти четверть заболевших – взрослые, привитые в возрасте года и шести лет, указывает на целесообразность более полного охвата прививками детей в возрасте 13–17 лет.

При анализе клинических особенностей кори в разных возрастных группах установлено, что наиболее часто высокая температура наблюдалась у детей раннего возраста. Анализ частоты таких осложнений кори, как диарея и одышка, в различных возрастных группах показал, что у взрослых пациентов данные осложнения встречаются реже, чем в детской популяции. Наиболее высокая частота этих осложнений у детей раннего возраста. Кроме того, у таких детей чаще регистрирова-

лись такие осложнения, как диарея и патология дыхательной системы.

Лейкоцитоз и увеличение скорости оседания эритроцитов, по нашим данным, не являются достоверными признаками осложненного течения кори, в то время как повышенный уровень СРБ ассоциируется с развитием пневмонии. Более чем в 80% случаев инфекционный токсикоз при кори и лекарственной терапии приводит к гепатотоксическому действию, что требует соответствующего гепатопротективного сопровождения.

Заключение

Анализ данных литературы и результатов, полученных в ходе настоящего исследования (выявление штаммов, не являющихся эндемичными для РФ), позволяет утверждать, что вспышка кори в России связана с завозом вирусов из стран Западной Европы и Юго-Восточной Азии. Среди заболевших корью – 3/4 детей, из них 98,4% непривитые.

Таким образом, первоочередными профилактическими мероприятиями, направленными на снижение заболеваемости корью, являются контроль прививочного анамнеза въезжающих в Россию и расширение охвата профилактическими прививками детского населения, в том числе за счет борьбы с антипрививочными настроениями среди родителей и иных лиц, ответственных за воспитание детей.

Проведенный анализ заболеваемости корью в Республике Дагестан позволяет сделать вывод, что рост заболеваемости, в частности вспышечной, связан с низким (менее 2%) охватом вакцинацией детей и недостаточной ревакцинацией взрослого населения. Это обуславливает необходимость дальнейшего проведения комплекса противоэпидемических и лечебно-диагностических мероприятий. ☉

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Корь у детей. Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России, 2015.
2. Тиркашев О.С., Мустаева Г.Б., Брянцева Е.В., Матназарова Г.С. Изучение клинических и эпидемиологических особенностей кори. *Science and Education*. 2023; 4 (2): 420–428.
3. Siani A. Measles outbreaks in Italy: a paradigm of the re-emergence of vaccine-preventable diseases in developed countries. *Prev. Med*. 2019; 121: 99–104.
4. Ежемесячные обновленные данные по кори и краснухе Европейского региона ВОЗ по состоянию на 4 апреля 2023 г. // www.who.int/europe/ru/publications/m/item/measles-and-rubella-monthly-update-who-european-region-march-2023 (дата обращения 9 октября 2023 г.).
5. Крамарев С.А., Выговская О.В., Шпак И.В. и др. Состояние некоторых цитокинов при кори у детей. *Актуальная инфектология*. 2019; 7 (4): 196–203.
6. Zhao L., Wang Y., Chen X., et al. Clinical characteristics of adult inpatients with Measles in Beijing from 2010 to 2021: a retrospective analysis. *BMC Infect. Dis*. 2023; 23 (1): 312.



7. Корь. Информационный бюллетень ВОЗ // www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles (дата обращения 9 октября 2023 г.).
8. Griffin D.E. Measles immunity and immunosuppression. *Curr. Opin. Virol.* 2021; 46: 9–14.
9. Fiebelkorn A.P., Coleman L.A., Belongia E.A., et al. Measles virus neutralizing antibody response, cell-mediated immunity, and immunoglobulin G antibody avidity before and after receipt of a third dose of measles, mumps, and Rubella Vaccine in young adults. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (7): 1115–1123.
10. Nelson A.N., Putnam N., Hauer D., et al. Evolution of T cell responses during Measles Virus Infection and RNA clearance. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 11474.
11. Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Булина О.В. и др. Актуальные проблемы коревой инфекции. *Педиатр.* 2017; 8 (3): 120–129.
12. Ноздрачева А.В., Семенов Т.А., Асатрян М.Н. и др. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18 (1): 24–25.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023.
14. Еремускина Я.М., Вдовина Е.Т., Котив С.И., Кускова Т.К. Алгоритм диагностики кори в сложной эпидемической ситуации. Анализ клинических данных в помощь практикующему врачу. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2015; 4: 77.
15. Приказ Минздрава России от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (зарегистрирован 20 декабря 2021 г. № 66435).
16. Чебуркин А.В. Патогенетическая терапия и профилактика острого инфекционного токсикоза у детей. М., 1997.

Clinical and Epidemiological Features of Measles in the Republic of Dagestan at the Present Stage

M.A. Ninalalov¹, N.S. Karneeva, PhD², Z.G. Tagirova, PhD³, Zh.B. Ponezheva, PhD³, A.D. Muzyka, PhD³, S.V. Shabalina, PhD, Prof.³

¹ Republican Center for Infectious Diseases, Prevention, and Control of AIDS, Makhachkala

² Dagestan State Medical University

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Contact person: Zarema G. Tagirova, tagirovaz05@mail.ru

Relevance. In 2021, 9 million cases of measles were registered worldwide, with 128 thousand deaths. Measles is dangerous to the health and life of people of any age, but children from 1 to 5 years old are most at risk of getting sick due to the peculiarities of the work of the still unformed immune system. Measles remains one of the prominent causes of child mortality (1.3% in developing countries in 2016). The relevance of measles is due to a decrease in vaccination coverage.

The purpose is to study the epidemiological and clinical features of measles in the Republic of Dagestan at the present stage.

Material and methods. 164 cases of measles in the Republic of Dagestan were analyzed for the period from May to October 2023, 123 children and adolescents from 1 to 17 years old were ill, 41 adults, including 33 young people (18–44 years old) in accordance with the WHO periodization adopted in 2023 and 8 middle-aged (45–59 years old).

Results and discussion. The age structure of those who were ill was dominated by children and adolescents under 17 years of age (75%) compared with adults. Women predominated among adult patients – 75.6%. Among children and adolescents, the gender distribution was more even – girls made up 41.46%, boys 58.54%. In accordance with the National Vaccination Calendar (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 1121n dated December 6, 2021), the majority of ill children – 121 (98.4%) were not vaccinated. Among adult patients, all received vaccination and revaccination at the age of 6, but none received repeated vaccination/revaccination. Uncomplicated measles occurred in 135 (82.32%) patients, with a comparable frequency in children and adults (82.93% and 80.49%, respectively). Complications of measles in the form of pneumonia were observed in 18 (10.98%) patients, including 15 (12.2%) children and 3 (7.32%) adults, other complications (bronchitis, laryngitis, otitis, stomatitis) in 11 (6.71%) patients, including 6 (4.88%) children and 5 (12.2%) adults.

Conclusion. Measles at the present stage proceeds mainly in a moderate form with the development of complications, primarily from the respiratory system. Measles vaccination coverage remains low, especially in the group of children. The comparable incidence of complications of measles and moderate-severe measles indicates the need for routine vaccination/revaccination of the adult population.

Keywords: measles, complications, severity of course, clinical picture, vaccination



¹ Центральный
научно-
исследовательский
институт
эпидемиологии
Роспотребнадзора

² Инфекционная
клиническая
больница № 2,
Москва

Состояние микробиоценоза толстого кишечника у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести

Н.С. Мартынова¹, Ж.Б. Понежева, д.м.н.¹, Н.Г. Куликова, к.б.н.¹,
Л.А. Битюмина¹, Д.В. Усенко, д.м.н.¹, А.А. Гришаева, к.м.н.¹,
Е.Т. Вдовина²

Адрес для переписки: Нина Сергеевна Мартынова, ninabistrova1210@mail.ru

Для цитирования: Мартынова Н.С., Понежева Ж.Б., Куликова Н.Г. и др. Состояние микробиоценоза толстого кишечника у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (11): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-11-16-21

Введение. Инфекция COVID-19 остается актуальной проблемой современного здравоохранения, что требует продолжения исследований патогенеза новой коронавирусной инфекции и разработки персонализированного подхода к лечению и реабилитации больных.

Микробиоценоз толстого кишечника – важная составляющая здоровья человека, влияющая на его иммунитет и общее самочувствие.

Цель – провести количественную оценку состояния микробиоценоза толстого кишечника у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести.

Материал и методы. В 2022–2023 гг. в московском стационаре под наблюдением находились 64 пациента с COVID-19 средней степени тяжести (27 (42%) женщин и 37 (58%) мужчин, медиана возраста – 59 [18; 75] лет). Основные жалобы – лихорадка, кашель, слабость, боль и першение в горле, ринит. Всем пациентам выполнены общепринятые исследования согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 17), а также проанализирован состав микробиоты кишечника методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Выявлены дисбиотические нарушения толстого кишечника: уменьшение численности представителей нормальной микрофлоры кишечника *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, увеличение условно-патогенных микроорганизмов *Klebsiella sp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus vulgaris/mirabilis* и патогенных бактерий *Escherichia coli enteropathogenic*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium sp.*, *Fusobacterium nucleatum*. Примерно одинаковые средние значения индексов Шеннона и Симпсона как в острой фазе заболевания, так и на этапе реконвалесценции свидетельствовали о снижении кишечного разнообразия. Установлена взаимосвязь между составом кишечной микробиоты и клиническим течением COVID-19.

Заключение. Результаты исследования указывают на серьезные нарушения микробиоценоза у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, кишечная микробиота, дисбиотические нарушения, постковидный синдром, ось «кишечник – легкие»



Инфекция COVID-19 остается актуальной проблемой современного здравоохранения. Несмотря на завершение пандемического этапа ее распространения, вероятность мутации и появления новых генетических линий SARS-CoV-2, способных вызывать значимые эпидемические подъемы заболеваемости, предопределяет продолжение научных исследований в области патогенеза, персонализированного подхода к лечению и реабилитации больных. Число инфицированных в мире по состоянию на февраль 2024 г. превысило 774 млн человек, ежедневный прирост заболевших в России – 28 тыс. в сутки [1].

На патогенез новой коронавирусной инфекции влияет множество факторов, одним из которых является состояние микробиома макроорганизма. Без сомнения, ключевую роль в поддержании здоровья человека играет микробиоценоз различных органов. Не случайно многие ученые обратили внимание на потенциальную взаимосвязь состояния кишечного микробиоценоза и тяжести течения COVID-19 во время пандемии. У пациентов с COVID-19 выявлен дисбаланс бактериального разнообразия: уменьшение количества бактерий типа *Firmicutes*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), увеличение условно-патогенных микроорганизмов типа *Proteobacteria* [2].

В структуре бактерий, населяющих кишечник взрослого человека, на долю *Firmicutes* и *Bacteroidetes* приходится 90%, на долю *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*, дрожжеподобных грибов, фагов и простейших – 10% [3]. Микроорганизмы в толстом кишечнике ферментируют сложные углеводы, основными метаболитами которых являются КЖК: ацетат, пропионат и бутират. Бутират увеличивает выработку муцина бокаловидными клетками и активирует регуляторные Т-клетки, играющие жизненно важную роль в ослаблении выработки цитокинов путем минимизации активации Т-клеток [3, 4]. На фоне снижения уровня бутирата в кишечнике возрастает вероятность слияния SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы (RAS). Это приводит к системной вазоконстрикции и развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) [4]. Кишечная микробиота влияет на экспрессию рецепторов интерферона (ИФН) 1-го типа в клетках респираторного эпителия, которые быстро реагируют на вирусные инфекции посредством секреции ИФН-альфа и ИФН-бета, ограничивая репликацию вируса [5].

Цель – провести количественную оценку состояния микробиоценоза толстого кишечника у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести.

Материал и методы

Под наблюдением находились 64 пациента с COVID-19 средней степени тяжести, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу (ИКБ) № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы

в период с 15 октября 2022 г. по 15 мая 2023 г. Критерии включения: возраст 18–75 лет, лабораторно подтвержденный COVID-19, наличие информированного согласия на обработку персональных данных. Критерии невключения: возраст младше 18 и старше 75 лет, беременность, ВИЧ-инфекция, отсутствие лабораторно подтвержденного COVID-19 и отзыв информированного добровольного согласия больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство. Работа представляет собой простое описательное исследование, основанное на анализе клиничко-лабораторных показателей больных, данных стандартных лабораторных и инструментальных методов обследования в условиях стационара. Диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен на основании выявления РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из носоглотки и ротоглотки (100%). Лабораторный анализ помимо стандартных исследований предусматривал оценку количественного состава микробиоценоза толстого кишечника методом ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени с набором «Колонофлор-16 (биоценоз)» (ООО «Альфалаб», Россия). Анализ результатов исследований проводили с использованием программного обеспечения «Колонофлор v.2.1.5.0». Статистическая обработка результатов выполнялась в программе Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft). Интегральные показатели гемограммы описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Результаты

Под наблюдением находились 64 пациента, соответствовавшие критериям включения, с диагнозом COVID-19 средней степени тяжести. Исследуемую группу составили 27 (42%) женщин и 37 (58%) мужчин, медиана возраста – 59 [18; 75] лет. Возраст большинства больных (n = 33) – от 57 до 75 лет (рис. 1).

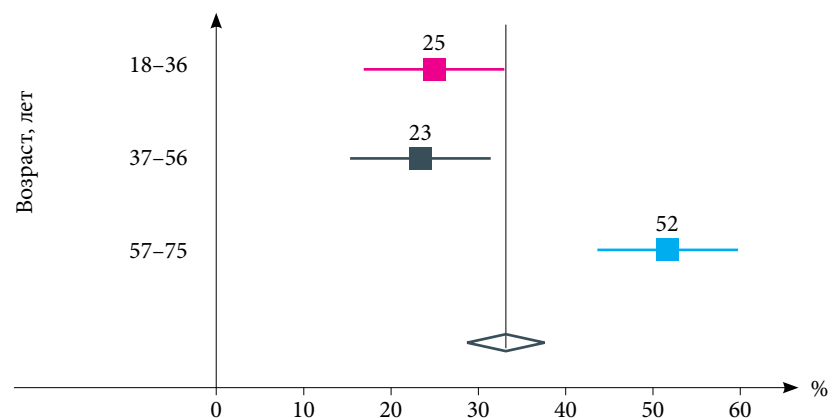


Рис. 1. Распределение госпитализированных пациентов с COVID-19 средней степени тяжести по возрасту (различия показателей статистически значимы, $p < 0,05$)

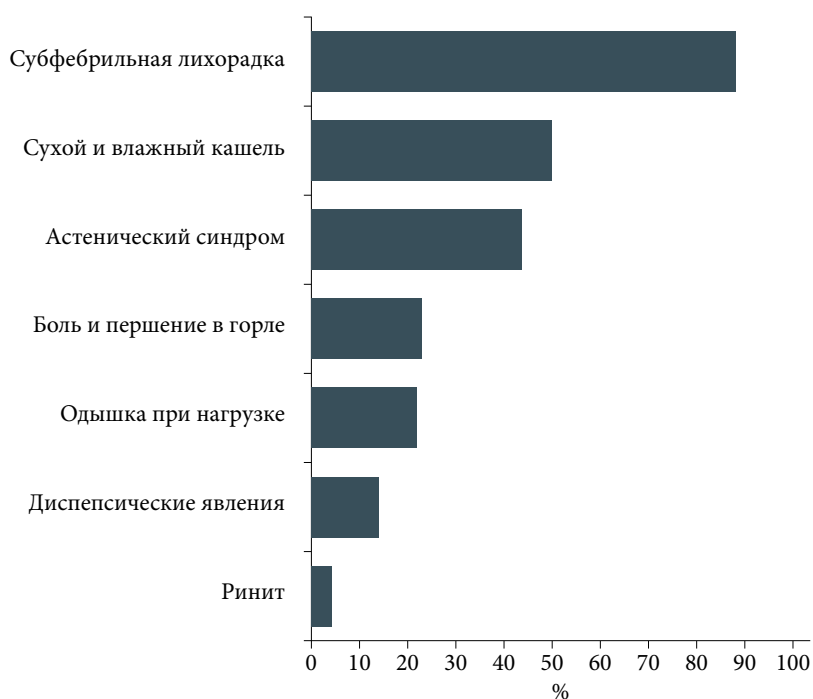


Рис. 2. Основные симптомы пациентов с COVID-19 средней степени тяжести

Таблица 1. Лабораторные показатели крови больных COVID-19 средней степени тяжести

Показатель	Референсные значения	Me	Q1-Q3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,0–9,0	7,95	6,10–12,55
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,6–7,0	5,3	3,6–9,4
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,20–3,80	1,45	1,025–2,01
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,25–0,95	0,77	0,55–1,17
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150–400	194,5	159,2–257
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,80–5,80	4,63	3,94–5,05
Гемоглобин, г/л	126–166	139	125–150
Скорость оседания эритроцитов, г/л	0,0–20,0	13	10,75–18,25
С-реактивный белок, мг/л	0,0–5,0	22,6	6,9–87
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	0,0–40,0	24,7	14,72–42,62
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	0,0–37,0	27,95	21,00–38,77
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	1,0–247,0	223,15	181,8–358,2
Общий белок, г/л	64,0–83,0	65,7	63,45–69,7
Ферритин, нг/мл	20,0–300,0	209	130,2–365,4
D-димер, нг/мл	50,0–250,0	288	153–454
Концентрация фибриногена, г/л	2,0–3,93	3,87	3,36–5,89
Протромбиновое время, с	9,4–12,5	13	12,05–14,55

В среднем пациенты поступали на лечение в стационар на $6,6 \pm 5,5$ день с момента появления первых симптомов болезни. В течение 1–3-х и 4–7-х суток госпитализировано одинаковое количество пациентов – по 36%. Спустя более семи суток от начала заболевания в инфекционный стационар поступили 28% пациентов.

Продолжительность госпитализации в среднем составила $6,6 \pm 3,8$ дня (от двух до 24 дней). На амбулаторном этапе противовирусную и антибактериальную терапии получили 15,6 и 20,3% пациентов соответственно, в стационаре антибиотики назначались 59,3% госпитализированных, противовирусные – 100%. В стационаре пробиотики принимали 20,3% больных. При поступлении в стационар самыми частыми жалобами были лихорадка (87,5%), кашель (50%), астенический синдром (43,7%), боль и першение в горле (23,4%), одышка (21,8%), диспепсические явления (14%), ринит (12,5%) (рис. 2).

У 25 (39%) пациентов, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, в момент госпитализации диагностирована пневмония. Однако уровень SpO_2 ниже 94% отмечался только у 5 (7,8%) пациентов.

В клиническом анализе крови у 39% пациентов отмечались лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и моноцитоз, у 34% – лимфопения. Анализ биохимических показателей продемонстрировал превышение референсных значений: С-реактивного белка – 85,9% случаев, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 34,4%, ферритина – 20,3% случаев. В коагулограмме отмечалось повышение D-димера (46,9%) и фибриногена (43,6%). Показатели общего и биохимического анализов крови представлены в табл. 1.

Проведено исследование бактериального состава толстого кишечника. Анализ полученных результатов выявил изменения в количественных параметрах основных представителей микробиоценоза кишечника пациентов исследуемой группы (табл. 2). Дисбиотические нарушения толстого кишечника при госпитализации зарегистрированы у 95,4% пациентов, при выписке – у 100%. Для оценки альфа-разнообразия кишечной микробиоты использовались индексы Шеннона и Симпсона. В острой фазе и периоде реконвалесценции COVID-19 средние значения индекса разнообразия Шеннона составили $0,54 \pm 0,36$ и $0,52 \pm 0,33$, индекса равномерности Шеннона – $0,31 \pm 0,18$ и $0,29 \pm 0,16$, индекса Симпсона – $0,73 \pm 0,21$ и $0,71 \pm 0,23$ соответственно.

Таким образом, результаты указывают на серьезные нарушения микробиома.

В остром периоде заболевания при поступлении в стационар выявлено снижение численности симбиотических таксонов микробиоценоза кишечника: доля пациентов со сниженным количеством бактерий родов *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* составила 50, 4,6 и 28% соответственно. В то же время наблюдалось увеличение доли пациентов, у которых условно-патогенные



Таблица 2. Состав микробиоценоза толстого кишечника больных COVID-19 средней степени тяжести

Показатель	Референсный интервал, копий/мл	Образцы кала при поступлении в стационар (n = 64)		Образцы кала при выписке из стационара (n = 48)	
		Среднее значение ± 95% ДИ, копий/мл (p < 0,05)	Количество пациентов с выявленными нарушениями, %	Среднее значение ± 95% ДИ, копий/мл (p < 0,05)	Количество пациентов с выявленными нарушениями, %
Общая бактериальная масса	10 ¹¹ –10 ¹³	1,9 × 10 ¹¹ 95% ДИ [5,5 × 10 ¹⁰ ; 3,3 × 10 ¹¹]	0	2,4 × 10 ¹⁰ 95% ДИ [1,5 × 10 ¹⁰ ; 3,3 × 10 ¹⁰]	0
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 ⁷ –10 ⁸	1,2 × 10 ⁸ 95% ДИ [8,5 × 10 ⁷ ; 1,5 × 10 ⁸]	0	1,9 × 10 ⁸ 95% ДИ [1,2 × 10 ⁸ ; 2,5 × 10 ⁸]	0
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10 ⁹ –10 ¹⁰	1,4 × 10 ⁹ 95% ДИ [3,4 × 10 ⁸ ; 2,6 × 10 ⁹]	50 ↓ нормы	8,6 × 10 ⁸ 95% ДИ [2,1 × 10 ⁸ ; 1,5 × 10 ⁹]	64,5 ↓ нормы
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ –10 ⁸	6,1 × 10 ⁸ 95% ДИ [0; 1,2 × 10 ⁹]	1,5 ↑ нормы, 6,25 ↓ нормы	1,2 × 10 ⁷ 95% ДИ [5,7 × 10 ⁶ ; 1,9 × 10 ⁷]	4 ↓ нормы
<i>Bacteroides</i> spp.	10 ⁹ –10 ¹²	1,6 × 10 ¹¹ 95% ДИ [3,9 × 10 ¹⁰ ; 2,9 × 10 ¹¹]	4,6 ↑ нормы, 4,6 ↓ нормы	1,4 × 10 ⁷ 95% ДИ [7,0 × 10 ⁶ ; 1,2 × 10 ¹⁰]	10,4 ↓ нормы
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10 ⁸ –10 ¹¹	8 × 10 ⁸ 95% ДИ [2,5 × 10 ⁸ ; 1,3 × 10 ⁹]	28 ↓ нормы	1,9 × 10 ⁸ 95% ДИ [1,0 × 10 ⁸ ; 2,8 × 10 ⁸]	45,8 ↓ нормы
<i>Bacteroides thetaomicronn</i>	Допустимо любое количество	1,5 × 10 ⁷ 95% ДИ [5,7 × 10 ⁶ ; 2,5 × 10 ⁷]	0	3,1 × 10 ⁵ 95% ДИ [0; 7,2 × 10 ⁵]	0
<i>Akkermansia muciniphila</i>	≤ 10 ¹¹	2,5 × 10 ⁸ 95% ДИ [5,1 × 10 ⁸ ; 7,3 × 10 ⁶]	0	4,8 × 10 ⁷ 95% ДИ [9,5 × 10 ⁷ ; 1,2 × 10 ⁶]	0
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 10 ⁸	8,6 × 10 ⁵ 95% ДИ [1,1 × 10 ⁵ ; 1,6 × 10 ⁶]	0	3 × 10 ⁸ 95% ДИ [0; 7,3 × 10 ⁸]	2 ↑ нормы
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	≤ 10 ⁴	1,2 × 10 ⁴ 95% ДИ [0; 3,7 × 10 ⁴]	1,5 ↑ нормы	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 10 ⁴	1,6 × 10 ⁵ 95% ДИ [0; 3,4 × 10 ⁵]	6,25 ↑ нормы	7,2 × 10 ⁵ 95% ДИ [0; 1,7 × 10 ⁶]	8,33 ↑ нормы
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤ 10 ⁴	2,8 × 10 ⁴ 95% ДИ [0; 3,4 × 10 ⁵]	4,6 ↑ нормы	2 × 10 ⁴ 95% ДИ [0; 5,6 × 10 ⁴]	2 ↑ нормы
<i>Candida</i> spp.	≤ 10 ⁴	1,2 × 10 ⁶ 95% ДИ [0; 3,3 × 10 ⁶]	7,8 ↑ нормы	4,7 × 10 ⁵ 95% ДИ [0; 1,1 × 10 ⁶]	4,1 ↑ нормы
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 10 ⁴	1,5 × 10 ⁴ 95% ДИ [0; 4,6 × 10 ⁴]	1,5 ↑ нормы	0	0
<i>Clostridium difficile</i>	Не обнаружено	1,8 × 10 ⁷ 95% ДИ [0; 4,4 × 10 ⁷]	11,7 ↑ нормы	2,7 × 10 ⁶ 95% ДИ [0; 6,8 × 10 ⁶]	27 ↑ нормы
<i>Clostridium perfringens</i>	Не обнаружено	4,7 × 10 ⁶ 95% ДИ [0; 1,3 × 10 ⁷]	4,6 ↑ нормы	0	0
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	≤ 10 ⁴	0	0	6,3 × 10 ⁵ 95% ДИ [0; 1,6 × 10 ⁶]	4,1 ↑ нормы
<i>Citrobacter</i> spp.	≤ 10 ⁴	2,5 × 10 ⁴ 95% ДИ [0; 5,3 × 10 ⁴]	4,6 ↑ нормы	1,4 × 10 ⁷ 95% ДИ [0; 3,9 × 10 ⁷]	6,25 ↑ нормы
<i>Enterobacter</i> spp.	≤ 10 ⁴	6,4 × 10 ⁷ 95% ДИ [0; 1,6 × 10 ⁸]	81,25 ↑ нормы	4,5 × 10 ⁵ 95% ДИ [3,2 × 10 ⁵ ; 5,7 × 10 ⁵]	77,08 ↑ нормы
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Не обнаружено	1,6 × 10 ⁶ 95% ДИ [0; 4,7 × 10 ⁶]	4,6 ↑ нормы	2,1 × 10 ⁵ 95% ДИ [0; 5,6 × 10 ⁵]	4,1 ↑ нормы

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.



(*Klebsiella* sp., *Citrobacter* spp. и *Enterobacter* spp.) и патогенные бактерии (*Escherichia coli enteropathogenic*, *Candida* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp., *F. nucleatum*) были выше нормы на 1,5 и 11,7% соответственно.

В период реконвалесценции при выписке из стационара наблюдалось увеличение доли пациентов со сниженным количеством бактерий *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *F. prausnitzii* по сравнению с острым периодом заболевания – до 2,26 раза в зависимости от таксона. Кроме того, зарегистрировано уменьшение доли пациентов со сниженным количеством кишечной палочки – с 6,25% при поступлении до 4% при выписке. При выписке из стационара отмечалась элиминация энтеропатогенных *E. coli*, *S. aureus* и *Clostridium perfringens*. Снизилась также доля пациентов, у которых содержание *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Enterobacter* spp. и *F. nucleatum* превышало норму – до 2,3 раза в зависимости от таксона. Однако, несмотря на элиминацию и/или снижение в микробиоценозе кишечника условно-патогенных и патогенных бактерий в период реконвалесценции COVID-19, отмечалось увеличение доли пациентов с превышающими норму уровнями *Enterococcus* spp., *K. pneumoniae*, *C. difficile*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Citrobacter* spp. – до 4,1 раза в зависимости от таксона.

Таким образом, у обследованных пациентов установлены дисбиотические нарушения толстого кишечника: колонизация условно-патогенной и патогенной микрофлорой на фоне снижения симбиотической флоры. Кроме того, установлена связь нарушения микробиоценоза с лабораторными показателями и клиническими проявлениями COVID-19.

Обсуждение

В последние годы проведено множество исследований кишечного микробиоценоза пациентов с COVID-19 в разные периоды заболевания (острая стадия, период реконвалесценции, постковидный период – long COVID-19). Согласно данным литературы, на всех стадиях COVID-19 присутствуют значительные дисбиотические нарушения толстого кишечника [6–9].

Результаты наших исследований частично совпадают с данными китайских авторов [6, 8, 10]. Исследование микробиоценоза пациентов с COVID-19 в остром периоде показало снижение бактериального разнообразия и истощение представителей нормальной микрофлоры кишечника *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. и *F. prausnitzii*, а также увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов *Klebsiella* sp., *Citrobacter* spp. и *Enterobacter* spp. Однако количество *Lactobacillus* spp. оставалось в пределах нормы. Информация о количестве в содержании лактобактерий в кале у больных COVID-19 противоречива. Одни авторы указывают на сниженное содержание лактобактерий [10], другие – на повышенное [11].

Как и в ряде других исследований, в нашем исследовании у пациентов после элиминации SARS-CoV-2 уровни *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. и *F. prausnitzii* оставались сниженными, содержание условно-патогенных бактерий – увеличенным [5, 7]. В нашем исследовании зафиксировано увеличение количества *Enterococcus* spp., *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Citrobacter* spp. в периоде реконвалесценции по сравнению с острым периодом. Вероятно, это связано с постковидным синдромом. Независимо от применения антибактериальных препаратов у пациентов отмечался дисбаланс бактериального разнообразия, скорее всего связанный с опосредованным влиянием вируса SARS-CoV-2 через ось «легкие – кишечник» [6, 12].

Установлена взаимосвязь между низким уровнем *Bifidobacterium* spp. и наличием ринита у пациентов с COVID-19. Ранее отмечалась связь между составом кишечной микробиоты и иммунными изменениями, участвующими в развитии аллергического ринита [13]. Положительная корреляция астении и индекса разнообразия Шеннона, вероятно, связана с воздействием SARS-CoV-2 на ось «кишечник – мозг» [14]. Впервые выявлена связь условно-патогенных грибковых микроорганизмов *Candida* spp. с уровнями D-димера, ЛДГ и индекса разнообразия Шеннона. В работе Y. Zhou (2021) показано, что у пациентов с COVID-19 на фоне высокой температуры тела уровень *Enterococcus faecalis* положительно коррелирует с уровнями ЛДГ и D-димера [15].

Таким образом, дисбаланс бактериального разнообразия у пациентов с COVID-19 влияет на клиническое течение заболевания, а также может способствовать развитию постковидного синдрома.

Заключение

Инфекция COVID-19 средней степени тяжести сопровождается дисбиотическим нарушением толстого кишечника – уменьшением численности представителей нормальной микрофлоры кишечника *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. и *F. prausnitzii*, а также увеличением условно-патогенных микроорганизмов *Klebsiella* sp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris/mirabilis* и патогенных бактерий *E. coli enteropathogenic*, *Candida* spp., *S. aureus*, *Clostridium* sp., *Fusobacterium nucleatum*. Средние значения индексов Шеннона и Симпсона как в острой фазе заболевания, так и на этапе реконвалесценции примерно одинаковы и свидетельствуют о снижении кишечного разнообразия. Существует взаимосвязь между составом кишечной микробиоты и клиническим течением COVID-19.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о серьезных нарушениях микробиоценоза у пациентов с COVID-19. Эти данные могут быть использованы для совершенствования подходов к лечению новой коронавирусной инфекции, а также для реабилитации пациентов с постковидным синдромом. ☺



Литература

1. WHO COVID-19 dashboard – World Health Organization // data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c.
2. Zhang F, Lau R.I., Liu Q., et al. Gut microbiota in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 20 (5): 323–337.
3. Álvarez J., Guarner F., Gueimonde M., et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 44 (7): 519–535.
4. Venegas-Borsellino C., Sankararaman S., Roche K., et al. Impact of COVID-19 on the intestinal microbiome. *Curr. Nutr. Rep.* 2021; 10 (4): 300–306.
5. De Oliveira G.L.V., Oliveira C.N.S., Pinzan C.F., et al. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12: 635471.
6. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70 (4): 698–706.
7. Alibeik N., Pishgar E., Bozorgmehr R., et al. Potential role of gut microbiota in patients with COVID-19, its relationship with lung axis, central nervous system (CNS) axis, and improvement with probiotic therapy. *Iran J. Microbiol.* 2022; 14 (1): 1–9.
8. Liu Q., Mak J.W.Y., Su Q., et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022; 71 (3): 544–552.
9. Álvarez-Santacruz C., Tyrkalska S.D., Candel S. The Microbiota in Long COVID. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (2): 1330.
10. Tang L., Gu S., Gong Y., et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering (Beijing).* 2020; 6 (10): 1178–1184.
11. Tao W., Zhang G., Wang X., et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med. Microecol.* 2020; 5: 100023.
12. Sorokina E., Pautova A., Fatuev O., et al. Promising markers of inflammatory and gut dysbiosis in patients with post-COVID-19 syndrome. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (6): 971.
13. Kaczynska A., Klosinska M., Chmiel P., et al. The crosstalk between the gut microbiota composition and the clinical course of allergic rhinitis: the use of probiotics, prebiotics and bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis. *Nutrients.* 2022; 14 (20): 4328.
14. Nataf S., Pays L. Molecular insights into SARS-CoV2-induced alterations of the gut/brain axis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (19): 10440.
15. Zhou Y., Shi X., Fu W., et al. Gut microbiota dysbiosis correlates with abnormal immune response in moderate COVID-19 patients with fever. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 2619–2631.

The State of Microbiocenosis of the Large Intestine in Patients with COVID-19 of Moderate Severity

N.S. Martynova¹, Zh.B. Ponezheva, PhD¹, N.G. Kulikova, PhD¹, L.A. Bityumina¹, D.V. Usenko, PhD¹, A.A. Grishaeva, PhD¹, Ye.T. Vdovina²

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор

² Infectious Clinical Hospital № 2, Moscow

Contact person: Nina S. Martynova, ninabistrova1210@mail.ru

Introduction. COVID-19 infection remains an urgent problem of modern healthcare, which requires continued into the pathogenesis of a new coronavirus infection and the development of a personalized approach to the treatment and rehabilitation of patients. The microbiocenosis of the large intestine is an important component of human health, affecting immunity and general well-being.

The purpose – quantification of the state of colon microbiocenosis in patients with moderate COVID-19.

Material and methods. In 2022–2023, 64 patients with COVID-19 of moderate severity were monitored in a Moscow hospital (27 (42%) women and 37 (58%) men, the median age was 59 [18; 75] years). The main symptoms were fever, cough, weakness, pain and sore throat, and rhinitis. All patients underwent conventional studies according to the Temporary guidelines 17 version, and the composition of the intestinal microbiota was analyzed by PCR.

Results. Dysbiotic disorders of the large intestine were revealed, expressed as a decrease in the number of representatives of the normal intestinal microflora *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., and *Faecalibacterium prausnitzii*, as well as an increase in opportunistic pathogens *Klebsiella* sp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris/mirabilis* and pathogenic bacteria *Escherichia coli* enteropathogenic, *Candida* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* sp., *Fusobacterium nucleatum*. The average values of the Shannon and Simpson indices in patients both in the acute phase of the disease and at the stage of convalescence were approximately the same and indicated a decrease in intestinal diversity. The relationship between the composition of the intestinal microbiota and the clinical course of COVID-19 has been established.

Conclusion. The results of the study indicate serious violations of microbiocenosis in patients with COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, gut microbiota, dysbiosis, long COVID, 'intestinal – lung' axis



¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19

Е.А. Бурдакова^{1,2}, Н.С. Мартынова¹, Л.К. Алимова^{1,2}, А.Д. Музыка, к.м.н.¹, Ж.Б. Понежева, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Елизавета Александровна Бурдакова, elisobol@yandex.ru

Для цитирования: Бурдакова Е.А., Мартынова Н.С., Алимова Л.К. и др. Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (11): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-11-22-26

Актуальность. За время пандемии COVID-19 изучались различные биомаркеры воспаления (от основных гематологических показателей до цитокинов и острофазных белков), в соответствии с которыми можно стратифицировать пациентов. Продолжается изучение лабораторных показателей для прогнозирования течения и исходов инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. С помощью интегральных гематологических индексов можно оценить степень эндогенной интоксикации и выраженность воспалительного процесса. Эти индексы могут служить альтернативой сложным и дорогостоящим исследованиям.

Цель – оценить показатели интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Проведено клиничко-лабораторное наблюдение за 200 пациентами в возрасте 18–80 лет с диагнозом COVID-19, госпитализированными в Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» в период с сентября 2021 г. по январь 2022 г.

Результаты. У больных COVID-19 выявлено повышение ядерного индекса степени эндотоксикоза, тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса, индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ) по сравнению с нормой, что свидетельствовало об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности организма. Повышение индекса Рейса у большинства пациентов (87,3%) указывало на эндогенную интоксикацию на фоне воспаления.

Индекс Гаркави, лейкоцитарный индекс интоксикации, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов оказались снижены по сравнению с показателями у здоровых лиц, что указывало на лимфопению и неполноценность иммунного ответа при воспалительной реакции. ИСНМ был значимо ($p = 0,027$) выше у пациентов, у которых наступил летальный исход, по сравнению с выжившими. ИСЛ, ИСНЛ и ЛГИ продемонстрировали свою значимость в качестве предикторов развития бактериальных осложнений.

Заключение. Интегральные гематологические показатели могут применяться для оценки тяжести состояния, прогнозирования развития бактериальных осложнений и исхода заболевания у госпитализированных больных COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, интегральные гематологические индексы, бактериальные осложнения, тяжесть состояния

Введение

За период пандемии COVID-19 зафиксировано несколько значимых подъемов заболеваемости, обусловленных изменениями биологических свойств вируса SARS-CoV-2. Во время пандемии стало понятно, что спектр клинических проявлений COVID-19 (респираторные и экстрапульмональные) варьируется от бессимптомных и легких форм до крайне тяжелых с развитием острого респираторного ди-

стресс-синдрома и полиорганной недостаточности с летальным исходом.

В настоящий момент продолжается изучение доступных маркеров воспаления, с помощью которых можно оценить статус заболевания или прогнозировать его исход. Одними из таких показателей являются доступные в каждом стационаре интегральные гематологические индексы, рассчитываемые на основании результатов общего анализа крови.



Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ) – новые биомаркеры системного воспаления, тесно связанные с иммунным ответом [1, 2].

Развитие инфекции COVID-19 сопряжено с выраженной воспалительной реакцией на фоне снижения иммунологической реактивности, что отражается в увеличении индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ) крови. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации Рейса, характеризующего реакцию организма на интоксикацию и распад тканей, считается одним из эффективных методов оценки эндогенной интоксикации различного генеза [3].

Таким образом, анализ интегральных гематологических индексов позволяет индивидуализировать тактику лечения и улучшить качество оказания специализированной медицинской помощи пациентам с COVID-19.

Материал и методы

Под наблюдением находились 200 пациентов в возрасте 18–80 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, госпитализированных в Московский многопрофильный клинический центр (ММКЦ) «Коммунарка» с сентября 2021 г. по январь 2022 г. Средний возраст пациентов составил $59,6 \pm 14$ лет. Среди госпитализированных 88 (44%) пациентов (37 (42,0%) мужчин и 51 (58,0%) женщина) находились в среднетяжелом состоянии и 112 (56%) пациентов (57 (50,9%) мужчин и 55 (49,1%) женщин) – в тяжелом. Критериями включения в исследование служили возраст 18–80 лет, лабораторно подтвержденный COVID-19 (вирус SARS-CoV-2 выделен методом полимеразной цепной реакции), наличие информированного согласия на обработку персональных данных.

Критерии невключения: возраст младше 18 и старше 80 лет, отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19, беременность, отсутствие информированного добровольного согласия больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство, наличие на момент болезни аутоиммунных и онкологических заболеваний в стадии обострения.

Все больные прошли стандартное обследование, согласно действующим методическим рекомендациям [4]. Общеклиническая лабораторная диагностика проводилась на базе лабораторий ММКЦ «Коммунарка».

Для оценки состояния и выраженности воспалительного процесса рассчитывали ряд интегральных лейкоцитарных индексов в момент госпитализации по следующим формулам [5, 6]:

- индекс напряженности и адаптации (индекс Гаркави) = лимфоциты ÷ сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты (норма – $0,3–0,5$ у.е.);

- лимфоцитарный индекс (ЛИ) = лимфоциты ÷ нейтрофилов (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные + сегментоядерные) (норма – $0,41 \pm 0,03$ у.е.);
- индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) по Н.И. Яблчанскому = (эозинофильные гранулоциты + базофильные гранулоциты + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) ÷ (моноциты + лимфоциты) (норма – $1,96 \pm 0,44$ у.е.);
- лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ) = (лимфоциты × 10) ÷ (эозинофильные гранулоциты + базофильные гранулоциты + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) (норма – $4,56 \pm 0,37$ у.е.);
- лейкоцитарный индекс в модификации Б.А. Рейса (индекс Рейса) = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) ÷ (моноциты + лимфоциты + эозинофильные гранулоциты) (норма – $1,6 \pm 0,5$ у.е.);
- ИСЛМ = лимфоциты ÷ моноциты (норма – $5,34 \pm 0,59$ у.е.);
- ТЛИ = тромбоциты ÷ лимфоциты (норма – $106–150$ у.е.);
- индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов по В.М. Угрюмовой (ИСНМ) = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) ÷ моноциты (норма – $11,83 \pm 1,31$ у.е.);
- ИСНЛ = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) ÷ лимфоциты (норма – $2,47 \pm 0,65$ у.е.).

Для обработки данных использовали стандартизированные статистические методы. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Office (Microsoft Excel) и программы StatTech v. 4.1.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Из 200 пациентов с COVID-19, соответствовавших критериям включения, 88 (44%) больных (37 (42,0%) мужчин и 51 (58,0%) женщина; возраст – 65 [55–72] лет) находились в среднетяжелом состоянии, 112 (56%) пациентов (57 (50,9%) мужчин и 55 (49,1%) женщин; возраст – 60,5 [46,75–66,25] лет) – в тяжелом (госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии). Гендерных различий между группами не установлено.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от возраста:

- 1) 18–44 года (молодой возраст);
- 2) 45–59 лет (средний);
- 3) 60–74 года (пожилой);
- 4) старше 74 лет (старческий) (рис. 1).



Ретроспективные исследования

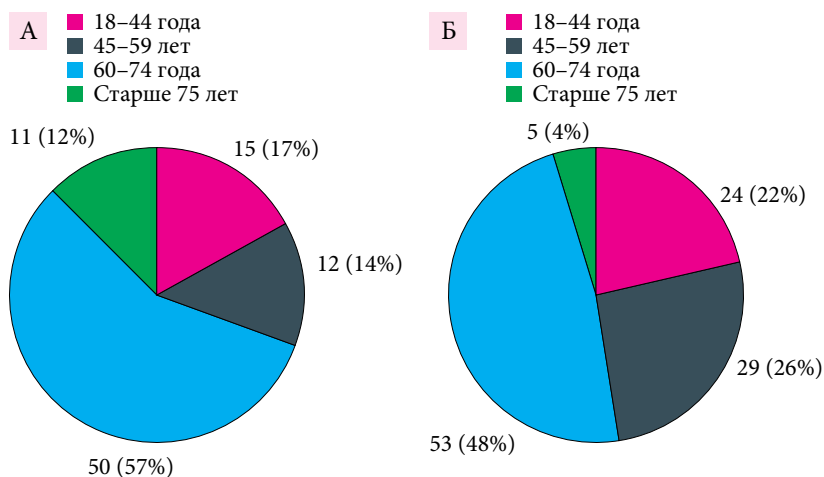


Рис. 1. Распределение больных COVID-19 по возрастным группам в зависимости от тяжести состояния (А – среднетяжелое, Б – тяжелое)

Таблица 1. Показатели гемограммы пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар

Показатель	Состояние при поступлении		p
	тяжелое (n = 112)	среднетяжелое (n = 88)	
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,65 [5,70; 9,92]	6,02 [4,22; 8,40]	< 0,001*
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,80 [4,38; 5,10]	4,60 [4,20; 5,00]	0,219
Гемоглобин, г/л	142,00 [133,00; 155,50]	141,00 [130,00; 150,00]	0,402
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	202,00 [162,00; 279,00]	208,00 [159,00; 253,50]	0,696
Нейтрофилы, %	83,90 [76,00; 88,00]	75,00 [67,75; 81,00]	< 0,001*
Лимфоциты, %	10,00 [7,53; 15,00]	16,90 [11,80; 22,25]	< 0,001*
Моноциты, %	5,00 [3,00; 7,00]	7,00 [5,00; 9,00]	< 0,001*
Палочкоядерные гранулоциты, %	4,00 [4,00; 6,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,135
Сегментоядерные гранулоциты, %	80,00 [75,00; 83,00]	73,00 [62,00; 76,00]	< 0,001*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,01).

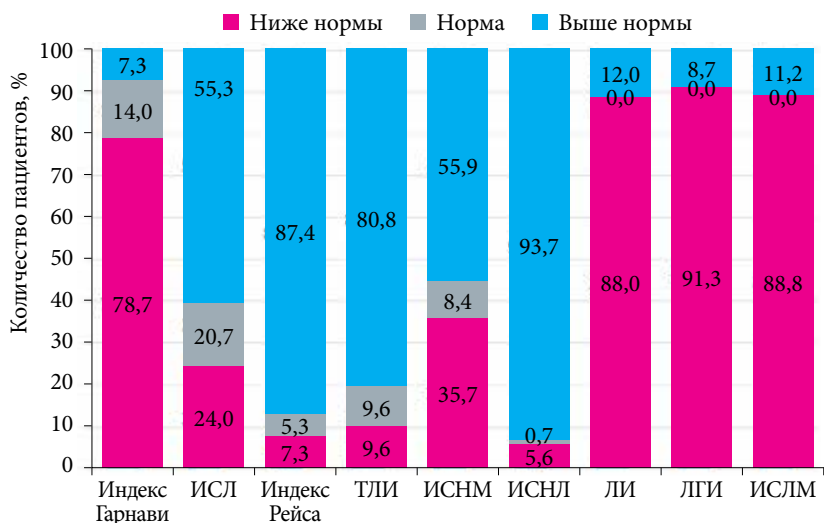


Рис. 2. Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных больных COVID-19

Получено достоверное различие между группами по возрастной структуре (p = 0,03).

Пациенты были госпитализированы в среднем на восьмые сутки от момента появления первых симптомов. Основными жалобами были лихорадка, слабость, одышка и сухой кашель. У пациентов, находившихся в тяжелом состоянии, достоверно чаще регистрировалась одышка (p < 0,001), а у пациентов в среднетяжелом состоянии – влажный кашель (p = 0,028), диарея (p = 0,012), боль в животе (p = 0,036), головокружение (p = 0,045) и аносмия (p = 0,045).

У большинства пациентов, поступивших в среднетяжелом и тяжелом состояниях, имела место сопутствующая патология: артериальная гипертензия – 76,1 и 73,2% случаев, ишемическая болезнь сердца – 40,9 и 35,7%, сахарный диабет 2-го типа – 35,2 и 29,5%, ожирение – 23,9 и 43,8%, цереброваскулярная болезнь – 23,9 и 21,4% случаев соответственно. У пациентов, поступивших в тяжелом состоянии, достоверно (p = 0,003) чаще выявлялось ожирение.

Показатели общего анализа крови при поступлении в стационар представлены в табл. 1. У пациентов в тяжелом и среднетяжелом состояниях зарегистрирована лимфопения – 87,5 и 58% случаев соответственно (p < 0,001).

Расчитаны интегральные гематологические индексы (рис. 2). У большинства пациентов с COVID-19 ИСНЛ и ТЛИ были повышены. У половины пациентов ИСЛ и ИСНМ превышали норму.

Повышение индекса Рейса у большинства пациентов (87,3%) указывало на эндогенную интоксикацию на фоне воспаления [7]. При этом легкая интоксикация отмечалась у 18 (13,7%) пациентов, средняя – у 84 (64,2%), тяжелая – у 24 (18,3%), терминальное состояние – у 5 (3,8%) пациентов.

Индекс Гарнави, ЛИ, ЛГИ и ИСЛМ ниже нормальных значений у большинства больных COVID-19 свидетельствовали о наличии лимфопении и неполноценности иммунного ответа при воспалительной реакции.

Интегральные гематологические показатели, рассчитанные в зависимости от тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар, представлены в табл. 2.

При анализе полученных данных отмечалось значимое увеличение медианы индекса Рейса и ИСЛ (< 0,001) в группе пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции.

Более выраженное снижение ЛИ и индекса Гарнави (< 0,001) у пациентов в тяжелом состоянии указывало на преобладание клеточного фагоцитарного звена иммунного ответа и клинически проявлялось фебрильной лихорадкой и дыхательной недостаточностью. ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ, ЛГИ рассчитывались для оценки активности клеточных факторов неспецифической реактивности и резистентности организма.



Таблица 2. Интегральные гематологические индексы пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести состояния

Интегральные гематологические индексы	Норма, у.е.	Состояние при поступлении		p
		тяжелое (n = 88)	среднетяжелое (n = 112)	
Индекс Гаркави	0,3–0,5	0,11 [0,08; 0,19]	0,21 [0,14; 0,40]	< 0,001*
ЛИ	0,41 ± 0,03	0,12 [0,08; 0,19]	0,23 [0,15; 0,35]	< 0,001*
ИСЛ	1,96 ± 0,44	5,73 [3,64; 8,09]	3,14 [2,07; 4,25]	< 0,001*
ЛГИ	4,56 ± 0,37	1,16 [0,80; 1,90]	2,28 [1,49; 3,47]	< 0,001*
Индекс Рейса	1,6 ± 0,5	5,67 [3,54; 8,09]	3,00 [2,04; 4,21]	< 0,001*
ИСЛМ	5,34 ± 0,59	2,25 [1,32; 3,42]	2,45 [1,68; 3,43]	0,235
ИСНМ	11,83 ± 1,31	17,10 [11,39; 26,50]	10,14 [7,38; 16,10]	< 0,001*
ИСНЛ	2,47 ± 0,65	8,55 [5,07; 12,29]	4,01 [2,93; 6,75]	< 0,001*
ТЛИ	106–150	269,73 [190,09; 395,36]	214,91 [152,31; 301,90]	0,019**

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,01).

** Различия показателей статистически значимы (p = 0,019).

Как было показано ранее, ИСНМ служит независимым фактором риска тяжелого заболевания у пациентов с COVID-19 [3]. В нашем исследовании этот показатель у пациентов с тяжелыми формами заболевания (p < 0,001) также был достоверно выше, чем у пациентов с COVID-19 среднетяжелой степени.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) показала поражение легких от КТ-1 до КТ-4 у 89% госпитализированных. У большинства пациентов, поступивших в стационар в среднетяжелом состоянии, по данным КТ ОГК, объем поражения легких соответствовал КТ 1–2. У пациентов в тяжелом состоянии чаще отмечалось субтотальное и тотальное поражение легких – КТ 3–4 (p < 0,001).

У 70% пациентов с ИСНМ > 15 у.е. наблюдались выраженное поражение легочной ткани – КТ 3–4 и наибольшая потребность в респираторной поддержке вплоть до неинвазивной искусственной вентиляции легких.

ИСНМ был достоверно выше у пациентов, у которых наступил летальный исход, – 16,00 [9,94; 31,00] против 13,33 [8,44; 21,50] у выживших (p = 0,027).

Одним из осложнений, возникающих у пациентов с COVID-19, особенно тяжелого течения, является присоединение бактериальной инфекции. В нашем исследовании ретроспективно проведен анализ интегральных гематологических индексов у пациентов в зависимости от развития бактериальных осложнений. В группе пациентов (n = 39), у которых за время наблюдения была диагностирована бактериальная инфекция, ИСЛ и ИСНЛ оказались выше, чем у пациентов без бактериальных осложнений (n = 161): 5,67 [3,55; 8,09] и 4,00 [2,54; 6,69] (p = 0,037), 8,50 [5,37; 12,43] и 5,89 [3,39; 9,77] соответственно (p = 0,013). ЛГИ у пациентов с бактериальными осложнениями был ниже, чем у пациентов без них, – 1,16 [0,81; 1,86] и 1,64 [1,02; 2,95] соответственно (p = 0,014) (рис. 3).

Обсуждение

Отличительной чертой прогрессирующего заболевания COVID-19 является тяжелая иммунная дисфункция, приводящая к полиорганным нарушениям. Системное воспаление на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома,

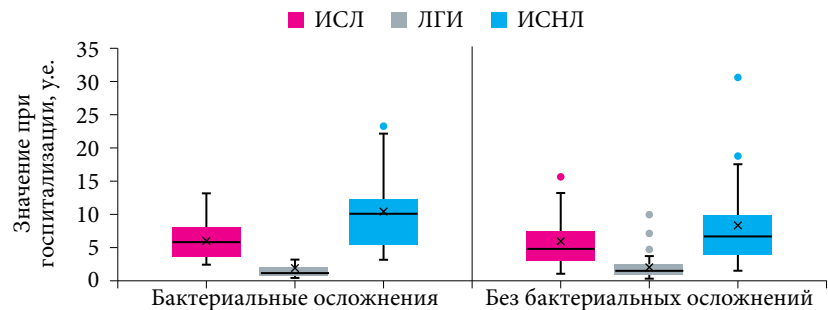


Рис. 3. Значимые интегральные гематологические индексы у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений

диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и полиорганной недостаточностью, ассоциированными с тяжелым заболеванием и неблагоприятным исходом [8]. Дисфункция врожденного иммунитета в виде нарушения функции нейтрофилов и моноцитов у пациентов с COVID-19 связана с тяжестью и неблагоприятным исходом и приводит к возникновению бактериальных инфекций [9]. В настоящее время возрос интерес к исследованиям, направленным на лучшее понимание статуса и прогноза заболевания с помощью простых маркеров воспаления крови. Известно, что тяжелая форма COVID-19 ассоциируется с более высоким уровнем маркеров воспаления.

Согласно результатам проведенного нами исследования, интегральные гематологические индексы указывают на выраженную воспалительную реакцию при снижении иммунологической реактивности организма и преобладание фагоцитарного звена иммунного ответа, что клинически характеризуется фебрильной лихорадкой и дыхательной недостаточностью различной степени выраженности на фоне поражения легочной ткани по данным КТ ОГК. ИСНМ у пациентов, у которых наступил летальный исход, был значимо выше, чем у выживших (p = 0,027). ИСЛ, ИСНЛ и ЛГИ продемонстрировали свою значимость в качестве предикторов развития бактериальных осложнений.

Таким образом, для оценки степени тяжести состояния, прогнозирования развития бактериальных осложнений и исхода заболевания можно применять различные интегральные гематологические показатели.



Заключение

Интегральные гематологические индексы характеризуют состояние иммунологической реактивности организма у больных COVID-19. Данные индексы можно использовать для прогнозирования тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода, а также в качестве предикторов развития бактериальных

осложнений. Это позволит определить лечебную тактику и улучшить качество оказания специализированной помощи пациентам. ☺

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Prasetya I.B., Cucunawangsih, Lorens J.O., et al. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. *Clin. Epidemiol. Glob. Health.* 2021; 11: 100803.
2. Садовский И.С., Круглова О.С., Савченко А.А. и др. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом. *Российский иммунологический журнал.* 2023; 26 (1): 77–86.
3. Смолякова Р.М., Козырева Е.А., Шпадарук Е.М. Гематологические интегральные показатели в оценке клеточной реактивности организма при коронавирусной инфекции COVID-19. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2021; 1: 77–84.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021).
5. Агеева Т.С. Клиническая интерпретация анализа периферической крови. Томск, 2014.
6. Островский В.К. Лейкоцитарный индекс интоксикации в диагностике и контроле лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций. Ульяновск, 2018.
7. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В. и др. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2022; 87: 9–15.
8. Li D., Chen Y., Liu H., et al. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 (1): 62.
9. Peyneau M., Granger V., Wicky P.H., et al. Innate immune deficiencies are associated with severity and poor prognosis in patients with COVID-19. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 638.

Assessment of Integral Hematological Indices in Hospitalized Patients with COVID-19

Ye.A. Burdakova^{1,2}, N.S. Martynova¹, L.K. Alimova^{1,2}, A.D. Muzyka, PhD¹, Zh.B. Ponezheva, PhD¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center 'Kommunarka'

Contact person: Yelizaveta A. Burdakova, elisobol@yandex.ru

Relevance. During the COVID-19 pandemic, various biomarkers of inflammation (from basic hematological parameters to cytokines and acute phase proteins) were studied, according to which patients can be stratified. Laboratory parameters are being studied to predict the course and outcomes of infection caused by the SARS-CoV-2 virus. With the help of integral hematological indices, it is possible to assess the degree of endogenous intoxication and the severity of the inflammatory process. These indexes can serve as an alternative to complex and expensive research.

The aim is to evaluate the indicators of integral hematological indices in hospitalized patients with COVID-19.

Material and methods. Clinical and laboratory monitoring of 200 patients aged 18–80 years with a diagnosis of COVID-19 hospitalized at the Moscow Multidisciplinary Clinical Center 'Kommunarka' in the period from September 2021 to January 2022 was carried out.

Results. In patients with COVID-19, an increase in the nuclear index of the degree of endotoxemia, the platelet-lymphocyte index, the neutrophil-lymphocyte ratio index (NLR), the neutrophil-monocyte ratio index (NMR), the leukocyte shift index (LSI) compared with the norm was revealed, which indicated an active inflammatory process and impaired immunological reactivity of the body. An increase in the Reis index in the majority of patients (87.3%) indicated endogenous intoxication on the background of inflammation.

The Garkavi index, leukocyte intoxication index, lymphocyte-granulocyte index (LGI), lymphocyte-monocyte ratio index were reduced compared with those in healthy individuals, indicating lymphopenia and an inferior immune response during an inflammatory reaction. The NMR was significantly ($p = 0.027$) higher in patients who had a fatal outcome compared with survivors. LSI, NLR and LGI have demonstrated their importance as predictors of the development of bacterial complications.

Conclusion. Integral hematological indicators can be used to assess the severity of the condition, predict the development of bacterial complications and the outcome of the disease in hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, integral hematological indices, bacterial complications, severity of the condition

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

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

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.



Повторные респираторные инфекции у детей с синдромом Дауна

К.А. Амир-Заде, В.М. Десягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Михайлович Десягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Амир-Заде К.А., Десягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей с синдромом Дауна. Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. 2024; 20 (11): 28–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-11-28-30

Актуальность. Дети с синдромом Дауна (СД) склонны к частым инфекциям верхних и нижних дыхательных путей, которые могут быть причиной неблагоприятных исходов.

Цель – изучить частоту респираторных инфекций у детей с СД.

Материал и методы. Проанализирована медицинская документация 29 детей с СД. Дети дошкольного возраста детские сады не посещали. Группа сравнения была сформирована по типу «случай – контроль». Группу сравнения представляли дети дошкольного возраста, также не посещавшие организованных коллективов. В качестве условного показателя заболеваемости рассматривали число случаев респираторных инфекций за год.

Результаты. У детей с СД зарегистрированы врожденные пороки сердца – 41,4% случаев, офтальмологическая патология – 44,8%, нарушения слуха – 41,4%, гипопункция щитовидной железы – 13,8%, бронхиальная астма – 0,07%. Эти заболевания не встречались в группе сравнения. Дети с СД переносили повторные эпизоды респираторных инфекций верхних дыхательных путей, отит, пневмонию значительно чаще, чем дети группы сравнения: общее число респираторных инфекций – 78 против 41, отита – 9 против 5, пневмонии – 5 против 1. Тяжесть течения респираторных инфекций у детей с СД была выше, чем у детей группы сравнения.

Заключение. Дети с СД характеризуются повышенным риском инфекций и их неблагоприятным течением, что требует от врача проведения соответствующих профилактических мероприятий.

При рецидивирующих инфекциях дыхательных путей следует учитывать потенциальные этиологические факторы, в частности наличие врожденных пороков развития и особенности иммунитета.

Ключевые слова: синдром Дауна, повторные респираторные инфекции, иммунитет, анатомо-физиологические условия, дети

Актуальность

Синдром Дауна (СД) – распространенная хромосомная аномалия с частотой 1:100 – 1:1000 живорожденных. СД характеризуется дизморфией, вариабельными когнитивными нарушениями, врожденными пороками развития (преимущественно сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта), высокой вероятностью онкогематологических заболеваний. Дети с СД склонны к частым инфекциям, в том числе верхних и нижних дыхательных путей. Рецидивирующие респираторные инфекции, в частности нижних дыхательных путей,

могут быть причиной крайне неблагоприятных исходов [1, 2].

Цель – изучить частоту респираторных инфекций у детей с СД.

Материал и методы

Проанализирована медицинская документация 29 детей с СД (основная группа). Мальчиков – 14, девочек – 15. Медиана возраста – 8 [2–15] лет. В возрасте 2–4 лет было 5 детей, в возрасте 5–7 лет – 6, 8–10 лет – 10, 11–15 лет – 8. Дети дошкольного возраста детские сады не посещали. Группа сравнения



была сформирована по типу «случай – контроль». Ее представляли дети дошкольного возраста, также не посещавшие организованных коллективов. В качестве условного показателя заболеваемости рассматривали число случаев респираторных инфекций за год.

Результаты

У детей с СД (основная группа) зарегистрированы врожденные пороки сердца – 12 (41,4%) случаев, офтальмологическая патология – 13 (44,8%), нарушение слуха – 12 (41,4%), гипофункция щитовидной железы – 4 (13,8%), бронхиальная астма – 1 (0,07%) случай. Эти заболевания не встречались в группе сравнения. Дети с СД переносили повторные эпизоды респираторных инфекций верхних дыхательных путей, отит, пневмонию (таблица).

Как видно из таблицы, дети основной группы (СД) чаще, чем дети группы сравнения (без хромосомной аномалии), переносили респираторные инфекции, отит, особенно пневмонию. В частности, общее число респираторных инфекций в основной группе составило 78 против 41 в группе сравнения. Еще более значительная разница отмечалась при сопоставлении числа случаев отитов (9 против 5) и пневмонии (5 против 1). Следует отметить, что тяжесть течения респираторных инфекций верхних дыхательных путей в целом у детей основной группы была более выражена, чем у детей группы сравнения.

Обсуждение

Дети с СД чаще, чем общая педиатрическая популяция, переносят респираторные инфекции, особенно нижних дыхательных путей. По данным литературы, частота пневмоний у детей с СД может достигать 36%, рецидивов пневмонии – 21% [3, 4]. Эти инфекции протекают у них тяжелее. Частота госпитализаций составляет 25,6 против 6,4% соответственно ($p < 0,01$). У детей с СД одним из наиболее частых возбудителей респираторных инфекций является респираторный синцитиальный вирус. Четверть всех смертей обусловлена именно этим возбудителем [1].

Безусловно, такой высокий показатель летальности во многом связан с сопутствующими заболеваниями, характерными для данной группы пациентов, – врожденными пороками сердца, аномалиями легких, гипотонией мышц (в том числе дыхательных), нарушением иммунитета. У детей с СД тяжелее, чем у детей без хромосомных аномалий, протекают грипп и COVID-19 [5–7].

Основными факторами, обуславливающими высокую частоту респираторных инфекций детей с СД, служат пороки развития сердца и дыхательных путей, рефлюкс, нарушения иммунитета. Пороки сердца зарегистрированы и в нашем исследовании. Детям с СД свойственны ларинго- и бронхомаляция, множественные пороки развития дыхательных путей [8, 9].

Дисфагия часто сопутствует СД и объясняется не только черепно-лицевыми аномалиями, но и нарушением нейромоторной координации, что приводит к рефлюксу и нарушениям глотания с вероятной аспирацией [10].

У пациентов с СД нарушены как врожденные, так и адаптивные звенья иммунитета. Как следствие – повышенный риск инфекций. В частности, нарушен хемотаксис и снижена фагоцитарная активность нейтрофилов. Значительно повышены концентрации фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина (ИЛ) 1-бета, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, интерферона гамма, что способствует высокой частоте респираторных заболеваний. Адаптивный иммунитет медленнее, чем врожденный, реагирует на посторонние антигены, но формирует точный ответ, направленный на конкретного возбудителя и имеющий функцию иммунной памяти. У пациентов с СД нарушен ответ на стимуляцию антигенами, снижено число В-лимфоцитов, нарушена их дифференцировка, что имеет решающее значение в реакции иммунизации [11, 12].

Заключение

В нашем исследовании подтвержден повышенный риск инфекций дыхательных путей с неблагоприятным течением у пациентов с СД, что требует от врача проведения соответствующих профилактических

Число случаев респираторных инфекций и отитов у детей с синдромом Дауна и в группе сравнения

Возрастная категория	Основная группа (синдром Дауна) (n = 29)	Группа сравнения (n = 29)
2–4 года (n = 5)	Инфекции верхних дыхательных путей – 17 Отит – 4 Пневмония – 1	Инфекции верхних дыхательных путей – 3 Отит – 1
5–7 лет (n = 6)	Инфекции верхних дыхательных путей – 21 Отит – 3 Пневмония – 2	Инфекции верхних дыхательных путей – 9 Отит – 3
8–10 лет (n = 10)	Инфекции верхних дыхательных путей – 19 Отит – 1 Пневмония – 1	Инфекции верхних дыхательных путей – 19 Отит – 1
11–15 лет (n = 8)	Инфекции верхних дыхательных путей – 10 Отит – 1 Пневмония – 1	Инфекции верхних дыхательных путей – 5



мероприятий. При рецидивирующих инфекциях дыхательных путей следует учитывать потенциальные этиологические факторы, в частности наличие врожденных пороков развития и особенности иммунитета. Дети с СД должны быть полностью вакцинированы в соответствии с национальным ка-

лендарем вакцинации. Необходимо неукоснительно проводить вакцинацию от гриппа, пневмококковой и менингококковой инфекций. Учитывая информацию о нарушениях иммунитета у детей с СД, следует контролировать иммунный ответ на вакцины и при необходимости вводить бустерные дозы. ☺

Литература

1. Beckhaus A., Castro-Rodriguez J. Down syndrome and the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018; 142 (3): e20180225.
2. Versteegen R., Gameren-Oosterom H., Fekkes M., et al. Significant impact of recurrent respiratory tract infections in children with Down syndrome. *Child Care Health Dev.* 2013; 39 (6): 801–806.
3. Tenenbaum A., Hanna R., Averbuch D., et al. Hospitalization of children with Down syndrome. *Front. Public Health.* 2014; 2: 22.
4. Esperanza R., Evans A., Tucker D., et al. Hospital admissions in infants with Down syndrome: a record-linked population-based cohort study in Wales. *J. Int. Dis. Res.* 2022; 66 (3): 225–239.
5. Stagliano D., Nylund C., Eide M., et al. Children with Down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. *J. Pediatr.* 2015; 166 (3): 703–709.e2.
6. Perez-Padilla R., Fernandez R., Garcio-Sancho C. Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16 (8): 1312–1314.
7. Leung C., Su L., Simões-e-Silva A., et al. Risk for severe illness and death among pediatric patients with Down syndrome hospitalized for COVID-19, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2023; 29 (1): 26–35.
8. Faria P., Nicolau J., Melek M., et al. Association between congenital heart defects and severe infections in children with Down syndrome. *Cardiologia.* 2014; 33 (1): 15–18.
9. Danopoulos S., Deutsch G., Dumortier C., et al. Lung disease manifestation in Down syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021; 321 (5): L892–L899.
10. Arslan S. Swallowing related problems of toddlers with Down syndrome. *J. Dev. Phys. Disabil.* 2023; 35: 697–707.
11. Bordon Y. Immune dysregulation in Down syndrome. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23: 201.
12. Illouz N., Biragyn A., Iulita M., et al. Immune dysregulation and the increased risk of complications and mortality following respiratory tract infections in adults with Down syndrome. *Front. Immunol.* 2021; 12: 621440.

Recurrent Respiratory Infections in Children with Down Syndrome

K.A. Amir-Zade, V.M. Delyagin, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

Relevance. Children with Down syndrome (DS) are prone to frequent upper and lower respiratory tract infections, which may be associated with adverse outcomes.

Purpose – to study the frequency of respiratory infections in children with DS.

Material and methods. Medical records of 29 children with DS were analyzed. Children of preschool age did not attend kindergartens. The comparison group was formed as a 'case – control'. The comparison group included preschool children who did not attend organized groups. The number of cases of respiratory infections per year was taken as a conditional indicator of morbidity.

Results. Among children with DS, cases of congenital heart defects – 41.4%, ophthalmological pathology – 44.8%, hearing impairment – 41.4%, hypothyroidism – 13.8%, bronchial asthma – 0.07 were registered. These diseases were not found in the comparison group. Children with DS suffered repeated episodes of upper respiratory tract respiratory infections, otitis media, and pneumonia significantly more often than in the comparison group: the total number of respiratory infections was 78 vs 41; an even more significant difference when comparing the number of cases of otitis – 9 vs 5 and pneumonia – 5 vs 1. The severity of respiratory infections in children with DS was higher than in the comparison group.

Conclusion. Children with DS are characterized by an increased risk of infections and their unfavorable course, which directs the doctor to carry out appropriate preventive measures. In case of recurrent respiratory tract infections, several potential etiological factors should be taken into account: the presence of congenital malformations, characteristics of the immune system.

Keywords: Down syndrome, recurrent respiratory infections, immunity, anatomical and physiological conditions, children

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» 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





Национальный
медицинский
исследовательский
центр детской
гематологии,
онкологии
и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева

Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Формирование иммунитета и становление противоинфекционной защиты у детей раннего и младшего возраста

В.М. Делягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Михайлович Делягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Делягин В.М. Формирование иммунитета и становление противоинфекционной защиты у детей раннего и младшего возраста. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (11): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-11-32-36

На детей раннего и младшего возраста приходится основная доля всех инфекционных заболеваний детского и подросткового возраста. В начальном периоде становления организма формируются приобретенный иммунитет и предрасположенность к развитию аллергических и аутоиммунных заболеваний. Выход ребенка из относительно стерильных внутриутробных условий при незрелости иммунной системы, незавершенность перехода вариантов иммунного ответа из Th2 (противовоспалительный) в Th2 в условиях «антигенного водопада» требуют изменения численности иммунокомпетентных клеток и увеличения их функциональной активности. Динамика численности иммунокомпетентных клеток в процессе постнатального развития неоднозначна. Иммунное созревание определяется не только генетически (неуправляемый фактор), но и множеством внешних факторов (в той или иной степени управляемые). В статье представлены факторы внешней среды, определяющие развитие иммунитета и ответ организма на инфекцию.

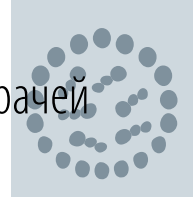
Ключевые слова: иммунитет, созревание, регулирующие внешние факторы, инфекции, защита

Введение

Показатели заболеваемости детей раннего и младшего возраста существенно выше, чем у более старших детей и подростков. Особенности развития ребенка младшего возраста определяют его дальнейшие показатели здоровья. Быстрый переход из чрезвычайно щадящих условий внутриутробного существования во внешний мир приводит к резкой активации иммунной системы. Инфекционные и другие факторы стимулируют развитие приобретенного (адаптивного) иммунитета. Но многие внешние факторы способны нарушить формирование иммунитета. Хронические воспалительные заболевания – атопия, метаболические расстройства закладываются на первых этапах постнатального развития [1, 2]. На формирование и функциональную активацию иммунокомпетентных клеток влияют тип родоразрешения, питание, образ жизни и особенно формирующаяся микробиота [3, 4]. Знание механизмов и условий формирования иммунитета позволяет своевременно проводить научно обоснованные профилактические мероприятия.

Начало формирования иммунитета

Формирование иммунитета у плода и новорожденного начинается на самых ранних этапах внутриутробного развития. Первые иммунокомпетентные клетки (моноциты-макрофаги) обнаруживаются уже на первом месяце первого триместра беременности [5]. С восьмой недели появляются нейтрофилы и естественные клетки-киллеры (NK). Их пиковые концентрации отмечаются к моменту рождения. С восьмой недели появляются редкие предшественники – В- и Т-клетки. Наивные Т-клетки (NT) регистрируются с 12-й недели. Они представлены в основном популяцией gd⁺-Т-клеток, которые с 32-й недели в подавляющем большинстве замещаются альфа/бета-Т-клетками. На 12-й неделе появляются незрелые В-клетки. Первые зрелые фетальные В1-клетки обнаруживаются с 14-й недели. Таким образом, первые клетки врожденного и адаптивного иммунитета появляются очень рано, но их эффекторные свойства на протяжении всего внутриутробного периода выражены очень слабо [6, 7]. Вполне вероятно, что это условие толерантности к антигенам матери и соответственно условие вынашивания плода. Одновременно печень



плода в больших количествах синтезирует альфа-фетопротеин, обладающий свойствами иммуносупрессии и предохраняющий мать и плод от аутоиммунной реакции «трансплантат против хозяина». Иммунная система плода по своей природе толерантна (избегание воспалительной реакции). Фетальные CD4⁺-Т-клетки плода при стимуляции дифференцируются в регуляторные Т-клетки (T_{reg}), обеспечивая толерантность к аутоантигенам плода и чужеродным материнским антигенам. Индукция Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1) – провоспалительных клеток менее чувствительная и слабая по сравнению со взрослыми. Таким образом, успешное вынашивание беременности зависит от тонкого баланса между двумя противоположными иммунологическими силами: полуаллогенный плод учится переносить как собственные, так и материнские антигены (толерантность) и одновременно развивает защитный иммунитет при подготовке к рождению. Это критическое окно иммунного развития объединяет пренатальную иммунную толерантность с необходимостью постнатальной защиты окружающей среды, что делает ребенка в неонатальном периоде более уязвимым к заражению [8]. Этапы количественного и качественного развития иммунокомпетентных клеток у плода и ребенка представлены в таблице [5].

Как видно из таблицы, динамика численности и активности иммунокомпетентных клеток по достижении оптимума может варьироваться, что частично объясняет феномен так называемых часто болею-

щих детей. Возникает закономерный вопрос: чем обусловлен такой разброс срока достижения оптимума численности и активности иммунокомпетентных клеток – генетическим факторами, влиянием внешней среды или вариабельной комбинацией intrinsic и extrinsic факторов?

Иммунитет новорожденного – производное иммунной системы плода. Способность выраженного иммунного ответа не сформирована. Но уже внутриутробно заложены системы эффективного ответа. В частности, вакцина BCG индуцирует эффективный Th1-ответ, сравнимый с ответом клеток взрослого человека. Поэтому и ранняя вакцинация от туберкулеза оказывается эффективной и предупреждает не только инфекцию, но и атопию [9]. То есть за счет общих механизмов несовершенная противoinфекционная защита предрасполагает к аллергии, что объясняет феномен часто болеющих детей. В эксперименте в первые дни постнатального периода дендритические клетки в легких новорожденных мышей продемонстрировали способность к высокой экспрессии клеточных маркеров активации, включая ICOSL (лиганд-индуцибельный коstimулятор Т-клеток) и PD-L1 (программированный лиганд смерти 1), и чрезвычайную эффективность при захвате и процессинге антигенов. Это свидетельствует о биологической целесообразности топики и активности иммунных реакций: легкие как орган, подвергающийся атаке антигенов с момента первого вдоха, не только

Этапы количественного и качественного развития иммунокомпетентных клеток у плода и ребенка [5]

Клетки	Динамика численности и функциональной активности	Достижения оптимальной активности
Моноциты/макрофаги	С 1-го месяца внутриутробного развития. Численность увеличивается до 2–3 лет. Активность начинает увеличиваться с 8 месяцев	Активность достигает оптимума в 7–8 лет
Нейтрофилы	Обнаруживаются с 2–2,5 месяца. Численность резко увеличивается с 3-го триместра, максимально к рождению и в первые дни неонатального периода, быстро падает после рождения, медленно – до 4–5-го года жизни. Активность начинает увеличиваться с 7–8 месяцев	Оптимум активности в 6–12 лет
НК-клетки	Обнаруживаются с 2–2,5 месяца. Начала увеличения численности приблизительно 5 месяцев внутриутробной жизни, максимум – к рождению. Снижение до нормативов взрослого к 2–3-му году. Активность увеличивается с 7–8 месяцев	Оптимум функциональной активности к 4–5 годам
CD8 ⁺ , CD4 ⁺ -клетки	Появляются в конце 1-го триместра. Численность постепенно увеличивается с 5 месяцев, максимум – в 2–3 года, к 4–5 годам уменьшается до нормативов взрослого. Активность увеличивается с 8 месяцев	Оптимум активности достигается к 3–5 годам
В-клетки	Появляются в конце 1-го триместра. Динамика численности соответствует таковой CD8 ⁺ , CD4 ⁺	Активность продолжает нарастать и после рождения, достигая оптимума к 4–5 годам
Th2, T _{reg}	Появляются в 1-м триместре. Численность и активность начинают снижаться с 8 (T _{reg}) и 9 месяцев (Th2)	Нормативы взрослого по численности и активности достигаются к 2–4 годам жизни
Th1	Появляются в 1-м триместре. Численность и активность Th1-клеток начинает увеличиваться с 8 месяцев внутриутробной жизни. Перекрест по этим показателям с Th2 и T _{reg} на 5–7-м месяце внеутробной жизни	Оптимум численности и активности к 2–4 годам жизни



сами защищены, но и защищают макроорганизм. Таким образом, иммунокомпетентные клетки новорожденного нельзя назвать абсолютно незрелыми, хотя различия с иммунокомпетентными клетками взрослых имеются. В частности, зрелые В-клетки и лимфоидные структуры необходимы для взаимодействия с Th, что обуславливает иммунный ответ. Функционально незрелые В-клетки ребенка раннего и младшего возраста не способны к такому взаимодействию. Как следствие – затрудняется выработка антител, отмечается длительный ответ на введение вакцины [10]. В качестве фактора, оптимизирующего функциональное созревание В-клеток, может выступить своевременная микробная колонизация. Экспериментально доказано, что способность синтезировать иммуноглобулин (Ig) Е определяется микробной колонизацией в раннем возрасте. Скудость микробного пейзажа в раннем возрасте у старших детей и взрослых приводит к гиперпродукции IgE В-клетками [11]. Реактивность адаптивной иммунной системы взрослых объясняется особенностями созревания адаптивной системы младенца.

Высокая способность CD4⁺-Т-клеток плода дифференцироваться в клетки T_{reg} и их смещение к иммунитету Th2 (предотвращение воспалительной реакции) сохраняются и в неонатальном периоде. Это делает новорожденного и ребенка раннего возраста восприимчивым к инфекциям. Т-клетки плода не способны в достаточной степени синтезировать интерферон (ИФН) гамма [12, 13], необходимый для эффективного противоинфекционного ответа. Одновременно переход иммунного ответа Th2 в Th1 тормозит курение матери, что также создает условия для повторных инфекций и склонности к аллергии. После рождения происходит резкий подъем гранулопоэза с физиологическим нейтрофилезом. Это приспособительная реакция в ответ на стремительно возросший контакт ребенка с микробами и вирусами. Но функциональная активность нейтрофилов младенца (хемотаксис, фагоцитарная способность) по сравнению со взрослыми снижена. Снижена и цитотоксическая активность неонатальных NK-клеток, что обусловлено цитокиновой средой новорожденного [14].

Факторы, влияющие на развитие иммунитета

Среда внутри матки традиционно считается стерильной, хотя плацента содержит собственную микробиоту [15], то есть в утробе матери имеет место микробное влияние на плод. Между матерью и плодом происходит постоянное взаимодействие. На плод и постнатальное развитие влияют хронические заболевания матери и многие другие факторы: нарушения питания, стресс, инфекция, курение, употребление алкоголя, прием лекарственных препаратов, контакт с животными и растениями, родоразрешение путем кесарева сечения, микробиота, характер вскармливания ребенка и его контакты с животными и растениями. В частности, курение не только

вызывает задержку в созревании легких плода, но и провоцирует развитие врожденных пороков сердца, диабета 1-го типа, хронических воспалительных заболеваний, сокращение популяций клеток T_{reg} [16].

Питание и стресс матери определяют развитие плода. Дефицит белка, витаминов и минералов сопровождается нарушением функции Т-клеток, снижением активности В-клеток и дефицитом IgG, преждевременными родами и дефицитом витаминов и минералов у ребенка [17]. Недостаток витамина А тормозит дифференцировку лимфоидной ткани. Витамин D усиливает подавляющую способность клеток T_{reg}, снижая иммунитет Th1. Переедание и ожирение матери – фактор риска ожирения, атопии, воспалительных и метаболических заболеваний у потомства. В эксперименте доказано, что у потомства ожиревших самок количество лимфоцитов и антигенспецифических антител снижено [18, 19]. Страх и тревога матери приводят к нарушению пролиферации и функции лимфоцитов, снижению цитотоксичности NK-клеток, слабым реакциям адаптивного иммунитета. В некоторой степени иммуносупрессия у потомства обусловлена глюкокортикоидами (гормонами стресса), передаваемыми плоду через плаценту.

Факторы окружающей среды, способствующие постнатальному созреванию иммунитета, через баланс генетических и внешних факторов регулируют соотношение иммунотолерантности и иммунной активации. Естественные вагинальные роды в противоположность родоразрешению с помощью операции кесарева сечения за счет стресса с выбросом катехоламинов, кортизола и дофамина увеличивают хемотаксис нейтрофилов, задерживают их апоптоз, повышают реактивность к липополисахаридам, входящим в состав микробных клеток. В результате повышается микробицидная активность нейтрофилов. Одновременно увеличиваются количество моноцитов и экспрессия ими Толл-подобных рецепторов 2 и 4, что еще больше способствует противоинфекционной защите [20, 21]. Увеличение численности NK-клеток обеспечивает еще один механизм защиты первой линии от неонатальных инфекций. То есть вагинальные роды готовят новорожденного к непосредственному риску заражения.

Грудное молоко не только немедленно защищает от инфекции, но также влияет на созревание иммунитета у новорожденного. С грудным молоком от матери ребенку передаются макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты, которые напрямую участвуют в иммунных реакциях защиты и влияют на фенотип неонатальных иммунных клеток, особенно В- и Т-клеток. Помимо иммунокомпетентных клеток с грудным молоком передаются иммунологически активные вещества: гормоны (например, эстроген и прогестерон), факторы роста (в частности, эпидермальный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста), множество цитокинов. Основной цитокин, содержащийся в грудном молоке, ИЛ-10 вырабатывается преимущественно эпителиальными



ми клетками молочной железы и является мощным противовоспалительным соединением, обеспечивая толерантность к пищевым аллергенам [22, 23]. Это противовоспалительная активность поддерживается содержащимися в грудном молоке лактоферринами, короткоцепочечными жирными кислотами и длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами. Еще один компонент грудного молока – олигосахариды (ОПС). Они обладают иммуномодулирующим эффектом, способствуя синтезу ИФН-гамма в Т-клетках пуповинной крови и ослабляя реакции Th2-типа [24]. ОПС действуют как противовоспалительные молекулы, ингибируя образование комплексов «тромбоциты – нейтрофилы», высокоактивных форм нейтрофилов, готовых к адгезии, фагоцитозу и немедленному производству перекисей [25]. ОПС предотвращают адгезию возбудителей к эпителию кишечника, блокируя взаимодействие патогенных бактерий с их различными партнерами. ОПС считаются пребиотиками, способствуют росту кишечных бифидобактерий у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Более того, грудное молоко имеет собственную микробиоту [26], которая переносится в ребенка и участвует в созревании иммунной системы путем формирования микробиоты кишечника.

Влияние раннего применения антибиотиков изучено не полностью. Известно, что они изменяют состав микробиоты, влияя на число и функцию иммунных клеток. В частности, макролиды оказывают противовоспалительное действие, подавляя выработку провоспалительных цитокинов [27, 28], нарушая рекрутинг нейтрофилов, активацию и изменение функции дендритных клеток [29]. Таким образом, отдельные подклассы антибиотиков характеризуются иммуномодулирующим эффектом, который при их неоднократном или длительном применении отражается на созревании иммунной системы новорожденного. Микробиота – регулятор иммунной функции. Все указанные выше факторы влияют на микробио-

ту. Вагинальные роды способствуют колонизации *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* с относительным дефицитом типичных деградаторов сложных углеводов типа *Clostridia* и создают более разнообразную микробиоту по сравнению с детьми, рожденными в результате кесарева сечения [11]. Грудное молоко – источник бактерий, колонизирующих кишечник. Наиболее распространенными из них являются бифидо- и лактобактерии. Микробный состав меняется при переходе на плотную пищу [30]. Микробная колонизация в раннем возрасте определяет иммунный фенотип. Микробы колонизации раннего возраста имеют решающее значение для индукции клеток T_{reg} в легких и развития толерантности к аэроаллергенам в старшем возрасте. Лечение антибиотиками в первые три недели жизни связано со снижением микробного разнообразия в это время и увеличением аллергических реакций дыхательных путей во взрослом возрасте. В эксперименте на животных показано, что отсутствие микробиоты в раннем возрасте приводит к накоплению инвариантных естественных Т-киллеров, что повышает вероятность развития астмы и воспалительных заболеваний кишечника [31].

Таким образом, сроки формирования и состав микробиоты существенно влияют на процесс формирования иммунитета в периоде новорожденности и определяют особенности иммунитета на протяжении всей жизни.

Заключение

Ранний период жизни считается решающим в становлении иммунной функции и противoinфекционной защиты, определяет показатели здоровья и вероятность развития болезней в дальнейшей жизни. Микробное воздействие в первые две недели жизни имеет решающее значение. Подобное воздействие в более позднем возрасте не может полностью восстановить иммунную систему. Дальнейшие исследования позволят разработать рациональные стратегии профилактики. ☺

Литература

1. Auti M., Mosayebi Z., Rosychik R., et al. Association between perinatal risk factors and development of type 1 diabetes in children. *J. Compr. Ped.* 2020; 11 (2): e82902.
2. Moore L., Serrano-Lomelin J., Rosychuk R., et al. Perinatal and early life factors and asthma control among preschoolers: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open Respir. Res.* 2023; 10: e001928.
3. Munasir Z., Khoe L. Immune development of children born from Caesarean section. *World Nutr. J.* 2020; 4 (S2).
4. Arildsen A., Zachariassen L., Krych L., et al. Delayed gut colonization shapes future allergic responses in a murine model of atopic dermatitis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 650621.
5. Gollwitzer E., Marsland B. Impact of early-life exposures on immune maturation and susceptibility to disease. *Trends Immunol.* 2015; 36 (11): 684–696.
6. Pahwa H., Sharan K. Food and nutrition as modifiers of the immune system: a mechanistic overview. *Trends Food Sci. Technol.* 2022; 123: 393–403.
7. Park J.-E., Jardin L., Gottes B., et al. Prenatal development of human immunity. *Science.* 2020; 368 (6491): 600–603.
8. Rackaityte E., Halkias J. Mechanisms of fetal T cell tolerance and immune regulation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 588.
9. Pittet L., Thostesen L., Aaby P., et al. Neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination to prevent early-life eczema: a systematic review and meta-analysis. *Dermatitis.* 2022; 33 (6S): S3–S16.
10. Semmes E., Chen J.-L., Goswami R., et al. Understanding early-life adaptive immunity to guide interventions for pediatric health. *Front. Immunol.* 2020; 11: 595297.



11. Slack E, Bokulich N. Microbiomes in Neverland. *Cell Host Microbe*. 2023; 31 (4): 461–463.
12. Wilson C., Westall J., Johnston L., et al. Decreased production of interferon-gamma by human neonatal cells. Intrinsic and regulatory deficiencies. *J. Clin. Invest.* 1986; 77 (3): 860–867.
13. Charrier E., Dardar R., Michaud A., et al. Neonatal immunology and cord blood transplantation. *Med. Sci. (Paris)*. 2007; 23 (11): 975–979.
14. Guilmot A., Hermann E., Braud V., et al. Natural killer cell responses to infections in early life. *J. Innate Immun.* 2011; 3 (3): 280–288.
15. Panzer J., Romero R., Greenberg J. Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets. *BMC Microbiol.* 2023; 23: 76.
16. Sheung P., Zhi-Wei L., Zelikoff J. Prenatal exposure to cigarette smoke alters later-life antitumor Cytotoxic T-Lymphocyte (CTL) activity via possible changes in T-Regulatory Cells. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2013; 76 (19): 1096–1110.
17. Oh C., Keats E., Bhutta Z. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 491.
18. Drake A., Reynolds R. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction*. 2010; 140 (3): 387–398.
19. Kereliuk S., Dolinsky V. Recent experimental studies of maternal obesity, diabetes during pregnancy and the developmental origins of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (8): 4467.
20. Shen C.M., Lin S.C., Niu D.M., Kou Y.R. Labour increases the surface expression of two Toll-like receptors in the cord blood monocytes of healthy term newborns. *Acta Paediatr.* 2009; 98 (6): 959–962.
21. Anderson J., Bender G., Thang C. TLR responses in preterm and term infant cord blood mononuclear cells. *Pathogens*. 2023; 12 (4): 596.
22. Hosea Blewett H.J., Cicalo M.C., Holland C.D., Field C.J. The immunological components of human milk. *Adv. Food Nutr. Res.* 2008; 54: 45–80.
23. Goldman A., Chheda S. The immune system in human milk: a historic perspective. *Ann. Nutr. Metab.* 2021; 77 (4): 189–196.
24. Zuurveld M., Witzenburg N., Garssen J., et al. Immunomodulation by human milk oligosaccharides: the potential role in prevention of allergic diseases. *Front. Immunol.* 2020; 11: 801.
25. Bode L., Rudloff S., Kunz C., et al. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76 (4): 820–826.
26. Lundgren S., Madan J., Karagas M., et al. Human milk-associated bacterial communities associate with the infant gut microbiome over the first year of life. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1164553.
27. Culic O., Erakovic V., Panham M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429 (1–3): 209–229.
28. Pollock J., Chalmers J. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021; 71: 102095.
29. Ishida Y., Abe Y., Harabuchi Y. Effects of macrolides on antigen presentation and cytokine production by dendritic cells and T lymphocytes. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007; 71 (2): 297–305.
30. Homann C.M., Rossel C., Dizzel S., et al. Infants' first solid foods: impact on gut microbiota development in two intercontinental cohorts. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2639.
31. Olszak T., An D., Zeissig S. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 2012; 336 (6080): 489–493.

Maturation of Immunity and Formation of Anti-Infection Protection in Infants and Toddlers

V.M. Delyagin, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

Infants and toddlers account for the bulk of all infectious diseases of childhood and adolescence. In the initial period of formation of the body, acquired immunity is formed and the likelihood of developing allergic and autoimmune diseases is formed. The emergence of a child from relatively sterile intrauterine conditions of existence with an immature immune system, the incomplete transition of immune response options from Th2 (anti-inflammatory) to Th2 under conditions of an 'antigenic waterfall' require a change in the number of immunocompetent cells and an increase in their functional activity. The dynamics of the number of immunocompetent cells during postnatal development is ambiguous. Immune maturation is determined not only genetically (a factor uncontrollable by us), but also by many external factors (factors more or less controllable). The article presents environmental factors that determine the development of immunity and the body's response to infection.

Keywords: *immunity, maturation, regulatory extrinsic factors, infections, protection*



23-й ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СКОРАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ - 2024

13-14 июня

Санкт-Петербург

В соответствии с планом научно-практических мероприятий МЗ РФ

Подана заявка на аккредитацию в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (баллы НМО)

Программные вопросы:

1. Состояние и перспективы развития службы скорой медицинской помощи в России в свете современных вызовов.
2. Логистика и принципы маршрутизации пациентов, нуждающихся в оказании экстренной медицинской помощи на региональном и федеральном уровнях.
3. Концепция трехуровневой системы организации медицинской помощи (в том числе скорой специализированной медицинской помощи) на уровне субъекта Российской Федерации.
4. Телемедицинские и информационные технологии с элементами искусственного интеллекта в практике скорой медицинской помощи – принципы применения и результаты.
5. Нерешенные вопросы медицинской, в том числе санитарно-авиационной, эвакуации: законодательное обоснование, финансовое обеспечение, содержание, методология, техническое оснащение.
6. Готовность подразделений скорой медицинской помощи и медицины катастроф к функционированию в условиях чрезвычайных ситуаций биолого-социального и военного характера.
7. Проблемные вопросы острой инфекционной патологии в практике скорой медицинской помощи на догоспитальном и стационарном этапах.
8. Дополнительное профессиональное образование, первичная специализированная и периодическая аккредитации специалистов скорой медицинской помощи – опыт проведения и нерешенные вопросы.
9. Концепция стационарного этапа скорой медицинской помощи; принципы организации стационарных отделений СМП и центров экстренной медицинской помощи многопрофильных стационаров.
10. Инновационные технологии, оснащение и оборудование догоспитального и стационарного этапов скорой медицинской помощи.
11. Вопросы финансирования скорой медицинской помощи в системе ОМС.
12. Вопросы совершенствования подготовки по экстренной медицине студентов и ординаторов медицинских образовательных организаций.

Открытие 13 июня 2024 г. в 09:00

Очная регистрация: с 08:00

Место проведения: отель «Космос Санкт-Петербург Пулковская», пл. Победы, д. 1

Участие – бесплатное, регистрация на www.medum.org

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, герпес, пневмония, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная и энтеровирусная инфекции, менингит и др.)



Разрешен детям с первого дня жизни и беременным женщинам¹



Схема применения, разработанная специально для лечения часто и длительно болеющих детей



Лауреат медицинской премии Russian Pharma Awards «Препарат выбора для часто и длительно болеющих детей»²



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей³

Реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

1. Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель с рождения; ВИФЕРОН® Мазь — с 1 года. Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории — с 14-й недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель — без ограничений. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 66-74.

2. Премия Russian Pharma Awards 2022, Инструкции по медицинскому применению P N000017/01, P N001142/02 и P N001142/01.

3. Интерферон альфа-2б, действующее вещество препарата ВИФЕРОН®, в клинических рекомендациях и стандартах Минздрава РФ: minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; rasp.ru; nnoi.ru.