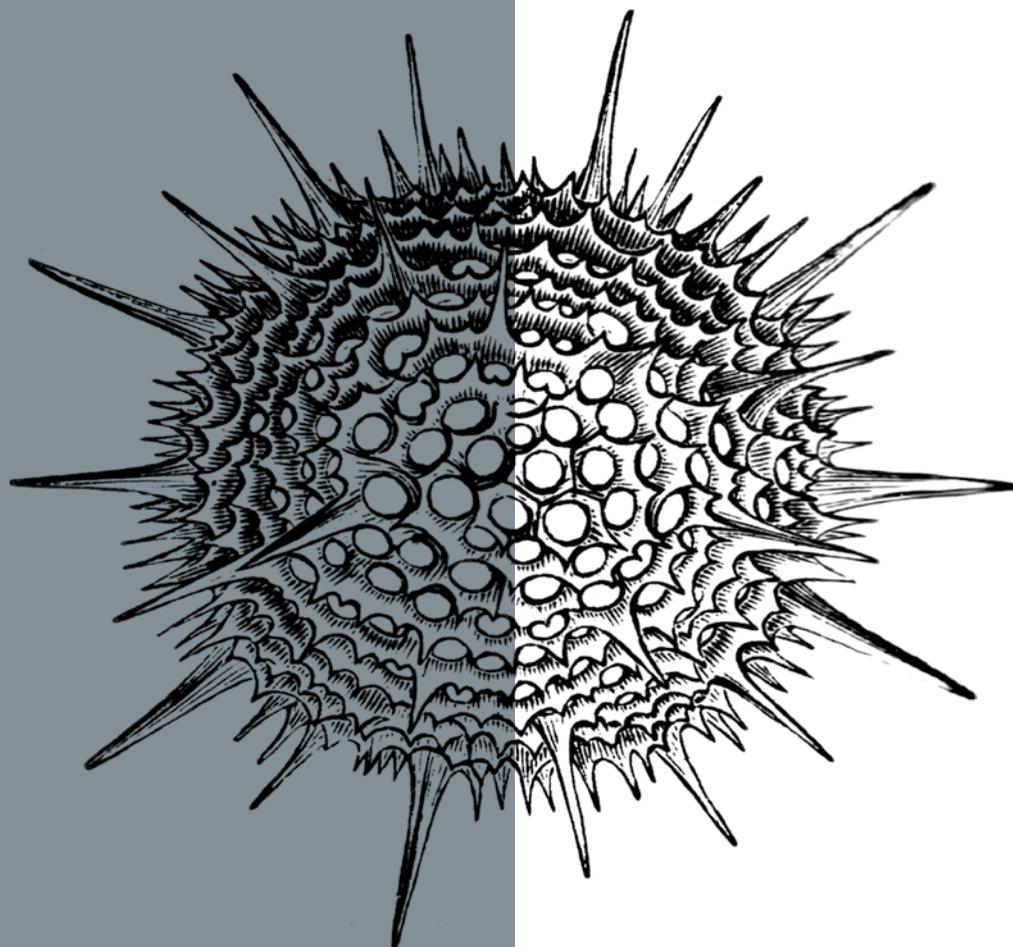


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эпидемиология и инфекции №1, 2018



№

15

Исследование влияния  
иммунного статуса  
на тяжесть кожных  
заболеваний,  
не связанных  
с ВИЧ-инфекцией

4

Регулирование  
механизмов апоптоза  
препаратами  
интерферона  
при вирусных  
инфекциях

12

Терапевтические  
подходы к лечению  
респираторных  
и диарейных заболеваний  
бактериальной  
и вирусной этиологии

30



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Научно-практическая конференция «РЕБЕНОК И ИНФЕКЦИИ»

20 сентября 2018 г.

Москва, ул. Новый Арбат, дом 36, малый конференц-зал

## Организаторы

- кафедра педиатрии РМАНПО
- Московское общество инфекционистов

## Научные руководители проекта

- И.Н. Захарова, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии РМАНПО, главный педиатр Центрального федерального округа и Северо-Западного административного округа Москвы
- А.В. Горелов, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, руководитель клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Регистрация участников, открытие выставочной экспозиции: 09.00–10.00

Начало: 10.00

В конференции примут участие врачи инфекционисты, педиатры, оториноларингологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи) Москвы и Московской области

Участие в конференции для врачей бесплатное

Координатор мероприятия Валентина Лопаткина: (495) 234 07 34 (доб. 220),  
v.lopatkina@medforum-agency.ru

Технический организатор мероприятия



Информационные партнеры



Педиатрия

Эпидемиология и инфекции

Эффективная фармакотерапия. 15/2018.

Эпидемиология и инфекции. № 1

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта «Эпидемиология и инфекции»

В. ЛОПАТКИНА

(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2018. Issue 15.

Epidemiology & Infections. Issue 1

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

V. LOPATKINA

(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

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](http://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](http://www.umedp.ru)

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

## 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)

В.В. БАДОКИН, профессор, д.м.н. (Москва)

М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)

И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)

О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)

В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)

А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)

Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)

В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)

В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)

В.С. КОЗЛОВ, 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)

Vladimir V. BADOKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)

Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)

Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)

Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)

Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)

Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)

Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)

Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Редакционная коллегия

Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
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. СМІРНОВА, 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

Н.М. БЕЛЯЕВА, Н.Н. БРИКО, В.Б. БЕЛОБОРОДОВ,  
Ю.Я. ВЕНГЕРОВ, Г.Х. ВИКУЛОВ,  
А.А. НОВОКШОНОВ, М.С. САВЕНКОВА,  
В.Ф. УЧАЙКИН, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС  
**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА  
**Корректор** Е. САМОЙЛОВА  
**Дизайнер** Н. НИКАШИН  
**Фото съемка** И. ЛУКЬЯНЕНКО

## Editorial Board

Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
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

V.B. BELOBORODOV, N.M. BELYAYEVA, N.N. BRIKO,  
F.S. KHARLAMOVA, A.A. NOVOKSHONOV,  
M.S. SAVENKOVA, V.F. UCHAYKIN, Yu.Ya. VENGEROV,  
G.Kh. VIKULOV

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS  
**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA  
**Corrector** Ye. SAMOYLOVA  
**Art designer** N. NIKASHIN  
**Photography** I. LUKYANENKO

# Содержание

## Клинические исследования

- Е.Ю. ЕВДОКИМОВ, А.В. СУНДУКОВ  
Анализ структуры кожных заболеваний  
и качества жизни ВИЧ-инфицированных 4

## Лекции для врачей

- И.В. МАННАНОВА, Ж.Б. ПОНЕЖЕВА  
Современные принципы терапии хронических гепатитов В и С 8
- В.В. МАЛИНОВСКАЯ, В.С. СУСКОВА,  
Е.Н. ВЫЖЛОВА, А.Н. ШУВАЛОВ, С.И. СУСКОВ  
Механизмы и эффективность регуляции апоптоза  
препаратом ВИФЕРОН® 12

## Обзор

- Х.С. ИБИШЕВ, М.И. КОГАН, Р.Г. МАГОМЕДОВ, П.А. КРАЙНИЙ  
Современный взгляд на патогенетические основы хронического  
рецидивирующего бактериального простатита 22

## Клиническая практика

- М.С. САВЕНКОВА, М.П. САВЕНКОВ, А.А. АФАНАСЬЕВА,  
А.Е. АНДЖЕЛЬ, А.А. ШОКИН  
Лечение пациента с инфекцией внутриклеточной этиологии 26

## Медицинский форум

- Современные подходы к терапии острых респираторных  
и кишечных инфекций у детей 30

# Contents

## Clinical Studies

- Ye.Yu. YEVDOKIMOV, A.V. SUNDUKOV  
Analysis of Skin Diseases Structure and Quality  
of Life of HIV-Infected

## Clinical Lectures

- I.V. MANNANOVA, Zh.B. PONEZHEVA  
Modern Principles of Chronic Hepatitis B and C Therapy
- V.V. MALINOVSKAYA, V.S. SUSKOVA,  
Ye.N. VYZHLOVA, A.N. SHUVALOV, S.I. SUSKOV  
Mechanisms and Efficiency of Apoptosis Regulation  
by Viferon

## Review

- Kh.S. IBISHEV, M.I. KOGAN, R.G. MAGOMEDOV, P.A. KRAINY  
Modern View on the Pathogenetic Foundations  
of the Chronic Recurrent Bacterial Prostatitis

## Clinical Practice

- M.S. SAVENKOVA, M.P. SAVENKOV, A.A. AFANASYEVA,  
A.Ye. ANDZHEL, A.A. SHOKIN  
Treatment of Patients with Intracellular Infection Etiology

## Medical Forum

- Modern Approaches to Acute Respiratory  
and Enteric Infections Therapy in Children



<sup>1</sup> Центральный  
научно-  
исследовательский  
институт  
эпидемиологии  
Роспотребнадзора

# Анализ структуры кожных заболеваний и качества жизни ВИЧ-инфицированных

Е.Ю. Евдокимов<sup>1</sup>, А.В. Сундуков<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Евгений Юрьевич Евдокимов, evdokimovevg@yandex.ru

*Под наблюдением находилось 380 пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Кожные заболевания выявлены у 328 (86,3%) из них. Установлена прямая корреляция между количеством CD4+-лимфоцитов и частотой кожных заболеваний, обусловленных оппортунистическими инфекциями (герпес 1-го и 2-го типов, микозы, ангиоретикулез Капоши и др.). Показано влияние иммунного статуса на тяжесть кожных заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией (себорейный дерматит, псориаз, ксеродермия и др.).*

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, поражение кожи, дерматологический индекс качества жизни, антиретровирусная терапия, иммунный статус

## Введение

Инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), – одна из важнейших медико-социальных проблем современного здравоохранения [1]. Количество ВИЧ-инфицированных как в России, так и в мире увеличивается [2]. Клинические проявления ВИЧ-инфекции на разных стадиях различны. Нередко наблюдаемое при этом поражение кожи и слизистых оболочек может иметь диагностическое и прогностическое значение [3, 4].

К. Вольф и соавт. полагают, что поражение иммунной системы кожи ВИЧ лежит в основе большинства кожных болезней у ВИЧ-инфицированных [5].

Для оценки влияния кожных заболеваний на качество жизни используются специально раз-

работанные дерматологические индексы [6, 7].

Целью исследования стали выявление особенностей течения и частоты встречаемости кожных болезней при ВИЧ-инфекции и оценка влияния антиретровирусной терапии (АРТ) на клинические проявления заболеваний кожи и качество жизни больных.

## Материал и методы

За 2016 и 2017 гг. на базе инфекционной клинической больницы № 2 г. Москвы было обследовано 380 ВИЧ-инфицированных. Патология кожи и слизистых оболочек выявлена у 328 (86,3%) пациентов (187 (57%) мужчин, 141 (43%) женщина). Возраст больных: до 30 лет – 123 (37,5%), от 30 до 40 лет – 139 (42,4%), до 50 лет – 59 (17,9%), старше

50 лет – 7 (2,1%). АРТ получали 176 (53,7%) пациентов.

Проведены исследования:

- ✓ иммуноблотинг и иммуноферментный анализ с набором реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции;
- ✓ определение уровня РНК ВИЧ 1-го типа методом полимеразной цепной реакции на приборе ICYCLER (Австрия) с использованием тест-системы «АмплиСенс HIV-Monitor» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва);
- ✓ выявление количества субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитометрии на приборе FACS Calibur (BectonDiscenson, США).

Кроме того, влияние кожных заболеваний на качество жизни ВИЧ-инфицированных оценивали с помощью ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни). ДИКЖ использовали для сравнения различной дерматологической патологии (не ассоциированной с ВИЧ-инфекцией) на фоне применения (неприменения) АРТ.

Как известно, для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на разные аспекты жизни пациента используется вопросник из десяти пунктов (каждый вопрос – от 0 до 3 баллов). ДИКЖ рассчитывается



суммированием баллов по каждому вопросу. Сумма 0 баллов означает отсутствие влияния на качество жизни больного. По мере приближения показателя к отметке 30 баллов негативное влияние заболевания на качество жизни усиливается. Все дерматологические заболевания подразделяются на две группы:

- 1) ассоциированные с ВИЧ-инфекцией: герпес, кандидоз кожи и слизистых оболочек, контагиозный моллюск, ангиоретикулез Капоши и др.;
- 2) не ассоциированные с ВИЧ-инфекцией: себорейный дерматит, кератодермия, нейродермит, псориаз, экзема, дерматит и др.

Пациенты обеих групп были разделены на подгруппы в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов:

- первая (51 (15,5%) пациентов) > 600 кл/мкл;
- вторая (78 (23,8%)) – 400–600 кл/мкл;
- третья (68 (20,7%)) – 200–400 кл/мкл;
- четвертая (131 (39,9%) больных) < 200 кл/мкл.

При статистическом анализе использовали программу SPSS Statistics 17.0.

### Результаты и их обсуждение

Зависимость распространенности ВИЧ-ассоциированных кожных заболеваний от уровня CD4+ лимфоцитов представлена на рис. 1. Частота встречаемости кожной патологии у ВИЧ-инфицированных статистически значимо увеличивалась по мере снижения содержания CD4+ лимфоцитов и суммарно превышала общее количество больных в подгруппах, что свидетельствовало о наличии нескольких кожных заболеваний у одного ВИЧ-инфицированного. Так, если в первой подгруппе на одного пациента приходилось 0,84 кожного заболевания, то в четвертой подгруппе этот показатель составлял 2,6 ( $p \leq 0,01$ ). При этом в отличие от первой

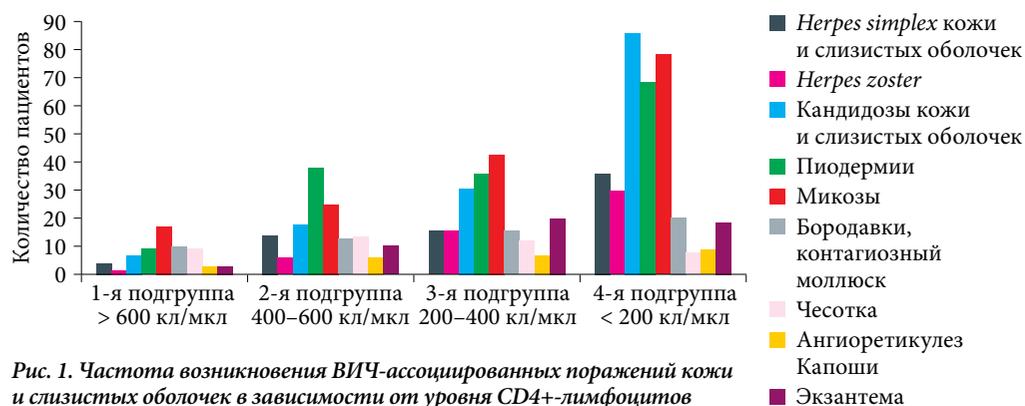


Рис. 1. Частота возникновения ВИЧ-ассоциированных поражений кожи и слизистых оболочек в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов

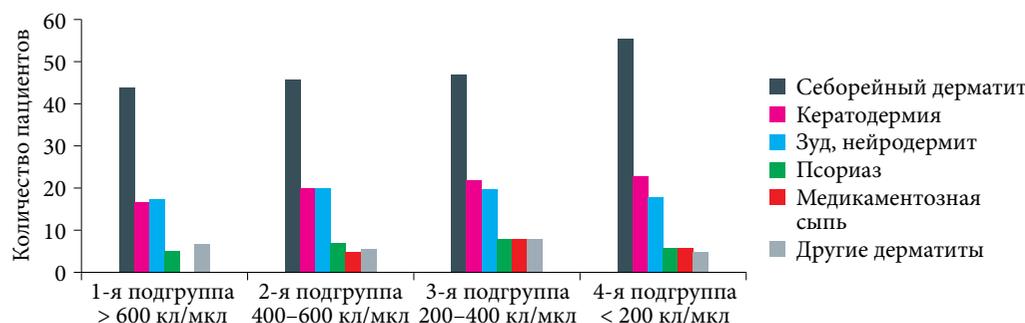


Рис. 2. Распределение ВИЧ-неассоциированной кожной патологии в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов

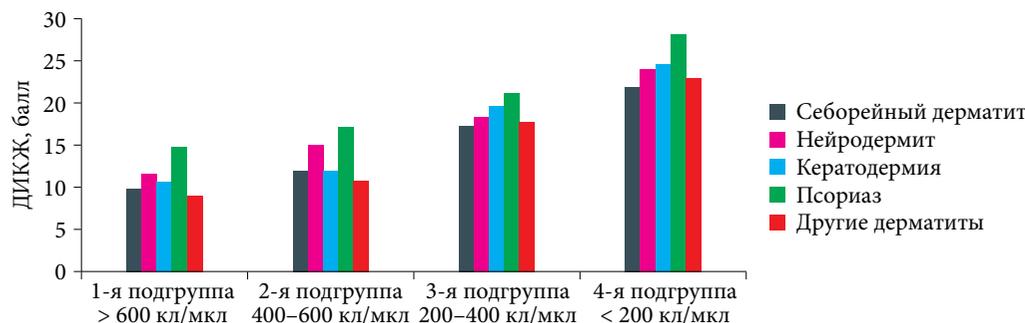


Рис. 3. ДИКЖ у больных с кожной патологией, не ассоциированной с ВИЧ-инфекцией

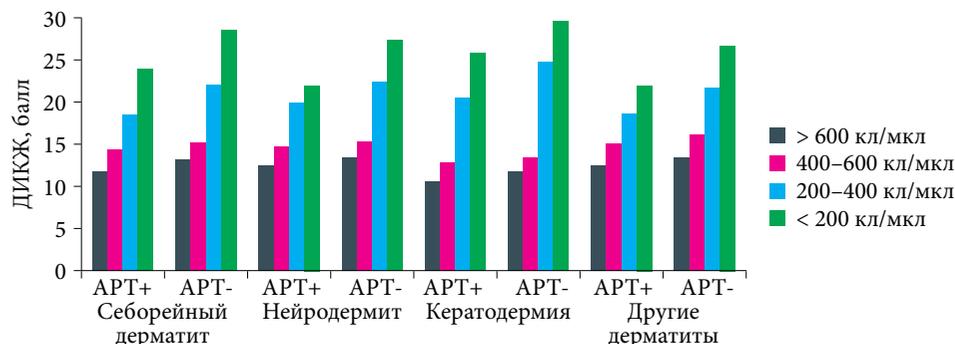


Рис. 4. ДИКЖ у ВИЧ-инфицированных с кожной патологией, не ассоциированной с ВИЧ, в зависимости от ART



подгруппы в четвертой *Herpes simplex*, *Herpes zoster*, контагиозный моллюск и пиодермии регистрировались в несколько раз чаще (в 8,25, 13, 4,9 и 9,3 раза соответственно).

Частота встречаемости ВИЧ-неассоциированной кожной патологии в подгруппах в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов представлена на рис. 2. Анализ кожных заболеваний в подгруппах показал, что не ассоциированная с ВИЧ-инфекцией патология достоверно не различалась в подгруппах и не зависела от количества CD4+ лимфоцитов.

Для сравнения заболеваний кожи различного генеза и их взаимосвязи с уровнем CD4+ лимфоцитов использовали ДИКЖ. Изменения влияния кожной патологии, не ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, на качество жизни больных приведены на рис. 3.

При оценке ДИКЖ в группе ВИЧ-неассоциированной пато-

логии кожи установлена прямая зависимость между уровнем CD4+ лимфоцитов и качеством жизни больных. При этом в случае снижения концентрации CD4+ лимфоцитов усугублялось течение дерматологической патологии, а следовательно, ухудшалось качество жизни больных.

У пациентов оценивали влияние АРТ на течение кожных заболеваний. Пациенты с ВИЧ-неассоциированной кожной патологией были разделены на подгруппы в зависимости от назначения/неназначения АРТ или отсутствия эффекта от проводимой терапии (увеличение вирусной нагрузки в анализах крови) (рис. 4). По мере уменьшения уровня CD4+ лимфоцитов ДИКЖ у больных с ВИЧ-неассоциированной патологией кожи в отсутствие АРТ или эффекта от проводимой терапии несколько увеличился. Таким образом, в группе ВИЧ-неассоциированной патологии

кожи АРТ оказывала выраженный положительный эффект на течение заболевания.

### Выводы

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

1. Поражение кожи отмечается у большинства ВИЧ-инфицированных (86,3%).
2. Частота встречаемости ВИЧ-ассоциированной кожной патологии возрастает при снижении уровня CD4+ лимфоцитов.
3. Распространенность кожной патологии, не ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, не зависит от количества CD4+ лимфоцитов, но при этом тяжесть поражений кожи увеличивается по мере усиления иммунодефицита.
4. АРТ оказывает выраженный положительный эффект на тяжесть течения кожных заболеваний и качество жизни больных. ☺

### Литература

1. Гобена Д.Л., Гузей Т.Н. Заболевания кожи и слизистых оболочек у больных с ВИЧ-инфекцией // Клиническая дерматология и венерология. 2011. № 3. С. 19–22.
2. Соколова Е.В., Покровский В.В., Ладная Н.Н. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 11. С. 10–15.
3. Потекаев Н.С., Потекаев С.Н. Поражения кожи при ВИЧ-инфекции (часть первая) // Клиническая дерматология и венерология. 2005. № 2. С. 85–88.
4. Fernandes M.S., Bhat R.M. Spectrum of mucocutaneous manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients and its correlation with CD4 lymphocyte count // Int. J. STD AIDS. 2015. Vol. 26. № 6. P. 414–419.
5. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М.: Издательство Панфилова, 2012.
6. Forrestel A.K., Kovarik C.L., Mosam A. et al. Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis – a case series // Int. J. STD AIDS. 2016. Vol. 27. № 14. P. 1342–1345.
7. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова, 2014.

### Analysis of Skin Diseases Structure and Quality of Life of HIV-Infected

Ye.Yu. Yevdokimov<sup>1</sup>, A.V. Sundukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Russian Agency for Health and Consumer Rights

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Yevgeny Yuryevich Yevdokimov, evdokimovevg@yandex.ru

380 patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) were under monitoring. Skin diseases were detected in 328 (86.3%) of them. Observed direct correlation between the number of CD4+ lymphocytes and the frequency of skin diseases caused by opportunistic infections (herpes of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> type, fungal infections, angioedema Kaposi, etc.). Shown the influence of immune status on the severity of skin diseases not related to HIV infection (seborrheic dermatitis, psoriasis, xeroderma, etc.).

**Key words:** HIV infection, skin damage, dermatological index of quality of life, antiretroviral therapy, immune status



23-24 НОЯБРЯ 2018  
МОСКВА

# IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,  
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6  
Тел. (495) 518-31-09, [www.adair.ru](http://www.adair.ru)

Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
  - детских дерматологов,
  - детских пульмонологов,
  - детских оториноларингологов,
  - всех специалистов,  
работающих в смежных областях,
- принять участие в работе IV Всероссийского съезда

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ  
[WWW.ADAIR.RU](http://WWW.ADAIR.RU)

Реклама



# Современные принципы терапии хронических гепатитов В и С

И.В. Маннанова, Ж.Б. Понежева

Адрес для переписки: Жанна Бетовна Понежева, doktorim@mail.ru

*Хронические вирусные гепатиты в силу неуклонного прогрессирующего течения с последующим развитием фиброза и цирроза печени представляют актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему. Между тем благодаря фундаментальным успехам в молекулярной биологии и генной инженерии, а также разработкам рекомбинантной технологии и схем противовирусной терапии в изучении и лечении хронических вирусных гепатитов наметился прогресс.*

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, рекомбинантный интерферон, противовирусная терапия, фиброз печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома

Заболеемость и смертность от хронических диффузных заболеваний печени постоянно увеличиваются. В мире среди всех причин смерти цирроз печени занимает девятое место (шестое место среди лиц трудоспособного возраста) – от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. В России этот показатель значительно выше – 60,5 случая на 100 000 населения [1, 2]. Высоким остается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (в 30 раз чаще) у пациентов с фиброзом печени [3]. Оценка степени фиброзных изменений печени при ее поражении – очень важный диагностический этап, поскольку позволяет прогнозировать течение хронического заболевания, проводить отбор пациентов для специфической (противофиброзной) терапии и контролировать эффективность лечения [4]. На протяжении многих лет стандартом диагностики фиброза и цирроза печени у больных хроническими гепатитами различной этиологии остается биопсия печени [5]. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени, широко применяе-

мые в настоящее время, подразделяют на три группы:

- 1) прямые (определение биомаркеров фиброза в сыворотке крови больных), в частности визуальные (эластография печени);
- 2) непрямые (с использованием расчетных индексов определения стадий фиброза печени на основании стандартных гематологических и биохимических параметров крови);
- 3) комбинированные (сочетание прямых и непрямых методов).

Согласно данным литературы, высокоинформативными признаны индексы FIB-4, Fibroindex, Fibro Test, Hepascore, Zeng [6, 7].

Фиброгенез – универсальный процесс прогрессирования хронических заболеваний печени, не зависящий от этиологических факторов, связанный с заменой паренхиматозных клеток соединительной тканью с избыточным накоплением продуктов внеклеточного матрикса и тканевых коллагенов. Накопление фибриллообразующих коллагенов в пространстве Диссе приводит к «капилляризации» и нарушению

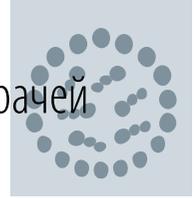
архитектоники печени, что препятствует нормальному обмену веществ между кровью синусоидов и гепатоцитами [8–10].

Долгое время фиброз печени считался необратимым патологическим состоянием. Ключевое значение при антифибротической терапии имеет устранение причины повреждения печени. Имеются данные об обратном развитии фиброза после эффективной терапии гемохроматоза и болезни Вильсона – Коновалова, при аутоиммунном гепатите на фоне иммуносупрессивной терапии, вторичном билиарном циррозе печени после хирургической декомпрессии желчевыводящих путей, неалкогольном стеатогепатите при уменьшении массы тела, алкогольном гепатите при абстиненции. Таким образом, фиброз печени на ранних стадиях развития – процесс обратимый [11, 12].

В настоящее время в отношении хронических диффузных заболеваний печени предусмотрено комплексное разнонаправленное лечение. Выделяют два основных направления – этиотропную терапию, предполагающую подавление патологического возбудителя при поражении печени вирусной этиологии, и патогенетическую, корректирующую универсальные звенья фиброгенеза печени. В большинстве случаев препараты для устранения этиологического фактора гепатитов являются и антифибротическими средствами.

Фиброз печени на фоне вирусных гепатитов – процесс динамичный, причем как в сторону прогресса, так и регресса, что подтверждает клиническая практика противовирусной терапии.

В ходе многочисленных исследований выявлена корреляция между



репликативной активностью вируса хронического гепатита В (ХГВ) и риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В [13]. По данным метаанализа исследований эффективности противовирусной терапии ХГВ, снижение вирусемии сопровождается регрессом фиброза печени только при подавлении репликативной активности вируса. У пациентов с элиминацией HBeAg (маркер вирусного гепатита В, указывающий на активное размножение вируса в организме) достоверно уменьшается выраженность цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и увеличивается выживаемость по сравнению с контрольной группой.

Стойкое подавление репликативной активности вируса при лечении ламивудином также сопровождается значительным улучшением прогноза. В многоцентровом исследовании у больных ХГВ HBeAg с выраженным фиброзом печени на фоне лечения ламивудином снижался риск осложнений ( $p = 0,047$ ) [14]. Зафиксированы значимое уменьшение выраженности фиброза (по данным эластометрии) и улучшение гистологической картины у 95% больных циррозом печени.

Сходные результаты получены и при изучении других аналогов нуклеозидов. При лечении адефовиром в течение четырех-пяти лет выраженность фиброза печени снизилась у 70% больных HBeAg-негативным ХГВ [13]. В сравнительном исследовании у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени, получавших телбивудин в течение года, индекс фиброза снижался в 68 и 56% случаев при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ соответственно.

При лечении энтекавиром достижение авиремии также ассоциировалось с улучшением гистологической картины печени у больных HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным ХГВ, в том числе с ламивудин-резистентными штаммами вируса. В 35–60% случаев уменьшалась выраженность фиброза печени (по данным эластометрии) [13].

#### Препараты прямого противовирусного действия

Ингибиторы протеазы NS3	NS5A-ингибиторы	Ингибиторы полимеразы NS5B	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
<i>Первое поколение</i>			
Боцепревивр	Даклатасвир	Софосбувир	Делеобувир
Телапревир	(BMS-790052)	Vx-135	Дасабувир
Симепревир	Ледипасвир	(ALS-2200)	(ABT-333)
Фалдапревир	(GS-5885)	IDX20963	GS-9669
Асунапревир	Омбитасвир	ACH-3422	BVS-791325
Паритапревир	(ABT-267)		NMC647055
(ABT-450)	GSK-23336805		ABT-072
Данопревир	Саматасвир		Сетробувир
(RG7227)	PPI-668		
Совапревир	ACH-2928		
(ACH-1625)			
<i>Второе поколение</i>			
Гразопревир	GS-5816	–	–
(МК-5172)	ACH-3102		
ACH-2684	Элбасвир (МК-8742)		
	IDX719		
	МК-8408		

Помимо вирус-индуцированного иммуноопосредованного воспаления и некроза ткани печени рассматривают прямое профиброгенное действие вируса гепатита С (Hepatitis C Virus, HCV) при хроническом гепатите С (ХГС). Геном HCV состоит из нескольких участков, которые кодируют различные структурные и неструктурные белки вируса. Белки HCV влияют на внутриклеточные процессы, в том числе активируют различные профиброгенные факторы. Доказано, что эффективная противовирусная терапия уменьшает выраженность фиброза печени у больных ХГС. Стойкий вирусологический ответ ассоциируется с улучшением выживаемости, уменьшением риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

До недавнего времени золотым стандартом терапии ХГС оставалось сочетание пегилированного интерферона и рибавирина [15]. Эффективность подобной терапии, по данным разных авторов, не превышает 46–51% у больных с 1-м генотипом вируса и 80% у больных с не 1-м генотипом вируса [16]. По данным метаанализа клинических исследований эффективности интерферона/пегинтерферона альфа-2а и рибавирина у 1013 больных ХГС, индекс фиброза отсутствовал в 63,6%. Значительное уменьшение фиброза печени заре-

гистрировано у 33,8% из 198 пациентов с компенсированным циррозом печени (от F4 до F3/F2 в 24,2% случаев до F1 – в 9,6% случаев) [17]. Результаты лечения больных циррозом печени представляют особый интерес, поскольку позволяют обсуждать его возможную обратимость.

Последние годы на смену стандартной противовирусной терапии пришли более эффективные схемы тройной терапии с применением ингибиторов протеаз, а также безинтерфероновые схемы. Эти схемы включают моно- или комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), характеризующиеся высокой безопасностью и возможностью использования у пациентов с противопоказаниями к применению интерферонов. ПППД нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами [18]. За основу их классификации взяты белки-мишени, с которыми непосредственно взаимодействуют препараты. Исследуемые и одобренные препараты с прямым противовирусным действием представлены в таблице. Боцепревивр и теллапревир, продемонстрировавшие эффективность только в отношении 1-го генотипа вируса, характеризуются низким барьером резистентности и высокой частотой развития нежелатель-

инфекции



ных явлений. Симепревив активен в отношении 1-го, 2-го и 4-го генотипов, имеет хороший профиль безопасности, но обладает низким барьером резистентности [19]. NS5A-ингибиторы первого поколения с достаточно высокой эффективностью имеют низкий барьер

резистентности. Даклатасвир – препарат с высокой противовирусной активностью против всех генотипов вируса [20]. Гразопревив активен в отношении всех типов вируса, имеет более высокий барьер резистентности по сравнению с препаратами первого поколения.

Софосбувир характеризуется мощной противовирусной активностью в отношении всех генотипов, а также высоким барьером резистентности, незначительным числом описанных нежелательных явлений и низким спектром лекарственного взаимодействия [21]. ☺

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Актуальные вопросы современной гепатологии. Москва – Ярославль, 2014.
3. Naveau S, Gaudé G., Asnacios A. et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. № 1. P. 97–105.
4. Исаков В.А. Как определить выраженность фиброза печени и зачем? // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. 2008. Т. 1. № 2. С. 72–75.
5. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002. № 1. С. 9–16.
6. Глазкова Е.Я. Особенности иммунологического подхода к неинвазивной диагностике фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015.
7. Lutz H.H., Gassler N., Tischendorf F.W. et al. Doppler ultrasound of hepatic blood flow for noninvasive evaluation of liver fibrosis compared with liver biopsy and transient elastography // *Dig. Dis. Sci*. 2012. Vol. 57. № 8. P. 2222–2230.
8. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009. № 2. С. 3–10.
9. Parsons C.J., Takashima M., Rippe R.A. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. Vol. 22. Suppl. 1. P. S79–84.
10. Курышева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее // *РМЖ*. 2010. Т. 18. № 28. С. 1713–1716.
11. Северов М.В. Обратимость фиброза и цирроза печени при HCV-инфекции // *Гепатологический форум*. 2008. № 1. С. 2–6.
12. Rockett D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005. Vol. 3. № 2. P. 95–107.
13. Абдурахманов Д.Т., Северов М.В. Возможен ли регресс фиброза печени при хроническом вирусном гепатите? // *Клиническая фармакология и терапия*. 2011. Т. 20. № 1. С. 21–25.
14. Lai C.L., Showal D., Lok A.S. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 354. № 10. P. 1011–1020.
15. Сагалова О.И. Безинтерфероновая противовирусная терапия хронического гепатита С // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. № 2. С. 41–51.
16. Флоряну А.И. Клинико-иммунологические аспекты и эффективность противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
17. Cammà C., Di Bona D., Schepis F. et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. № 2. P. 333–342.
18. George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. № 3. P. 729–738.
19. Pawlotsky J.M. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development // *Semin. Liver Dis*. 2014. Vol. 34. № 1. P. 22–29.
20. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential // *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2014. Vol. 7. № 3. P. 131–140.
21. Pawlotsky J.M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C // *J. Hepatol*. 2013. Vol. 59. № 2. P. 375–382.

### Modern Principles of Chronic Hepatitis B and C Therapy

I.V. Mannanova, Zh.B. Ponezheva

Central Research Institute of Epidemiology of Russian Agency for Health and Consumer Rights

Contact person: Zhanna Betovna Ponezheva, doktorim@mail.ru

*Chronic viral hepatitis because of the steady progressive course with the subsequent development of fibrosis and cirrhosis represent an actual medical and socio-economic problem. Meanwhile, thanks to fundamental achievements in molecular biology and genetic engineering, as well as developments in recombinant technology and antiviral therapy regimens, the progress has been made in the study and treatment of chronic viral hepatitis.*

**Key words:** chronic viral hepatitis, recombinant interferon, antiviral therapy, liver fibrosis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

# XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва

 **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро «Мякинино», 65-й км МКАД

Зарегистрироваться на сайте [www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

## Оргкомитет

117420, Москва, а/я 1  
Тел. +7 (495) 518-26-70  
Электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

## Конгресс-оператор



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
Тел. +7 (495) 722-64-20  
Электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



<sup>1</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи

<sup>2</sup> Медицинский центр «Диагностика» (Москва)

<sup>3</sup> Группа компаний «СМ-Клиника» (Москва)

# Механизмы и эффективность регуляции апоптоза препаратом ВИФЕРОН®

В.В. Малиновская<sup>1</sup>, В.С. Сускова<sup>2</sup>, Е.Н. Выжлова<sup>1</sup>, А.Н. Шувалов<sup>1</sup>, С.И. Сусков<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Валентина Васильевна Малиновская, eym@viferon.su

Конец XX в. ознаменовался достижениями в биологии и медицине, в том числе теоретической иммунологии, что позволило по-новому взглянуть на этиопатогенез ряда заболеваний. Речь, в частности, идет об изменениях, касающихся представлений о врожденном иммунитете, открытии системы интерферона, идентификации иммунорегуляторных клеток и субпопуляций лимфоцитов, синтезирующих оппозитно действующие цитокины, а также их роли в аутоиммунной патологии.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет, иммунорегуляторные клетки, апоптоз, интерферон, Виферон

Последние годы представление о механизмах программируемой гибели клеток кардинально изменилось, что позволило выделить в самостоятельные формы апоптоз, некроз, аутофагию, митотическую катастрофу, клеточное старение и фагоцитоз, опосредованный презентацией на мембране «сигналов гибели» [1]. Особую значимость приобретает феномен апоптоза, открытый сравнительно недавно [2]. Установлено, что генетическая программа в клетках организма, обеспечивающая их жизненный цикл, при определенных физиологических или патологических условиях, в том числе вирусных инфекциях, запускает процесс апоптоза (программируемая гибель клеток) [3, 4].

Вирусы внутри зараженной клетки способны нарушать передачу сигналов рецепторами цитокинов и снижать апоптотическую активность, что требует поиска способов регуляции и коррекции апоптоза. Оценка апоптоза при клинико-иммунологическом обследовании пациентов с различными заболеваниями важна для обоснования методов коррекции апоптоза, в том числе с использованием интерфероновых препаратов.

## Апоптоз – программируемая гибель клетки

Нормальное развитие организма и функционирование иммунной системы поддерживаются балансом гомеостаза (соотношение между образующимися и от-

мирающими клетками). Апоптоз – необходимый инструмент морфогенеза и обеспечения нормального функционирования многоклеточных механизмов [5, 6]. Этот процесс регулируется программируемой (физиологической) гибелью клеток. В процессе апоптоза клеточные популяции очищаются от отработанных, нежелательных или поврежденных клеток.

Первоочередными морфологическими признаками этого утонченного процесса служат конденсация хроматина и сжатие клетки. Далее клеточная мембрана формирует небольшие пузырьки, и клетка начинает выталкивать свое содержимое внутрь везикул. В некоторые из них попадают части фрагментированного и конденсированного (пикнотического) ядра, что приводит к образованию апоптотических везикул, поглощаемых и разрушаемых макрофагами. Воспалительная реакция отсутствует, поскольку цитоплазматические ферменты и токсические метаболиты остаются окруженными мембраной клетки (рис. 1) [3].

Таким образом, структурная целостность биологических мембран предупреждает выход содержимого цитоплазмы, в том

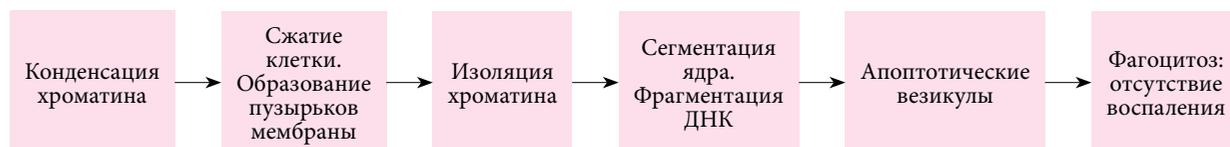


Рис. 1. Морфологическая характеристика апоптоза

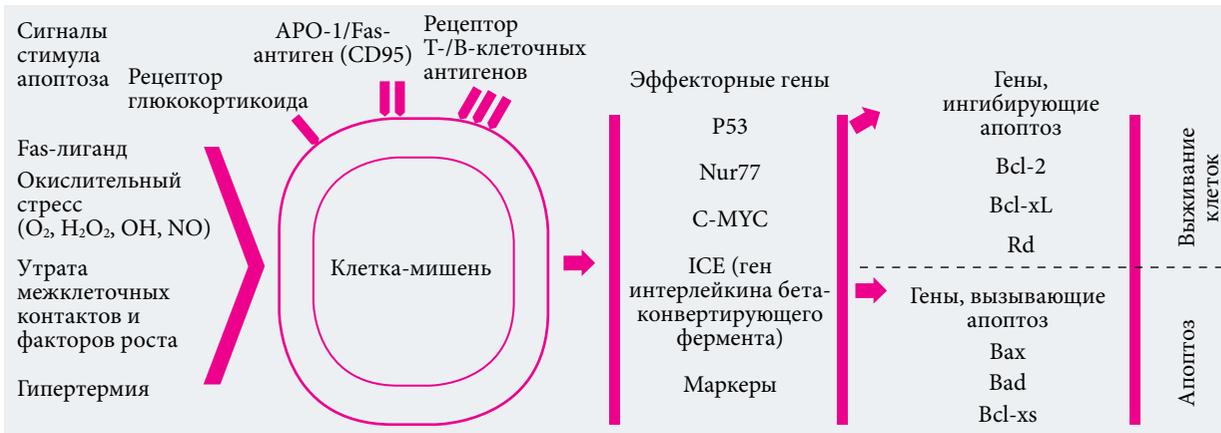


Рис. 2. Регуляция апоптоза

числе лизосомальных ферментов, во внеклеточную среду, что позволяет избежать структурных и функциональных дефектов ткани и воспаления при апоптозе.

Апоптоз – генетически регулируемый процесс, для которого необходимы запас энергии и синтез определенных белков. Фрагментация клеток при апоптозе может стимулироваться набором сигналов, в том числе физиологическими стимулами (например, связывание антигена).

В качестве регуляторных сигналов рассматривают нарушение межклеточных контактов, удаление ростовых факторов, гипертермию или действие гранзимов. Общим внутриклеточным медиатором апоптоза может быть окислительный стресс ( $O_2$ ,  $H_2O_2$ , NO, OH-радикалы), вызывающий активацию нуклеаз, расщепляющих ДНК на фрагменты (рис. 2).

### Структуры, участвующие во включении механизма апоптоза

Знания об апоптозе позволили сформулировать понятия позитивной и негативной активации клеток иммунной системы [7], необходимые для оценки их функционального состояния.

Позитивной считается классическая активация лимфоцитов под влиянием специфических или неспецифических стимулов, способствующая реализации клеткой ее эффекторных функций (цитотоксичность, синтез иммуноглобулинов и цитокинов).

Позитивная активация сопровождается повышением уровня экспрессии на Т- и В-лимфоцитах ряда активационных маркеров: CD25, CD40L, HLADR и др.

При негативной активации на лимфоцитах появляются активационный маркер CD95 (Fas/APO-1) и его лиганд FasL. Fas/APO-1 способен запускать процесс апоптоза после взаимодействия с лигандом FasL. Вследствие нарушения экспрессии Fas-рецепторов и других звеньев апоптоза развивается аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, проявляющийся рядом заболеваний, характеризующихся доброкачественной лимфопролиферацией, гипериммуноглобулинемией и аутоиммунными расстройствами.

Одним из мембранных клеточных рецепторов, ответственных за контролируемый тканевой гомеостаз и иммунный ответ, является Fas-рецептор (CD95/APO-1) – белок с молекулярной массой 45 kD. Его функция связана со скоростью созревания и восстановления пула клеток. Кроме Fas-рецептора на поверхности многих гемопоэтических клеток присутствует еще один мембранный белок Fas-лиганд (FasL). Fas-лиганд имеет растворимую форму в виде белка с молекулярной массой  $1,7 \times 10^4$  D. Поверхностные молекулы типа

CD95 (APO-1 или Fas-антиген) – важные медиаторы апоптоза. Молекула CD95 принадлежит к рецепторным белкам семейства TNF (tumor necrosis factor – фактор некроза опухоли (ФНО))/NGF (nerve growth factor – фактор роста нервов). При активации APO-1/Fas-лигандами клетка с рецептором CD95 (APO-1/Fas-антиген) посылает сигнал апоптоза в ряд клеток, имеющих этот рецептор [3, 8].

Существуют специализированные рецепторы апоптоза, которые относятся к семейству TNF. Их общее обозначение DR (death receptors) (DR1-TNF, DR2 – Fas-рецептор, CD95, DR3, DR3 – DR6). Лигандами для TNFR1 служат TNF и лимфотоксин альфа, для Fas-рецептора – мембранная молекула Fas-лиганд (FasL, CD178), для DR3 – DR3L.

Известно два основных рецептора, принимающих сигналы к развитию апоптоза, – Fas (CD95) и рецептор для TNF типа 1 (p55) TNFR1. Они имеют в цитоплазме «домен гибели», передающий внутрь клетки сигнал гибели (эффекторный ген ICE). Генерация внутриклеточных сигналов апоптоза прежде всего связана с белком p53, который экспрессируется при наличии поломок хромосом, разрывов ДНК и других генетических нарушений при разных сигналах, особенно ионизирующей радиации. Оставаясь в сморщенном виде, клетка

инфекции



утрачивает часть генетического (ядерного) материала при апоптозе [4].

Апоптоз сопровождается также активацией ряда генов. Одним из наиболее значимых является интерлейкин (ИЛ) бета-1-конвертирующий фермент (ICE). Для начальной фазы апоптоза также характерно повышение уровня экспрессии эффекторных генов p53, Nur77, c-MYC-белков. В процессе апоптоза помимо генов, вызывающих его (Bax, Bad, Bcl-xs), экспрессируются гены, ингибирующие апоптоз (Bcl-2 кодирует белок, предотвращающий апоптоз). Как следствие – кодирование

процесса апоптоза и выживание клеток. Это особенно важно при патогенезе вирусных инфекций. Гены, вызывающие запуск апоптоза, приводят к его развитию (рис. 2).

### Пути запуска апоптоза

Существует два механизма запуска гибели клетки – внутренний (митохондриальный) и рецепторный.

Митохондриальный апоптоз развивается при дефиците факторов, обеспечивающих выживаемость клеток (цитокинов и контактных сигналов от соседних клеток), а также под действием цитоток-

сических агентов (облучение, стероидные гормоны, цитостатики). В результате изменяется баланс митохондриальных факторов семейства Bcl-2 (проапоптотический и противапоптотический). Через сформированные в мембране митохондрии в цитозоль выходит цитохром С, где он активизирует каспазу 9 путем связывания Araf-1 с АТФ/дАТФ и прокаспазой 9. После этого дальнейший процесс апоптоза сопровождается образованием новых каспаз и разрушением клетки (рис. 3). В процесс вовлекаются инициаторные каспазы, мишенью которых служат исполнительные каспазы.

Рецепторный путь гибели клеток включается при связывании лигандов с мембранным рецептором клетки.

При связывании Fas-рецептора с Fas-лигандом включается механизм апоптоза. При этом мембраносвязываемый FasL включает сигнал апоптоза при прямом контакте клетки с клеткой, тогда как растворимая форма FasL ответственна за уничтожение клеток по типу аутокринной гибели или паракринной смерти близлежащей клетки.

Митохондриальный и рецепторный пути апоптоза активируют инициаторные каспазы. Следующий этап развития апоптоза является общим для двух указанных вариантов. Инициаторные каспазы активируют исполнительные каспазы 3, 6, 7, главной из которых является каспаза 3 [5, 9]. Мишенями исполнительных каспаз служат многочисленные белки, значительная часть которых локализуется в ядре. Расщепление молекул-мишеней определяет весь спектр проявлений апоптоза. Одна из главных мишеней каспазы 3 – эндонуклеаза CAD осуществляет дегенерацию ДНК, воздействуя на доступные участки молекулы, расположенные между нуклеосомами. Расщепление других мишеней каспаз обуславливают нарушения клеточного цикла, адгезии, клеточной морфологии и др.

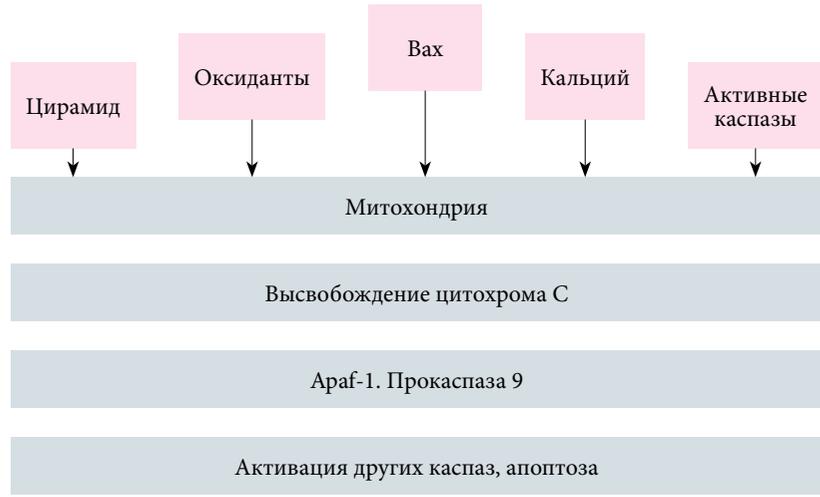


Рис. 3. Активация каспаз митохондриями

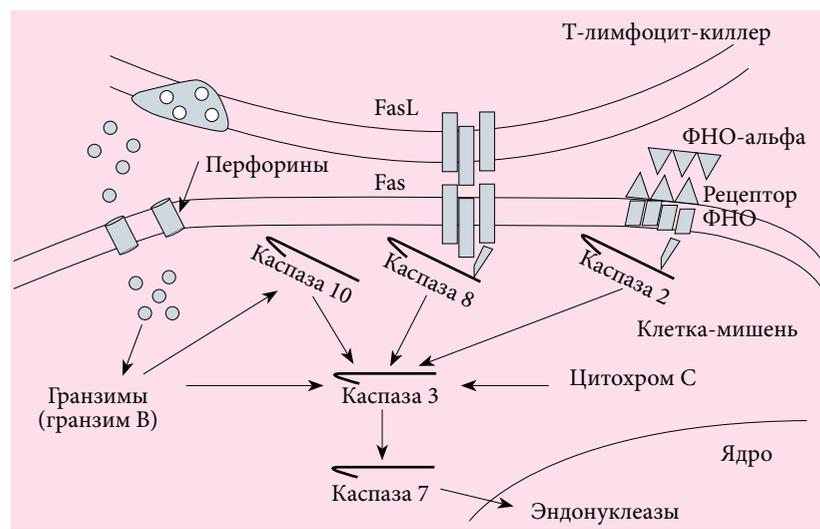


Рис. 4. Механизмы апоптоза при цитотоксическом действии клеток-киллеров



Особого внимания заслуживают механизмы апоптоза при цитотоксическом воздействии клеток-киллеров (рис. 4). Специфические Т-лимфоциты-киллеры (CD8+Т-лимфоциты) осуществляют свои киллерные функции по-разному в зависимости от наличия:

- ✓ на клетке-мишени рецепторов апоптоза, не требующих секреции литических ферментов клетками-киллерами (несекреторный лизис);
- ✓ секреторного лизиса, приводящего к запуску апоптоза под влиянием литических ферментов, вырабатываемых клетками-киллерами.

Кроме того, гибель клеток-мишеней, покрытых антителами, происходит при активации антителозависимой клеточной цитотоксичности за счет связывания антител с Fc-рецептором на клетках-киллерах (CD16) и выделения протеолитических ферментов.

Гранзимы, в частности гранзим В, активируют каспазу 10. Взаимодействие Fas и FasL активирует каспазу 8, взаимодействие ФНО-альфа и рецептора ФНО-альфа – каспазу 2. Все они способны активировать основную каспазу 3, которую также активирует цитохром С. Активация каспазой 3 каспазы 7, которая активирует ядерные эндонуклеазы, завершается гибелью клетки (первый путь апоптоза). Кроме того, гранзим В способен напрямую активировать каспазу 3 и каспазу 7 (второй путь апоптоза).

Начало индукции апоптоза связано с внедрением в клетку-мишень специфического [10] белка киллерных клеток – перфорины, формирующего в мембранах поры, через которые растворимые гранзимы – сериновые протеазы клеток-киллеров попадают в клетки-мишени. Здесь они активируют целую серию цистеиновых протеаз-каспаз, включающих механизм апоптоза, который завершается активацией эндонуклеаз и фрагментацией ядра. Данный механизм разрушения клеток под влиянием Т-лимфоцитов-килле-

ров считается классическим при развитии реакции отторжения аллогенных трансплантатов аутоиммунной патологии, разрушении вирусинфицированных и опухолевых клеток [11].

Одновременно со специфическим механизмом киллинга Т-киллер включает и неспецифический за счет связывания свободного Fas-лиганда с Fas-рецептором клетка-мишени, что также приводит к активации цистеиновых протеаз и включению механизма апоптоза.

Апоптотические клетки и их фрагменты быстро элиминируются путем фагоцитоза, чему способствуют нарушение асимметричности мембраны и фосфатидилсерин – фермент, который в норме находится на внутренней поверхности мембраны, а при апоптозе оказывается на ее поверхности. Он распознается молекулой CD14МФ и способствует фагоцитозу клетки, на которой экспрессируется. На поверхности апоптотической клетки появляется тромбоспондин, распознаваемый молекулами адгезии – интегрином альфа-V и бета-3, CD36, через их сигналы он передается внутрь фагоцитирующей клетки и активирует ее метаболизм [9, 12].

### **Значение апоптоза для обеспечения нормального функционирования организма**

Роль апоптоза в жизнедеятельности организма велика и сопоставима с ролью процессов пролиферации и дифференцировки клеток [12], особенно в период онтогенеза при одновременной массовой гибели клеток. У взрослых апоптоз играет ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза, при значительном обороте клеток, межклеточном взаимодействии и селекции клеток, прежде всего при гемопоэзе, воспалении и иммунном ответе.

При дефиците факторов выживания (Т- и В-лимфоциты, ИЛ-17, НК-клетки, ИЛ-15) избыточные клетки удаляются

с помощью механизма апоптоза. Для предотвращения апоптоза достаточно индукции или поддержания уровня экспрессии антиапоптотических факторов (Bcl-2, Bcl-x1). Апоптозу подвергаются лимфоциты с нарушением перестройки антиген-распознающих рецепторов и сорцепторов, при дифференцировке субпопуляции Т-клеток [12]. При иммунопатологии и положительной селекции Т-лимфоцитов поддерживаются те клоны Т-лимфоцитов, которые распознают пептиды в составе аутологичных молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Поддержка состоит в индукции экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2. В отсутствие сигналов распознавания ГКГ-клетка подвергается апоптозу [13].

На этапе отрицательной селекции элиминируются клетки, распознающие аутологические пептиды в составе аутологичных молекул ГКГ с высоким сродством. В этом случае, а также при селекции В-лимфоцитов через антиген-распознающий рецептор (TCR в Т-клетках и BCR в В-клетках) в клетки поступает сигнал, приводящий к включению апоптоза для предотвращения развития аутоиммунного процесса [5].

Апоптозу принадлежит важная роль в завершении иммунного ответа. Это проявляется в раннем развитии эффекторных клеток в соответствии с генетической программой (7–10 суток).

Апоптоз также является инструментом чрезвычайной стимуляции клеток при воздействии антигена или ИЛ-2 на предварительно стимулированные клетки. Вместо дополнительной активации включается их апоптоз.

Апоптоз лежит в основе контактного цитолиза клеток-мишеней, обусловленных действием НК-клеток или цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом индукция цитолиза может быть вызвана как инъекцией в клетку-мишень гранзима В, так и воздействием на рецепторы апоптоза.

инфекции



Таким образом, роль апоптоза в иммунной системе состоит в контроле численности клеток клонального состава популяции лимфоцитов, а также в повышении сродства В-лимфоцитов и антител к антигену, ограничении продолжительности иммунного ответа.

### Клиническая значимость тестов на апоптоз

Апоптоз и некроз клеток определяют при подготовке суспензии клеток для инъекций (стволовые клетки и клетки, используемые для адаптивной цитотерапии).

Оценка различных типов гибели клеток используется при тестировании лекарственных препаратов, в частности цитостатиков в онкологии.

Апоптоз лимфоидных клеток изучают при анализе механизмов иммунодефицитных состояний с оценкой выраженности индукции апоптоза при активации лимфоцитов.

### Спектр биологических свойств интерферона 1-го типа

Противовирусная защита организма интерфероном (ИФН) альфа-2 осуществляется за счет синтеза интерфероновых белков самим организмом в ответ на инфекцию, что обеспечивает перспективность и физиологическую значимость ИФН [14]. Доказано наличие его противовирусного действия, а именно:

- ✓ универсальность – действие на все типы вирусов в силу биологической активности;
- ✓ дистанционная внутриклеточная противовирусная активность (подавление репродукции вирусов на стадии транскрипции через активацию ферментов вместо непосредственного действия на геном вируса);
- ✓ выраженное последствие (обработанные интерфероном клетки подавляют размножение вирусов еще 24–48 часов).

ИФН-альфа, продуцируемый дендритными клетками (ДК), макрофагами и лейкоцитами, обладает выраженной противовирусной

активностью. В физиологических условиях отсутствует спонтанная выработка ИФН-альфа, но сохраняется выработка его лейкоцитами при инфекциях. Клетки без внедрения вируса нечувствительны и ИФН-альфа не вырабатывают.

Первичная выработка ИФН начинается сразу после проникновения вируса в клетку через входные ворота (носоглотка, глаза, кожа). Развитие инфекции зависит от эффективности противовирусного местного иммунитета. Образованный этими клетками ИФН-альфа не обеспечивает резистентности самих клеток-продукторов, их определенное количество погибает. Одновременно окружающие клетки под влиянием ИФН приобретают резистентность к вирусам уже через 15 минут после проникновения возбудителя.

Защитное действие ИФН-альфа, выработанного инфицированной клеткой (ДК, лейкоциты), или рекомбинантного ИФН-альфа (ВИФЕРОН®) после поступления в кровь начинается со связывания со специфическими рецепторами поверхностной клеточной мембраны неповрежденных клеток, по структуре сходных с иммуноглобулином. Количество интерфероновых рецепторов на разных клетках различно, что обуславливает неодинаковую чувствительность ИФН-альфа к тканям. Сами рецепторы для ИФН-альфа отличаются друг от друга, поскольку гены, детерминирующие их синтез, локализованы в разных хромосомах: ИФН-гамма – в 18-й хромосоме, ИФН-альфа/бета – в 21-й хромосоме.

После связывания фероновыми рецепторами на внешней поверхности мембраны ИФН-альфа погружается внутрь клетки-мишени, и эта связь разрывается. Рецептор вновь возвращается на поверхность клетки, а ИФН-альфа внутри клетки через цепь сигнальных механизмов активирует транскрипцию генов, кодирующих выработку ферментов, приводящих

к дегенерации чужеродной генетической информации (вирусной, геномной и матричной ДНК). Противовирусное действие ИФН-альфа обеспечивается блоком репликации вирусов на расстоянии через ферменты.

К основным функциям ИФН-альфа относятся подавление репликации вирусов за счет экспрессии противовирусных белков (Mx, GAS, PKR и др.), повышение экспрессии молекул ГКГ первого класса, усиление функции антигенпредставляющих клеток, усиление активности естественных киллеров и индукции Th1-ответа, а также индукция апоптоза.

Вирусы служат индукторами, запускающими ИФН-альфа, они чувствительны к противовирусному действию ИФН-альфа, которое реализуется через общий трансмембранный интерфероновый рецептор IFNAR-1 или IFNAR-2. Действие ИФН-альфа заключается в активации транскрипции генов ряда клеточных белков и осуществляется посредством системы межбелковых взаимодействий «JAK – STAT». Сигнальный путь, инициируемый при связывании ИФН-альфа с рецептором на поверхности клетки, далее через цепь внутриклеточных механизмов активирует транскрипцию генов, индуцируемых ИФН.

Показано, что при активации рецепторов к ИФН помимо активации системы «STAT – JAK» запускаются так называемые альтернативные сигнальные пути, определяющие разные типы биологического действия ИФН-альфа. Одновременно с индукцией транскрипции генов ряда противовирусных белков инфицированной клетки ИФН-альфа индуцирует транскрипцию генов белков – медиаторов апоптоза, таких как:

- лиганд внутриклеточного домена смерти (death domen, DD) TRAIL;
- проапоптотические белки Bax, Вах;
- протеинкиназы RKR, которые индуцируют апоптоз с помощью FADD (Fas-associated death



domen protein), опосредованной активации каспазы 8;

- активирующие факторы IRF;
- ген промиелоцитарной лейкемии РМЛ.

Наряду с индукцией синтеза противовирусных белков ИФН-альфа активирует апоптоз инфицированных вирусом клеток, что обеспечивает их деструкцию, снижает размножение вируса и распространение инфекции.

Помимо универсального противовирусного и иммуномодулирующего действия ИФН 1-го типа оказывает дополнительное индуцирующее (стимулирующее) или ингибирующее (угнетающее) разнонаправленное действие на различные звенья эпителиальных и иммунных клеток, которые могут опосредовать развитие патологических состояний и тканевых повреждений (в том числе через механизмы апоптоза).

Доказано наличие прямого усиливающего эффекта ИФН-альфа на продукцию ИЛ-10 – противовоспалительного цитокина, который вторично прямо или опосредованно блокирует провоспалительные ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-17, ИФН-гамма и колониестимулирующий фактор, снижая уровень Т-клеток, ИЛ-12 и ИФН-гамма, приводящих к иммуносупрессии. Прямое повышение уровня ИЛ-27 под воздействием ИФН-альфа приводит к продукции ИЛ-17 и впоследствии к антибактериальному ответу.

ИФН 1-го типа также оказывает прямой модулирующий (стимулирующий или ингибирующий) эффект в отношении продукции антител и уровня CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов в зависимости от состояния иммунной системы.

Кроме того, доказано прямое влияние ИФН 1-го типа на механизм запуска апоптоза через модуляцию активирующих или ингибирующих его генов.

ИФН-альфа вызывает апоптоз клетки в стадии транскрипции генов белков – медиаторов апоптоза. ИФН-альфа может также запускать механизм апоптоза прямо через индукцию двух основных мембранных клеточных рецепторов, принимающих сигналы к развитию апоптоза: FAS (CD95-APO 1) и рецептора ФНО 1-го типа TRAIL с их соответствующими лигандами. Эта пара запускает апоптоз – программируемую гибель клеток-мишеней.

Обобщение биологических эффектов ИФН-альфа/бета через механизм апоптоза представлено на рис. 5.

Запускаемый ИФН 1-го типа апоптоз эпителиальных клеток респираторного тракта, гепатоцитов, иммунных Т-клеток, высокостимулированного воспаления может приводить к разрушению тканевых клеток или иммуносупрессии.

### Подходы к оценке апоптоза при клинико-иммунологических исследованиях

Определение апоптоза основано на регистрации феноменов, лежащих в его основе. Речь идет о формировании разрывов ДНК, развивающихся вследствие этого деградация и потеря клеткой части ДНК, асимметрии мембраны с экспрессией на поверхности необычных молекул, изменении морфологии клетки.

В настоящее время для регистрации апоптоза, в том числе при работе с лимфоцитами, широко применяются методы проточной цитофлуориметрии. При скрининговых исследованиях исполь-

зуется метод, основанный на выявлении гиподиплоидных клеток (утрата части хроматида). Чрезвычайно удобным и информативным считается метод, при котором регистрируется ранний признак апоптоза – экспрессия на поверхности клеток фосфатидилсерина. Для обнаружения экспрессии фосфатидилсерина используют конъюгат аннексина V, который обладает сродством к фосфорилсерину, с флуоресцеинизотиоцианатом. Преимуществом метода является возможность регистрации апоптоза на ранних этапах его развития, а также надежная дифференциация апоптоза от некроза [3, 9].

Оценка экспрессии на поверхности лимфоцитов Fas-рецептора (CD95) и в митохондриях протонкогена Bcd-2 проводится для выявления высокого риска развития апоптоза. Метод наиболее эффективен при взаимодействии с Fas-рецептором клетки-мишени с помощью проточной цитофлуориметрии. Использование этих комбинаций позволяет оперативно оценить процент лимфоцитов, подвергшихся апоптозу. Еще один важный аспект для оценки апоптоза в клинической практике – использование индукции апоптоза для получения расширенной информации [8, 12].

Помимо подавления трансляции вирусного генома ИФН-альфа индуцирует клеточный апоптоз, способствуя элиминации инфекционного агента за счет гибели клетки.

### Регулирование механизмов апоптоза препаратами интерферона в клинической практике при вирусных инфекциях

Вирусы могут оказывать иммуносупрессивное действие, направ-

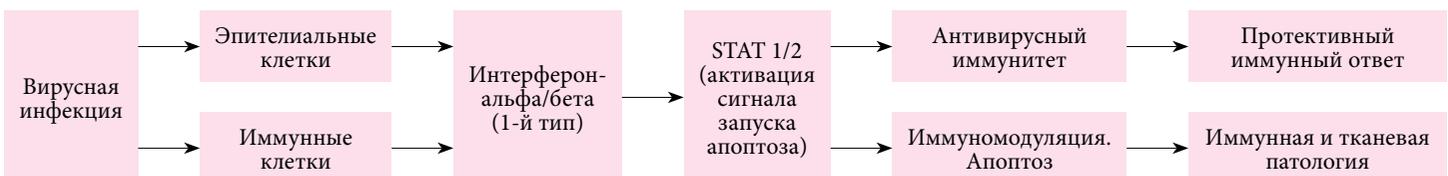


Рис. 5. Биологические эффекты ИФН-альфа/бета (1-го типа) через механизм апоптоза

инфекции



ленное как на нарушение синтеза цитокинов, так и на снижение апоптогической активности клеток, которые персистируют в организме даже в отсутствие активной репликации вируса за счет инфицирования геномом. Определение активности ФНО-зависимых путей апоптоза – классических путей запуска программируемой гибели клеток является адекватной моделью для поиска способов регуляции апоптоза и обоснования методов его коррекции в клинической практике, в том числе с использованием интерфероновых препаратов [5, 12, 15].

#### Активность ФНО-зависимых путей апоптоза при хронических вирусных инфекциях

При оценке активности ФНО-зависимых путей апоптоза нами был исследован уровень маркеров апоптоза в сыворотке крови пациентов с хроническими вирусными инфекциями: гепатитом В (n = 66), С (n = 37), рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов), цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) (n = 70) и вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска (n = 94) [16, 17]. При формировании групп учитывали критерии отбора пациентов для обследования, верификацию диагноза на основании клинических и лабораторных данных, тяжесть клинического течения.

В качестве маркеров апоптоза использовали рецепторы, связывание которых с лигандами индуцирует апоптоз в клетке-мишени, являющейся носителем сывороточного растворимого Fas-рецептора (sFas), TRAIL, ФНО-альфа в динамике методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем [7]:

- p1ФНО (рецептор 1-го типа для ФНО) и семейство родственных ему TRAIL (TRAIL – ФНО-опосредованный лиганд, индуцирующий ФНО-запускающий апоптоз, родственный ФНО) [18];
- CD95 (APO-1) – Fas-рецептор и FasL;
- ФНО [18].

Обследование проводили от начала лечения или с момента рецидива инфекции. Через месяц к стандартной терапии добавляли ациклические нуклеозиды и человеческий рекомбинантный препарат ИФН 1-го типа прямого противовирусного и иммуномодулирующего действия в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) [16, 17].

Результаты исследования активности ФНО-хронических вирусных инфекций представлены в таблице [17].

При поступлении в стационар у больных вирусным гепатитом В отмечалось существенное повышение концентрации sFas.

На 30-е сутки после поступления показатели sFas достоверно снижались, но не приходили в норму. Показатели изменения концентрации sFas при гепатите С были аналогичны показателям при вирусе гепатита В. Даже через 30 дней этот показатель был самый высокий в группах.

При изучении концентрации ФНО в сыворотке крови пациентов с гепатитами зафиксированы данные, сопоставимые с показателями sFas. Наиболее высокие концентрации ФНО наблюдались при гепатите В и достоверно отличались от аналогичных показателей при гепатите С. В отличие от показателей Fas и ФНО показатели TRAIL демонстрировали противоположную тенденцию. Во всех периодах обследования отмечалось достоверное снижение концентрации исследуемого фактора, самые низкие значения наблюдались при гепатите С. При оценке активности апоптоза у больных ВПГ 1-го и 2-го типов отмечалось повышение sFas в момент рецидива в зависимости от степени тяжести: при легкой степени повышение составило 42%, при средней степени – 35%, при тяжелой – 26%. Через 30 суток с момента лечения изменений не зарегистрировано. Снижение показателя sFas свидетельствует об уменьшении запуска клеткой апоптоза.

Тенденция к снижению TRAIL в сыворотке крови отмечалась у пациентов с более тяжелым те-

#### Активность ФНО-зависимых путей апоптоза при хронических вирусных инфекциях

Хронические вирусные инфекции	Маркеры ФНО-зависимых путей апоптоза					
	sFas		TRAIL		ФНО-альфа	
	до лечения	через 30 дней	до лечения	через 30 дней	до лечения	через 30 дней
Гепатит В (n = 76)	>>	> (> N)	<	< (во все сроки)	>	> (сопоставимы с sFas)
Гепатит С (n = 37)	>>	>	<	< (во все сроки)	>	> (В > С)
ВПГ 1-го и 2-го типов (n = 70)	> при рецидиве		< N	> при тяжести течения	>> при рецидиве	> сохраняется
ВПЧ 16-го и 18-го типов высокого онкогенного риска (n = 90)	< на 22%	без изменений	< N резкое → онкогенез	без изменений	>	без изменений

Примечание. > и < по отношению к норме (N).

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



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

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты



P N000017/01\*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

\* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года.  
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su



чением инфекционного процесса. Концентрации TRAIL оказались достоверно ниже в группе доноров ( $p < 0,01$ ).

Уровень ФНО-альфа в момент рецидива герпетической инфекции значительно возрастал, оставался высоким через 30 суток с момента лечения ( $p < 0,01$ ) с положительной корреляцией со степенью тяжести заболевания.

При оценке активности апоптоза у пациентов с ВПЧ 16-го и 18-го типов установлено, что sFas в момент рецидива снижался на 25% по сравнению с донорской группой. Через 30 суток с момента лечения изменений не наблюдалось, что говорило о снижении вероятности запуска клеткой апоптоза и персистенции вируса.

Резко сниженные показатели TRAIL у пациентов с ВПЧ высокого онкогенного риска свидетельствуют о том, что отсутствие TRAIL-рецепторного апоптоза может быть одной из причин рецепторного онкогенеза.

Достоверного снижения исходно повышенного уровня ФНО-альфа ( $90 \pm 3,5\%$ ) на фоне комплексного противовирусного лечения не зарегистрировано.

Препараты ИФН альфа-2b, в том числе ВИФЕРОН®, более цитотоксичны для опухолевых клеток, чем для нормальных [16]. Это обусловлено более сильной двухцепочечной РНК, которая является индуктором ИФН-альфа и оказывает стимулирующее действие на сигнальный ген Fas(CD95)-апоптоза в лимфоцитах пациентов с онкопатологией [16, 19]. Апоптозные эффекты могут быть ассоциированы с индукцией высоких уровней ФНО и усилены препаратами ИФН альфа-2b. Сочетанные проявления индуцирующего и апоптозного действия ИФН указывают на возможность применения препаратов ИФН (ВИФЕРОН®) при онкологических заболеваниях [20, 21]. Таким образом, среди всех изученных хронических вирусных инфекций [18, 22] только при ВПЧ высокого онкогенного риска (16-й и 18-й типы) существенно

снижается возможность организма элиминировать персистирующую вирусную инфекцию. Подтверждение тому – сниженный сывороточный уровень растворимого лиганда к sFas-рецептору и TRAIL. ФНО-альфа-зависимые пути противовирусной защиты активированы во всех исследуемых группах пациентов с хроническими вирусными инфекциями. При этом уровень ФНО-альфа служит показателем активности воспаления и коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса, что позволяет использовать его в качестве диагностического критерия при скрытых инфекциях. Включение в комплексную терапию препаратов ИФН-альфа (1-го типа) целесообразно для модуляции сниженной активности ФНО-зависимых путей апоптоза при хронических вирусных инфекциях, в том числе высокого онкогенного риска [23].

### Заключение

В настоящее время доказано участие системы интерферона в процессе апоптоза. Цикл противовирусного действия ИФН-альфа/бета (1-го типа) сопровождается такими процессами, как иммуномодуляция, индукция апоптоза, блокада пролиферации клеток, регулируемых интерферонами. Это говорит о разнонаправленном действии ИФН-альфа/бета.

Поскольку апоптоз – физиологический процесс, в организме имеется множество специфических факторов ингибирующего или регуляторного действия, запускающих процесс апоптоза клетки. К факторам регуляторного действия относится большая группа белков – цитокинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток при связывании со специфическими рецепторами на клетках-мишенях и при патологических ситуациях. Доказано также участие белков интерфероновой системы в процессе регуляции апоптоза при разных патологиях, что особенно важно при вирусных инфекциях.

Условно весь процесс апоптоза может быть разделен на две фазы – формирование и проведение апоптотических сигналов и демонтаж клеточных структур с участием особых протеаз (каспаз).

Принято выделять два взаимосвязанных механизма активации каспаз – рецепторный (на поверхности неповрежденных клеток) и митохондриальный (для патологически измененных клеток).

При исследовании апоптотических свойств ИФН-альфа/бета (1-го типа) доказана его способность вызывать ингибирование апоптогенного сигнала для моноцитов (один из механизмов гибели клеток).

ВИФЕРОН® – препарат ИФН 1-го типа также является ингибитором апоптогенного сигнала для моноцитов. ИФН альфа-2b вызывает апоптоз клеток в стадии транскрипции через активацию генных белков.

Особо следует отметить роль белка Bid – связующего звена между рецепторным и митохондриальными механизмами активации каспаз.

Таким образом, актуальность изучения процесса апоптоза с выявлением механизмов нарушения его регуляции, сопровождаемых конкретными заболеваниями, позволяет определять этиологию и патогенез данных заболеваний и возможность коррекции нарушения регуляции программируемой гибели клетки.

Идентификация и регуляция морфологических и биохимических маркеров апоптоза, включая апоптоз специфических генов, важны для понимания механизма патогенеза заболевания, дифференциальной диагностики и разработки принципиально новых направлений терапии.

Включение в схему комплексного лечения препарата ВИФЕРОН® подтверждает его эффективность в коррекции уровня апоптоза в зависимости от клинико-иммунологической патологии ФНО-зависимых путей апоптоза при хронических вирусных инфекциях, в том числе высокого онкогенного риска. ☺



## Литература

1. Манских В.К. Пути гибели клетки и их биологическое значение // Цитология. 2007. Т. 49. № 11. С. 909–915.
2. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Br. J. Cancer. 1972. Vol. 26. № 4. P. 239–257.
3. Варга О.Ю., Рябков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение // Экология человека. 2006. № 7. С. 28–32.
4. Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В. Биологические аспекты апоптоза (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 1 (35). С. 39–45.
5. Григорьев М.Ю. Апоптоз в норме и патологии // Медицинский академический журнал. 2003. Т. 3. № 3. С. 3–11.
6. Москалева Е.Ю., Северин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программную гибель. Связь с патологией // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2006. № 2. С. 2–16.
7. Holoch P.A., Griffith T.S. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): a new path to anti-cancer therapies // Eur. J. Pharmacol. 2009. Vol. 625. № 1–3. P. 63–72.
8. Червякова Н.В. Fas/Fas-лиганд: маркеры апоптоза // Лаборатория. 2004. № 2. С. 7–9.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
10. Crouse J., Bedenikovic G., Wiesel M. et al. Type I interferons protect T cells against NK cell attack mediated by the activating receptor NCR1 // Immunity. 2014. Vol. 40. № 6. P. 961–973.
11. Crouse J., Xu H.C., Lang P.A., Oxenius A. NK cells regulating T cell responses: mechanisms and outcome // Trends Immunol. 2015. Vol. 36. № 1. P. 49–58.
12. Ярилин А.А., Никонова Н.Ф., Ярилина А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных (обзор) // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2. № 1. С. 7–16.
13. MacMicking J.D. Interferon-inducible effector mechanisms in cell-autonomous immunity // Nat. Rev. Immunol. 2012. Vol. 12. № 5. P. 367–382.
14. De Weerd N.A., Samarajiwa S.A., Hertzog P.J. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions // J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282. № 28. P. 20053–20057.
15. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпес-вирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013.
16. Соколова Т.М., Успелевский Г.П., Колодяжная Л.В. и др. Эффекты индукторов интерферона на экспрессию генов-регуляторов апоптоза в лимфоцитах человека // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 2. С. 75–80.
17. Хараева З.Ф., Иванова М.Р., Кузьмицкая Е.Ф. и др. Показатели активности TNF-зависимых путей апоптоза при хронических вирусных инфекциях с высоким онкогенным риском // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. № 4. С. 127–128.
18. Bernardo A.R., Cosgaya J.M., Aranda A., Jiménez-Lara A.M. Synergy between RA and TLR3 promotes type I IFN-dependent apoptosis through upregulation of TRAIL pathway in breast cancer cells // Cell Death Dis. 2013. Vol. 4. IDe479.
19. Meylan E., Tschopp J. Toll-like receptors and RNA helicases: two parallel ways to trigger antiviral responses // Mol. Cell. 2006. Vol. 22. № 5. P. 561–569.
20. Rajasuriar R., Khoury G., Kamarulzaman A. et al. Persistent immune activation in chronic HIV infection: do any interventions work? // AIDS. 2013. Vol. 27. № 8. P. 1199–1208.
21. Chen L., Borozan I., Feld J. et al. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection // Gastroenterology. 2005. Vol. 128. № 5. P. 1437–1444.
22. Davidson S., Crotta S., McCabe T.M., Wack A. Pathogenic potential of interferon  $\alpha\beta$  in acute influenza infection // Nat. Commun. 2014. Vol. 5. ID3864.
23. Davidson S., Maimi M.K., Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections // J. Interferon Cytokine Res. 2015. Vol. 35. № 4. P. 252–264.

## Mechanisms and Efficiency of Apoptosis Regulation by Viferon

V.V. Malinovskaya<sup>1</sup>, V.S. Suskova<sup>2</sup>, Ye.N. Vyzhlova<sup>1</sup>, A.N. Shuvalov<sup>1</sup>, S.I. Suskov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology

<sup>2</sup> 'Diagnostics' Medical Center (Moscow)

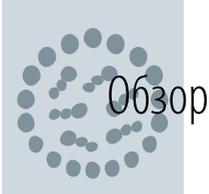
<sup>3</sup> 'SM-KLINIKA' Group of Companies (Moscow)

Contact person: Valentina Vasilyevna Malinovskaya, eym@viferon.su

*The end of the XX century was commemorated by achievements in biology and medicine, including theoretical immunology, which allowed taking a fresh look at the etiopathogenesis of a number of diseases. Specifically, we are talking about changes concerning the concepts of innate immunity, the discovery of the interferon system, the identification of immunoregulatory cells and lymphocyte subpopulations that synthesize oppositely acting cytokines, as well as their role in autoimmune pathology.*

**Key words:** innate immunity, immunoregulatory cells, apoptosis, interferon, Viferon

инфекции



# Современный взгляд на патогенетические основы хронического рецидивирующего бактериального простатита

Х.С. Ибишев, М.И. Коган, Р.Г. Магомедов, П.А. Крайний

Адрес для переписки: Халид Сулейманович Ибишев, Ibishev22@mail.ru

*Хронический рецидивирующий бактериальный простатит представляет актуальную проблему современной урологии и андрологии, поскольку затрагивает многие звенья репродуктивного здоровья мужчин.*

*Заболевание является ведущей нозологией в структуре заболеваний мужской репродуктивной системы и значительно снижает качество жизни мужской популяции. Представлен обзор литературы по проблеме патогенеза рецидивирующего хронического бактериального простатита.*

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий простатит, бактериальный простатит, аэробы, анаэробы, дефицит тестостерона, гемодинамика простаты

## Материал и методы

Поиск литературы для обзора осуществлялся с помощью электронных баз данных Medline, PubMed, EMBASE. Кроме того, были использованы две китайские базы данных – CNKI и WANG FANG, содержащие материалы исследований, касающихся хронического бактериального простатита и проведенных до июля 2017 г. Статья выполнена в рамках диссертационной работы, одобренной локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Исследование не имело спонсорской или иной поддержки.

## Результаты

Хронический рецидивирующий бактериальный простатит (ХРБП) представляет актуальную проблему

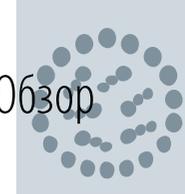
современной урологии и андрологии, поскольку затрагивает многие звенья репродуктивного здоровья мужчин [1, 2]. ХРБП занимает ведущие позиции в структуре заболеваний мужской репродуктивной системы и негативно отражается на качестве жизни [3, 4].

Появление и внедрение новых методов диагностики ХРБП расширило понимание этиопатогенетических звеньев ХРБП [5, 6].

Результаты исследований последних лет подтвердили многогранность патогенеза и многофакторность этиологической структуры ХРБП, протекающего с поражением паренхиматозных, интерстициальных и гемодинамических структур предстательной железы и всегда сопровождающегося болевым синдромом, часто симптомами нижних мочевых путей, сексуальными и психологическими нарушениями [5].

Регистрируемая клиническая симптоматика заболевания характеризуется различной степенью тяжести течения [7]. Заболевание имеет хроническое циклическое течение с фазами обострений и ремиссий, нередко сменой возбудителей и ростом их антибиотикоустойчивости, что значительно усложняет процесс лечения и профилактику простатита. Цикличность, рецидивирующее течение и клиническая картина заболевания тесно связаны с его патогенетическими звеньями [8].

Традиционно пусковым механизмом ХРБП считалась бактериальная инфекция, в большинстве своем представленная условно патогенными микроорганизмами. Однако наличия таких микроорганизмов недостаточно для возникновения инфекционно-воспалительного процесса в ткани предстательной железы (ПЖ). Особую роль в этом процессе играют факторы, определяющие характер клинических проявлений, тяжесть течения и частоту рецидивирования заболевания [9]. Одним из условий рецидивирующего течения инфекционно-воспалительного процесса в ткани простаты является наличие в этиологической структуре ХРБП микст-инфекций – ассоциаций аэробных и анаэробных бактериальных уропатогенов. Хронический бактериальный простатит с верифицированной в секрете ПЖ аэробно-анаэробной микст-инфекцией характеризуется выраженными проявлениями



инфекционно-воспалительного процесса, более тяжелым течением, высокой частотой рецидивов заболевания [10]. Наличие микстинфекции приводит к потенцированию патогенных свойств микроорганизмов, неэффективности проводимой антибактериальной терапии, росту резистентности уропатогенов к антибактериальным препаратам, повышению частоты рецидива ХРБП [5].

Таким образом, микст-инфекции сопровождаются более тяжелым течением заболевания с хронизацией инфекционно-воспалительного процесса в ткани простаты. Изучение патогенеза смешанных инфекций, разработка соответствующих алгоритмов диагностики и лечения рассматриваются сегодня как одно из приоритетных направлений решения данной проблемы.

Другим важным аспектом хронического циклического течения инфекционно-воспалительного процесса в ПЖ является причастность к нему неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ) [5, 11].

Будучи постоянным компонентом нормальной микрофлоры человека, НАБ при определенных условиях вызывают эндогенную инфекцию [11, 12].

В процессе жизнедеятельности НАБ препятствуют заселению (колонизации) организма условно патогенными или патогенными аэробными микроорганизмами, обеспечивая колонизационную резистентность, продукцию энзимов, биологически активных соединений (витамины, токсины, гормоны и др.), играют иммунотенную роль, участвуют в регуляции метаболизма белков, желчных кислот, холестерина, проявляя мутагенную и антимутагенную активность, оказывают сильное детоксикационное действие [13].

К факторам вирулентности бактериоидов относятся продуцируемые ими различные токсины и энзимы. Именно ряд факторов патогенности НАБ приводит к целому каскаду патологических процессов в ткани простаты (таблица). НАБ способствуют увеличению свертываемости крови, развитию септического тромбоза, нарушению микроциркуляции

и фагоцитоза, что иногда играет ведущую роль в патогенезе ХРБП [14]. Доказано, что степень контаминации НАБ повышается при наличии ишемии в ткани простаты [15].

НАБ и другие трудно культивируемые (коринеформные бактерии, микобактерии, микроскопические грибы) микроорганизмы избегают детектирования современными методами клинической микробиологии. В эякуляте и секрете ПЖ их выявляют только благодаря уникальным научным исследованиям с использованием специальных сред и методик диагностики, которые доступны специализированным научным лабораториям.

Бактериологическая диагностика с использованием специфических сред для культивирования НАБ имеет большое значение для определения целенаправленной и эффективной антибактериальной терапии (АБТ) ХРБП, вызванного анаэробными бактериями. Исследование проводится при тесном контакте врача-микробиолога и клинициста, от которого в значительной степени зависят адекватность забора материала и своевременность доставки его в лабораторию. Только комбинированный клинико-микробиологический подход позволяет правильно оценить роль бактерий, назначить адекватную АБТ [9, 14, 16].

Еще одно важное условие рецидива ХРБП – фоновое состояние, влияющее на многие метаболические и энергетические процессы в мочевых путях и репродуктивных органах. В последние годы появились сообщения, что таким состоянием, по мнению многих авторов, является снижение уровня Тс в сыворотке крови [15].

Доказано влияние дефицита тестостерона (ДТ) на общее состояние мужчин, взаимосвязь развития и течения многих соматических заболеваний, таких как сахарный диабет, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, депрессивные расстройства [17]. ДТ, являясь фоновым состоянием в органах-мишенях мочевых путей и репродуктивной системы у мужчин, характеризуется каскадом патофизиологических наруше-

ний, главным образом дефицитом NO. Недостаток последнего в эндотелиальной системе приводит к ишемии и гипоксии мочеполовых органов, урогенитальной нейропатии, окислительному стрессу, что в дальнейшем способствует развитию различных заболеваний мочеполовой системы [17–21].

Андрогены играют важную роль в развитии и поддержании мужской репродуктивной системы. Не существует универсального порога концентрации Тс в сыворотке крови, который отличал бы эугонадных мужчин от гипогонадных. Низкий уровень Тс в сыворотке крови негативно влияет на функционирование ПЖ, поскольку простата – тестостерон-зависимый орган. Кроме того, у пациентов с ХРБП, ассоциированным с ДТ, отмечается более тяжелое клинико-лабораторное течение с наименьшей эффективностью АБТ [18–20, 22].

Важно также, что на фоне ДТ наблюдается снижение кровотока в ПЖ. Гемодинамические нарушения простатического кровотока приводят к более тяжелому и длительному течению хронического бактериального простатита. Тканевая гипоксия создает условия для персистенции микроорганизмов, в частности анаэробных, что служит благоприятным фоном для активации их патогенного потенциала. По данным культурального исследования секрета ПЖ, в структуре хронического бактериального простатита, ассоциированного с ДТ, доминирующими кластерами микробного пейзажа являются представители НАБ и грамположительной микрофлоры [22, 23].

Нарушение гемодинамики ПЖ, уровень Тс в сыворотке крови ни-

#### Факторы патогенности НАБ

№ п/п	Специфические факторы	Эффект
1	Коллагеназа, фибринолизин, липаза	Некротический эффект
2	Нейраминидаза, нуклеаза, хондроитинсульфатаза	Формирование абсцессов в ткани ПЖ
3	Гепариназа	Тромбообразование, тканевая ишемия
4	Образование полисахаридной капсулы	Защита от фагоцитоза

инфекции



же нормативных значений, наличие НАБ в этиологической структуре ХРБП свидетельствуют о многогранности патогенеза хронического бактериального простатита [24].

Представленные результаты исследований наглядно демонстрируют, что лечение ХРБП, ассоциированного с ДТ, – актуальная и трудно решаемая задача. Необходимость применения комбинированной АБТ и гормональной терапии не вызывает сомнений [7, 24–25].

Кроме того, на фоне ДТ отмечается нарушение местного иммунитета в секрете ПЖ, что подтверждается обнаружением в нем макрофагов с незавершенными процессами опсонизации и фагоцитоза, выявляемых при электронной микроскопии секрета ПЖ. Незавершенная опсонизация уропатогена служит одним из факторов персистенции микроорганизмов в секрете ПЖ посредством формирования L-форм. Перечисленные факторы персистенции бактерий в секрете ПЖ являются звеньями единого инфекционно-воспалительного процесса в секрете ПЖ, приводящего к рецидиву заболевания на фоне ДТ [24].

Таким образом, у пациентов с уровнем общего Тс в сыворотке крови ниже референсных значений отмечается нарушение защитных механизмов в секрете ПЖ, что способствует снижению эффективности проводимой АБТ и сохранению инфекционно-воспалительного процесса в ПЖ.

С учетом сказанного, а также многогранности патогенеза ХРБП решение вопросов диагностики и лечения данного заболевания требует комплексного междисциплинарного подхода. Кроме того, одним из важных звеньев патогенеза ХРБП является нарушение гемодинамики ПЖ, обусловленной различными факторами. Установлена тесная связь между всеми патогенетическими факторами ХРБП, коррекция которых в отдельности не всегда решает главную задачу – снижение частоты рецидива простатита. Нарушенный кровоток ПЖ зачастую становится основной причиной активации анаэробноз, снижения эффективности АБТ, рецидива заболевания [26, 27].

При назначении АБТ необходимо учитывать не только фармакокинетические особенности, но и индивидуальную чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Важно выявить все ассоцианты этиологической структуры простатита, используя аэробные и анаэробные методики культивирования, характер гемодинамических особенностей ПЖ, уровень тестостерона в сыворотке крови.

Как уже отмечалось, при хроническом простатите происходит комплексное нарушение иммунонейроэндокринных и гемодинамических механизмов защиты органа [28, 29]. Иммунологические особенности местного иммунитета играют ключевую роль в торможении персистенции микроорганизмов. В свою

очередь дисфункция иммунной системы способствует изменению цитокинового профиля и формированию аутоиммунных процессов, хронизации инфекционно-воспалительного процесса в ткани простаты. Постоянное воздействие патогенных микроорганизмов приводит к срыву защитных реакций, а следовательно, к декомпенсации и нарушению функции предстательной железы [13].

## Выводы

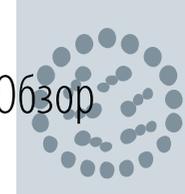
Патогенез ХРБП представляет собой сложную междисциплинарную проблему современной урологии, что объясняется многогранностью этиологических факторов ХРБП, затрагивающих гемодинамические, микробиологические, иммунологические и другие звенья патогенеза заболевания.

Сложные ассоциативные взаимоотношения микробиоценоза ПЖ, обусловленные нарушенным кровотоком ПЖ или фоновым заболеванием и влияющие на метаболические процессы в ткани простаты, могут приводить к потенцированию вирулентных свойств выделенных уропатогенов, а также способствовать длительному персистированию инфекции в ткани простаты.

Таким образом, необходим поиск альтернативных методов лечения, воздействующих на иммунокомпетентные, гемодинамические, метаболические и нейроэндокринные механизмы инфекционного простатита. ☺

## Литература

1. Восканян А.З., Винаров А.З. Антибактериальная терапия больных хроническим простатитом: поиск выхода из терапевтического «тупика» // Урология. 2014. № 3. С. 89–94.
2. Шангичев А.В., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С. Микробный спектр и антибиотикочувствительность микроорганизмов секрета простаты при хроническом бактериальном простатите // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 3–4. С. 205.
3. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А. и др. Роль неклостридиальных анаэробов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем // Урология. 2013. № 6. С. 118–211.
4. Naboka Y., Kogan M., Ibishev H. et al. Microbiological effectiveness of two different approaches to antibiotic therapy for chronic bacterial prostatitis // European urology supplements. 29<sup>th</sup> Anniversary Congress of European Association of Urology. Stockholm, 2014.
5. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность микроорганизмов, выделенных при хроническом бактериальном простатите // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 7. С. 5–7.
6. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю. и др. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 1. С. 16–18.
7. Ибишев Х.С., Черный А.А., Ферзаули А.Х. Сексуальные нарушения, ассоциированные с хроническим бактериальным простатитом // Вестник урологии. 2013. № 2. С. 15–20.
8. Wagenlehner F.M., Ballarini S., Naber K.G. Immunostimulation in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a one-year prospective, double-blind, placebo-controlled study // World J. Urol. 2014. Vol. 32. № 6. P. 1595–1603.



1. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А. и др. Особенности этиологической структуры и факторов персистенции бактерий, выделенных при инфекции нижних мочевых путей и хроническом бактериальном простатите // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012. № 5. С. 8–12.
2. Ибишев Х.С., Черный А.А., Коган М.И. Клинические особенности течения хронического бактериального простатита на фоне дефицита тестостерона // Вестник урологии. 2013. № 1. С. 39–45.
3. Naboka J., Kogan M.I., Ibishev H.S. Is there a role for 'anaerobic microbial factor' in the aetiology of chronic bacterial prostatitis // Eur. Urol. Suppl. 2010. Vol. 9. № 370. P. 139.
4. Набока Ю.Л., Коган М.И., Черницкая М.Л. и др. Микробный спектр секрета предстательной железы и факторы персистенции бактерий, обнаруженных при хроническом бактериальном простатите // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2012. № 3. С. 1–5.
5. Аleshкин В.А., Афанасьева А.А., Караулов А.В. Микробиоценозы и здоровье человека. М., 2015.
6. Крымцева Т.А., Осипов Г.А., Бойко Н.Б. и др. Минорные жирные кислоты биологических жидкостей урогенитальных органов и их значимость в диагностике воспалительных процессов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2003. № 2. С. 92–101.
7. Ибишев Х.С., Хрипун И.А., Гусова З.Р. и др. Проблема дефицита тестостерона и эректильной дисфункции у мужчин (обзор литературы) // Урология. 2014. № 6. С. 104–107.
8. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А. и др. Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы, эякулята. Патент 2452773 РФ. № 2010147953/10 // <http://ru-patent.info/24/52/2452773.html>.
9. Коган М.И., Ибишев Х.С. Вторичный гипогонадизм у больных с повреждением мочеиспускательного канала // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 4. С. 50–54.
10. Dabaja A.A., Wosnitzer M.S., Mielni A. et al. Bulbocavernosus muscle area measurement: a novel method to assess androgenic activity // Asian J. Andrology. 2014. Vol. 16. P. 618–622.
11. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. № 1. P. 272–283.
12. Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишев Х.С. и др. Эндотелиальная дисфункция у мужчин: взгляд клинициста // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 5. С. 169–178.
13. Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А. и др. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 1227.
14. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 2. С. 55–63.
15. Коган М.И., Ибишев Х.С., Паленый А.И., Черный А.А. Динамика сонографических показателей простаты в зависимости от характера проведенной антибактериальной терапии // Земская медицина – от традиций к инновациям. Сборник статей IV Конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России. Ростов-на-Дону, 2014. С. 179–182.
16. Черный А.А. Особенности клинического течения и лечения хронического бактериального простатита у пациентов с дефицитом тестостерона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2015.
17. Черный А.А., Коган М.И., Ибишев Х.С. Сравнительный анализ клинического течения хронического бактериального простатита у пациентов с дефицитом и нормальным уровнем тестостерона крови // Вестник урологии. 2013. № 2. С. 10–14.
18. Kogan M.I., Ibishev H., Servilina I. et al. Specific pharmacokinetic aspects in levofloxacin therapy of chronic bacterial prostatitis related to prostate hemodynamics // Abstracts 29<sup>th</sup> Annual European Association of Urology Congress Stockholm. 2014.
19. Ibishev Kh., Kogan M., Paleoniy A. et al. Dynamic of sonographic parameters of prostate in depending from character of conducted antibacterial therapy // Sex. Med. 2015. Vol. 12. Suppl. 3. P. 241–271, 257–258.
20. Chen X., Zhou Z., Qiu X. et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 10. P. e0141447.
21. Sharp V.J., Takacs E.B., Powell C.R. Prostatitis: diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 82. № 4. P. 397–406.

инфекции

## Modern View on the Pathogenetic Foundations of the Chronic Recurrent Bacterial Prostatitis

Kh.S. Ibishev, M.I. Kogan, R.G. Magomedov, P.A. Krainy

Rostov State Medical University, Department of Urology and Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-Andrology

Contact person: Khalid Suleymanovich Ibishev, [ibishev22@mail.ru](mailto:ibishev22@mail.ru)

*Chronic recurrent bacterial prostatitis is an urgent problem of modern urology and andrology, as it affects many links in the reproductive health of men. Disease is the leading nosology in the structure of diseases of the male reproductive system, which improves the quality of life of the male population. The article contains a literature review devoted to the problem of the pathogenesis of recurrent chronic bacterial prostatitis.*

**Key words:** chronic recurrent prostatitis, bacterial prostatitis, aerobes, anaerobes, testosterone deficiency, prostate hemodynamics



<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Морозовская детская городская клиническая больница

# Лечение пациента с инфекцией внутриклеточной этиологии

М.С. Савенкова<sup>1</sup>, М.П. Савенков<sup>1</sup>, А.А. Афанасьева<sup>1</sup>, А.Е. Анджель<sup>2</sup>, А.А. Шокин<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Марина Сергеевна Савенкова, mpsavenkov@mail.ru

Как показывает многолетний опыт наблюдения за детьми с хламидийной и микоплазменной инфекциями, короткие курсы антибактериальной терапии чреваты развитием рецидивов, осложнений, вторичной дисфункции иммунитета, внутрисемейного распространения заболевания. Как не ошибиться при постановке диагноза в случае выявленной инфекции внутриклеточной этиологии и выбрать адекватный алгоритм терапевтических действий?

**Ключевые слова:** хламидийная инфекция, микоплазменная инфекция, макролиды, цефалоспорины, мидекамицин

## Введение

Инфекции хламидийной и микоплазменной этиологии широко распространены среди взрослых и детей. Интерес к этим заболеваниям возрос в конце 1980-х гг., когда впервые была установлена этиология хламидийной инфекции у новорожденных, матери которых были инфицированы *Chlamydia trachomatis*. В то время приоритетным считалось изучение именно *Ch. trachomatis*. В связи с этим на протяжении ряда лет бытовало мнение, что *Ch. trachomatis* передается исключительно половым путем, инфицирует беременных и вызывает внутриутробное и интранатальное поражение плода и новорожденного.

Первые исследования хламидийной инфекции начались в 1989 г. в Морозовской больнице. Тогда диагностические возможности были крайне ограничены. Фактически использовались два метода – иммунофлуоресцентный и иммуноферментный. Причем они предназначались только для

исследования патогена в мазках. Основным объектом подобного обследования были женщины (область гинекологии) и новорожденные (по контакту с матерями).

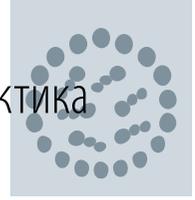
Позднее, благодаря многочисленным исследованиям и появлению новых методов диагностики, например метода полимеразной цепной реакции, в России и за рубежом были доказаны и описаны иные пути передачи инфекции: воздушно-капельный, контактный, гематогенный. Кроме того, были открыты другие виды хламидий – *Ch. pneumoniae*, *Ch. psittaci*. Появились новые знания о микоплазменной инфекции, в частности *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*. В 1990-е гг., когда стало возможным обследование детей разного возраста, представления о клинических формах хламидийной и микоплазменной инфекций расширились. В детской популяции были выделены клинические формы, такие как острый стенозирующий ларингит (синдром крупа), бронхит, пневмония, бронхиальная астма, реактивный

артрит, уретрит, вульвит, конъюнктивит, лимфаденит.

Как показывает многолетний опыт наблюдения за детьми с хламидийной и микоплазменной инфекциями, в случае коротких курсов антибактериального лечения, недолеченной инфекции высок риск развития рецидивов, осложнений, вторичной дисфункции иммунитета, внутрисемейного распространения инфекции.

## Макролиды

Основными антибиотиками, используемыми в лечении пациентов с внутриклеточными инфекциями, являются макролиды (рисунок). Механизм их действия связан с каталитическим пептидил-трансферазным центром 50s-субъединицы рибосом. Эффект обусловлен нарушением транслокации и транскрипции, подавлением синтеза белка в рибосомах микробных клеток. Макролиды действуют бактериостатически. В высоких концентрациях макролиды второго поколения способны оказывать бактерицидное действие [1]. В целом спектр действия всех макролидов одинаков. Они эффективны в отношении грамположительных микроорганизмов, грамотрицательных кокков, а именно стрептококка, пневмококка, менингококка, гонококка, трепонем, клостридий, листерий, коринебактерий дифтерии и эритразмы, бактерий сибирской язвы, пенициллинобразующего стафилококка (за исключением метициллин-резистентного), частично энтерококка, а также ряда грамотрицательных



бактерий – *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branchamella)*, а также *Bordetella*, *Helicobacter*, *Borrelia*, внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм, уреаплазм), *Gardnerella*, *Coxiella*, *Rickettsia*. Однако большинство грамотрицательных микроорганизмов устойчивы к макролидам. Умеренно чувствительны анаэробы: клостридии, бактероиды, актиномицеты, пропионобактерии, анаэробные кокки. Атипичные микобактерии (*Mycobacterium avium*, *M. leprae*) чувствительны к азитромицину, кларитромицину, рокситромицину [1].

Мидекамицин и кларитромицин превосходят прочие макролиды в отношении влияния на грамположительные микроорганизмы. Мидекамицин наиболее чувствителен к *M. hominis*. Кларитромицин превосходит азитромицин и рокситромицин по действию на внутриклеточные возбудители. Спирамицин воздействует на токсоплазмы. 16-членные макролиды могут быть активны в отношении штаммов пневмококка и *Streptococcus pyogenes*, устойчивого к 14- и 15-членным макролидам [2].

Описан также постантибиотический и иммуномодулирующий эффект макролидов.

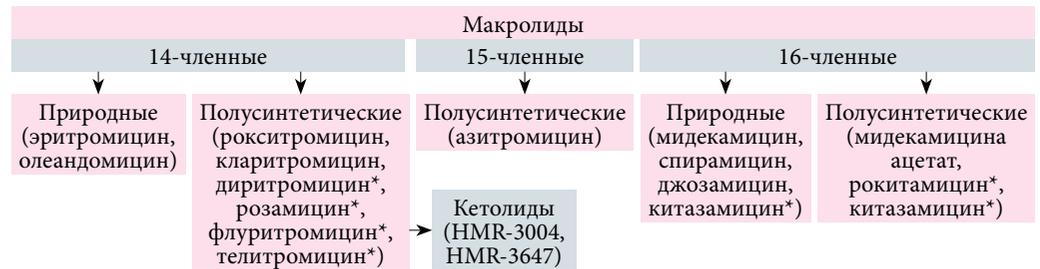
Резистентность MLS-типа (способность к модификации рибосомальной 50s-субъединицы) не вырабатывается к 16-членным макролидам (мидекамицину). Согласно результатам исследования ПеГАС [1–3], резистентность к макролидам невысока – от 2 до 6%.

Как показал анализ лечения макролидами, на практике, в частности в Морозовской больнице, чаще применяли мидекамицин, азитромицин и кларитромицин.

### Показания к назначению макролидов

Основные показания к назначению макролидов рассмотрим на примере Макропена (мидекамицина):

- инфекционно-воспалительные заболевания;
- инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные внутриклеточными возбудителями;



\* В России не зарегистрированы.

### Классификация макролидов

- тонзиллофарингит;
- острый средний отит;
- синусит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничные пневмонии;
- инфекции мочеполового тракта, вызванные бактериями родов *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*, а также *Ureaplasma urealyticum*;
- инфекции кожи и подкожной клетчатки;
- энтерит, вызванный *Campylobacter*;
- лечение и профилактика дифтерии и коклюша.

Макропен (мидекамицин) в отличие от других макролидов разрешен к применению у детей с рождения. Взрослым и детям с массой тела более 30 кг препарат назначают по одной таблетке 400 мг три раза в день. Детям с массой тела до 30 кг суточную дозу 40 мг/кг массы делят на три приема. При тяжелых инфекциях суточная доза составляет 50 мг/кг массы, разделенной на три приема. При двукратном приеме суточная доза – 50 мг/кг.

Согласно новой инструкции по применению, схема назначения суспензии Макропена детям следующая:

- ✓ при массе тела до 30 кг (~ 10 лет) – 175 мг/5 мл;
- ✓ до 20 кг (~ 6 лет) – 22,5 мл (787 мг) два раза в сутки;
- ✓ до 15 кг (~ 4 года) – 10 мл (350 мг) два раза в сутки;
- ✓ до 10 кг (~ 1–2 года) – 7,5 мл (262,5 мг) два раза в сутки;
- ✓ до 5 кг (~ 2 месяца) – 3,75 мл (131,25 мг) два раза в сутки.

Продолжительность лечения – 7–14 дней. Профилактика диф-

терии – 7 дней (50 мг/кг/сут), два приема (7 дней). Профилактика коклюша – 50 мг/кг/сут в течение 7–14 дней в первые 14 дней после контакта.

Эффективность лечения миокармицином в Аргентине была доказана у 2322 больных и составила 90,8% при инфекциях дыхательных путей, 100% – при заболеваниях кожи, 92,8% – скарлатине, 100% – кампилобактере.

### Как правильно выбрать препарат стартовой терапии

Установлено, что последние годы свыше 65% пациентов с тонзиллофарингитами получали лечение антибиотиками необоснованно. Нередко стартовыми препаратами при стрептококковых инфекциях являются представители группы феноксиметилпенициллина, амоксициллина. Однако на фоне их применения высока вероятность развития аллергической сыпи [3]. Аналогичная ситуация наблюдается при стартовом лечении данными препаратами больных инфекционным мононуклеозом, поэтому рекомендуется назначать макролиды или цефалоспорины. Макролиды характеризуются хорошей переносимостью. В отличие от эритромицина при использовании Макропена нежелательные явления возникают в 2–15 раз реже. Как не ошибиться при постановке диагноза в случае выявленной инфекции внутриклеточной этиологии? Рассмотрим это на конкретном примере.

### Клинический случай

Девочка Р., 14 лет, находилась в инфекционном отделении Морозов-

инфекции



кой больницы с 10 октября 2013 г. Из анамнеза известно, что 26 сентября 2013 г. отмечалось переохлаждение, затем появился озноб. 27 сентября на фоне непродуктивного кашля наблюдалось повышение температуры тела до 39,6 °С. По результатам осмотра педиатр установил диагноз острого респираторного заболевания. 30 сентября после постановки диагноза «ангина» назначены Флемоксин Соллютаб и полоскание. Температура сохранялась. На рентгенограмме грудной клетки от 2 октября выявлена правосторонняя пневмония (обширные участки инфильтрации легочной ткани). Назначен Цефабол внутримышечно. Однако температура тела не снижалась. 4 октября вызванный из платной клиники врач заподозрил двустороннюю пневмонию. В схему терапии был включен второй антибиотик. 5 октября добавлены ингаляции с Лазолваном. Кашель и субфебрильная температура сохранялись. 10 октября (16-й день болезни) больная «самотеком» поступила в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу. При поступлении состояние средней тяжести, лихорадка отсутствовала. Зев гиперемирован, налетов нет. Лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено из-за слизистого отделяемого. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах справа ослабленное, в подмышечной области и по задней поверхности отмечалось укорочение перкуторного звука, выслушивались единичные крепитирующие и влажные хрипы. Тоны сердца ритмичные. Со стороны паренхиматозных органов – без патологии. **Обследование.** Общий анализ крови: лейкоциты –  $12,9 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарная формула со сдви-

гом влево (ядерный сдвиг) – 90%. К моменту выписки из стационара (22 октября) количество ядерных элементов уменьшилось – 67%. Показатели биохимического анализа крови, включая антистрептолизин-О, не изменены. Уровни общих иммуноглобулинов классов G и M увеличены по сравнению с референсными значениями. На рентгенограмме органов грудной клетки от 10 октября (по сравнению с амбулаторным исследованием от 2 октября) отмечалось нарастание инфильтрации легочной ткани. Диагноз: правосторонняя нижнедолевая пневмония. Результаты серологического исследования крови (иммуноферментного анализа) приведены в таблице. Были назначены:

- Трифамокс ИБЛ внутривенно 1,5 г три раза в сутки + Макропен 400 мг три раза в сутки в течение десяти дней;
- ингаляции через небулайзер с Лазолваном;
- симптоматическая терапия – местная (туалет носа, нафтизин 0,05%), полоскание зева хлоргексидином;
- флуконазол 50 мг один раз в сутки в течение трех дней;
- физиотерапия, УВЧ на грудную клетку (десять дней);
- ЛФК.

**Бактериологическое исследование** мазков из зева и носа – отрицательное.

На компьютерной томограмме грудной клетки от 16 октября – картина правосторонней нижне-среднедолевой пневмонии. В S8 нижней доли правого легкого регистрировалась крупная зона консолидации с просветами бронхов до уровня субсегментов. В других сегментах правой нижней доли, в большей степени в S8–S10, выявлялась распространенная мелкоочагово-сливная инфильтрация легочной паренхимы. Единичные очаги размером  $0,8 \times 0,6$  и  $0,4 \times 0,3$  см регистрировались в S4 средней доли правого легкого. Гидроперикард в незначительном объеме.

**Ультразвуковое исследование** плевральных полостей – справа в плевральном синусе незначи-

тельное количество анэхогенной жидкости высотой 8,7 мм.

**Электрокардиограмма** от 14 октября: ритм синусовый, регулярный. Вертикальное положение электрической оси сердца.

**Эхокардиография** от 17 октября: локальная сепарация листков перикарда за верхушкой правого желудочка.

**Повторная эхокардиография** от 22 октября: сепарация до 6 мм.

**Консультация кардиолога** 18 октября: реактивный экссудативный перикардит, малый выпот. В схему лечения был введен Вольтарен 50 мг два раза в сутки.

**Консультация оториноларинголога** 16 октября: обострение хронического тонзиллита. Миндалины с казеозными массами в лакунах.

При выписке состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, без хрипов. Со стороны сердца тоны ритмичные, шума нет. Пациентка выписана с рекомендациями по наблюдению у участкового педиатра и кардиолога.

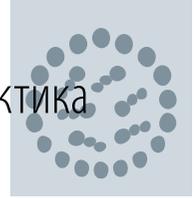
Основной клинический диагноз (при выписке из стационара): внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония. Сопутствующий диагноз: реактивный экссудативный перикардит.

### Комментарий

Прежде всего необходимо обратить внимание на анамнез заболевания: сначала отмечались симптомы острого респираторного заболевания, впоследствии появились осложнения, гипертермия сохранялась на фоне антибактериального лечения. В такой ситуации врачей, наблюдавших ребенка на амбулаторном этапе, должно было насторожить следующее. Как известно, в 2013 г. в Москве наблюдалась эпидемия микоплазменной инфекции. И даже при назначении антибиотика из группы аминопенициллинов следовало в схему терапии включать не цефалоспорины, а макролид либо их комбинацию. Обратите внимание: при использовании аминопенициллинов пациентами с текущей хламидийной инфекцией высока вероятность

Результаты серологического исследования крови (иммуноферментного анализа) от 11 октября 2013 г.

Специфические иммуноглобулины	Результат	Норма	Комментарий
<i>S. pneumoniae</i> IgM	2,0	0–1,1	Положительно
<i>S. pneumoniae</i> IgG	0	0,0–22,0	Отрицательно
<i>M. pneumoniae</i> IgM	4,3	0,0–1,1	Положительно
<i>M. pneumoniae</i> IgG	126,3	0,0–22,0	Положительно



формирования L-формы возбудителя, что впоследствии снижает эффективность макролидов.

Ребенок поступил в стационар поздно – на 16-й день болезни, причем «самотеком». Очевидно, что на амбулаторном этапе тяжесть заболевания недооценили. В стационаре диагноз внутриклеточной инфекции был быстро подтвержден. Причиной пневмонии стала выявленная смешанная инфекция (острая хламидийная и обострение микоплазменной). К сожалению, полученные результаты не отражены в выписке из стационара, хотя это следовало сделать в целях дальнейшего наблюдения за ребенком в условиях поликлиники. Врачам хорошо известно, что внутриклеточные инфекции даже в остром периоде пневмонии обычно протекают без выраженных сдвигов в лейкоцитарной формуле (то есть количество лейкоцитов и нейтрофилов не увеличивается, а лимфоциты, реже моноциты, преобладают). В данном случае уже результаты первого анализа крови показали содержание лейкоцитов около верхней границы нормы. Нейтрофилы преобладали – 90%. Дело в том, что в случае смешанной инфекции (хламидийной и мико-

плазменной) (например, со стрептококком или другими бактериями) в общем анализе крови может наблюдаться нейтрофилез.

Почему в таком случае в мазках из зева другие возбудители не выделены? Отрицательный результат вполне закономерен: ребенок к моменту поступления в стационар несколько дней получал аминопенициллины и цефалоспорины.

При поступлении пациентки в стационар в схему лечения добавили Макропен, что обеспечило положительную динамику.

Ранее, исходя из собственного опыта, мы предлагали алгоритм лечения пневмонии при микоплазменной инфекции. Как показали результаты исследования, в случае развития пневмонии, особенно двусторонней, в группе детей, применявших одновременно два антибиотика (аминопенициллины или цефалоспорины + макролиды, например: внутривенно кларитромицин или перорально Макропен, кларитромицин, Сумамед), положительная динамика наблюдалась раньше и регресс инфильтратов легких был намного лучше, чем в группе детей, получавших данные препараты последовательно [4].

Поражение сердца при внутриклеточных инфекциях – явление не частое. Однако, как показывает 30-летний опыт наблюдения за детьми с данными инфекциями в Морозовской больнице, функциональные нарушения со стороны сердца (нарушение ритма, артериальная гипотензия, при тяжелой патологии – миокардиты) имеют место. Нередко, по результатам эхокардиографии, приходилось наблюдать сепарацию листочков перикарда и небольшой выпот (2–4 мм) у больных респираторными инфекциями разной степени тяжести. Кроме того, выявлялись эхо-плотные включения и миксоматоз клапанов. Что касается рассматриваемого случая, сепарация за верхушкой правого желудочка до 7 мм, согласно классификации, относится к экссудативному перикардиту.

В данном случае пациентка должна наблюдаться у кардиолога и инфекциониста. Обязателен серологический контроль крови на внутриклеточные инфекции через 2,5–3 месяца для решения вопроса о необходимости дальнейшего лечения хламидийной и микоплазменной инфекций. Девочка находится в пубертатном возрасте, поэтому целесообразны мероприятия по иммунокоррекции. ☺

инфекции

## Литература

1. Лукьянов С.В. Клиническая фармакология макролидов // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 10. С. 769–773.
2. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides // Antibiotic and chemotherapy / ed. by R.G. Finch, D. Greenwood, S.R. Norby, R.J. Whitley. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003. P. 310–325.
3. Тонзиллофарингиты. Методические рекомендации / под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2014.
4. Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. и др. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 6. С. 108–114.

## Treatment of Patients with Intracellular Infection Etiology

M.S. Savenkova<sup>1</sup>, M.P. Savenkov<sup>1</sup>, A.A. Afanasyeva<sup>1</sup>, A.Ye. Andzhel<sup>2</sup>, A.A. Shokin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Morozov Children's City Clinical Hospital

Contact person: Marina Sergeevna Savenkova, mpsavenkov@mail.ru

*As shown by many years of monitoring the children with chlamydial and mycoplasmal infections, short courses of antibiotic therapy can lead to the development of recurrences, complications and secondary immune system dysfunction, as well as the intrafamily spread of the disease. How to avoid mistakes in the diagnosis in case of intracellular etiology infection detection and to choose appropriate therapeutic algorithm of actions?*

**Key words:** chlamydia infection, mycoplasma infection, macrolides, cephalosporins, midecamycin



# Современные подходы к терапии острых респираторных и кишечных инфекций у детей

*Острые респираторные заболевания и кишечные инфекции занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии детского возраста. Эксперты проанализировали терапевтические подходы к лечению респираторных и диарейных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии у детей.*



Профессор  
О.В. Калюжин

По оценкам, примерно в 85% случаев входными воротами для патогенов становятся дыхательные пути. Дети болеют острыми респираторными инфекциями (ОРИ) чаще, чем взрослые. Это, по мнению Олега Витальевича КАЛЮЖИНА, д.м.н., профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, обусловлено неполной зрелостью иммунной системы ребенка и посещением дошкольных (школьных) учреждений, где тесное общение облегчает передачу возбудителей. В защите организма от возбудителей ОРИ принимают участие врожденные и адаптивные составляющие системного и мукозального имму-

## Особенности местного иммунитета у детей при ОРИ

нитета. В норме на появление патогена в организме иммунная система отвечает адаптивными реакциями: выработкой антител и специфических клеток-киллеров, или цитотоксических лимфоцитов, уничтожающих вирусинфицированные клетки. Адаптивный ответ приводит к развитию иммунной памяти, которая поддерживается циркулирующими антителами и В-клетками памяти, а также, что особо значимо для предотвращения повторных вирусных инфекций, формированием пула Т-клеток памяти. К сожалению, у детей созревание эффективного гуморального и клеточного адаптивного иммунитета завершается не ранее пяти-шести лет. Одной из особенностей системного иммунитета у детей является селективный дефицит циркулирующего иммуноглобулина (Ig) А. В ряде случаев это связано с генетическим дефектом и рассматривается как первичный иммунодефицит. Но обычно это транзиторный вторичный дефицит IgA, не требующий коррекции в отсутствие клинических признаков недостаточности противоинфекционной защиты. Мукозальный иммунитет дыхательных путей, вопреки расхожему мнению, имеет весьма ограниченную

автономность и во многом зависит от системных иммунных механизмов. При этом велика роль дренирующих лимфатических узлов: именно в них происходит первичная антиген-зависимая активация иммунных клеток, впоследствии циркулирующих по всему организму, перед тем как попасть в разные участки респираторного тракта для реализации местных защитных реакций. Не случайно, например, у пациентов с тонзиллитом увеличиваются подчелюстные или переднешейные лимфатические узлы, а секреторный IgA против возбудителя выявляется не только в небных миндалинах, но также в слюне и носоглотке. Недостаточная продукция секреторного IgA, свойственная детскому организму и наблюдаемая в первые пять-шесть лет жизни, нередко продолжается до 12–14 лет. При селективном дефиците IgA его функцию по защите слизистых оболочек дыхательных путей в значительной мере берут на себя IgD, IgG, секреторный IgM<sup>1</sup>. В условиях возрастного дефицита адаптивных мукозальных иммунных реакций возрастает роль врожденного мукозального иммунитета. В дыхательных путях и полости рта

<sup>1</sup> Kato A., Hulse K.E., Tan B.K., Schleimer R.P. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 131. № 4. P. 933–957.



Сателлитный симпозиум компании «Босналек»

он представлен барьерной функцией эпителия, мукоцилиарным клиренсом, фагоцитирующими клетками, гуморальными антимикробными факторами, в частности интерферонами первого и третьего типов, амилазой (в слюне), лизоцимом, белками теплового шока, катионными антимикробными белками и т.д.

Мукоцилиарный транспорт – важнейшее звено мукозальной врожденной защиты дыхательных путей. Мукоцилиарный клиренс способствует выведению почти 95% патогенов, попадающих в дыхательные пути. Благодаря мукоцилиарному транспорту патогены, атакующие дыхательные пути, проникают в носо- и ротоглотку, после чего при чихании или кашле выводятся из организма или проглатываются со слюной, что имеет значение для последующей противoinфекционной защиты.

Интерфероны, представляющие собой центральное звено противовирусной защиты, блокируют жизненный цикл вируса – от момента проникновения в организм

до высвобождения. Однако интерфероны не защищают от бактерий. Важным фактором мукозальной врожденной иммунитета считается лизоцим. Лизоцим, содержащийся в слюне, слезах, грудном молоке, формирует неспецифическую защиту слизистых оболочек, в том числе глотки и полости рта. Это одна из эволюционно древних молекул, обеспечивающих защиту не только от бактерий, но и от грибов и вирусов. Еще в 1970-х гг. было доказано, что концентрация и активность лизоцима в слюне у детей несколько ниже, чем у подростков и взрослых. Это служит одной из предпосылок частых инфекционных и воспалительных процессов в дыхательных путях и ротоглотке<sup>2</sup>.

Лизоцим обладает ферментативными эффектами – расщепляет оболочку бактерий и разрушает биопленки бактерий и грибов. Вместе с тем ему присущи эффекты, напрямую не связанные с ферментативной активностью. В частности, описаны противовирусное действие лизоцима и его способность увеличивать проницаемость

мембран различных бактерий и грибов. Все перечисленные эффекты в конечном итоге обеспечивают эрадикацию патогенов<sup>3</sup>.

Лизоцим расщепляет пептидогликан клеточных стенок бактерий до низко- и среднемолекулярных продуктов – мурамилпептидов. С этим связано вторичное иммуномодулирующее действие лизоцима. Доказано, что именно мурамилпептиды стимулируют звенья врожденного иммунитета, способствуя формированию стойкого состояния повышенной сопротивляемости инфекциям, именуемого тренированным иммунитетом<sup>4</sup>.

Предположительно данным феноменом объясняется не только текущая активация врожденного иммунитета под воздействием продуктов лизоцимного расщепления клеточных стенок бактерий, но и возможность индукции длительной ремиссии после курсового применения лизоцим-содержащих препаратов. Однако, по мнению профессора О.В. Калюжина, это предположение требует подтверждения.

**Актуальные вопросы лечения респираторных инфекций у детей: взгляд инфекциониста**

Как отметил Денис Валериевич УСЕНКО, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела инфекционной патологии человека Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) эпидемиологии Роспотребнадзора, вирусные и бактериальные заболевания дыхательных путей, составляющие этиологически неоднородную группу ОРИ, характеризуются схожим способом передачи и «помогают друг другу выжить в условиях активного ответа иммунной системы организма». Расширению представления об этиологии респираторных ин-

фекций способствовало внедрение в клиническую практику методов молекулярно-генетических исследований.

Согласно данным НИИ гриппа, в 2015 г. в этиологической структуре ОРИ у половины госпитализированных детей первых двух лет жизни из шести крупных городов методом полимеразной цепной реакции были расшифрованы возбудители, среди которых лидировали респираторно-синцитиальный (РС) вирус (20%) и риновирус (9%). Как известно, РС-вирус является триггером бронхиальной астмы в последующие шесть лет жизни



Д.м.н. Д.В. Усенко

примерно у каждого десятого пациента. Риновирус также может выступать триггером хронической ЛОР-патологии.

У детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей не-

<sup>2</sup> Raeste A.M., Tuompo H. Lysozyme activity and flow rate of mixed saliva in children, adolescents and adults // Scand. J. Dent. Res. 1976. Vol. 84. № 6. P. 418–422.

<sup>3</sup> Ibrahim H.R., Thomas U., Pellegrini A. A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permeabilization action // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. № 47. P. 43767–43774.

<sup>4</sup> Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // Российский аллергологический журнал. 2015. № 4. С. 45–51.



редко имеют место микст-инфекции. В Москве у 90% детей при тонзиллитах выявляется риновирус в комплексе с другими возбудителями не только бактериальной, но и вирусной этиологии. Согласно данным ЦНИИ эпидемиологии, основанным на расшифровке этиологии респираторных инфекций в структуре внебольничных пневмоний у детей (2015 г.), микст возбудителей вирусно-бактериальной этиологии внебольничной пневмонии определяется у каждого четвертого пациента. Среди возбудителей внебольничной пневмонии преобладают риновирус, метапневмовирус и РС-вирус. Вирусы гриппа выявлены только в 3–7% случаев.

ОРИ чаще болеют дети в возрасте от двух до шести лет, что скорее всего связано с незрелостью иммунитета и отсутствием иммунологической памяти предыдущих контактов. Это может быть обусловлено задержкой созревания иммунной системы, о чем говорят снижение способности организма к выработке интерферона и уменьшение уровня секреторного IgA, лизоцима, а также аллергической настроенности организма, сопровождаемой функциональной недостаточностью иммунной системы с тенденцией к снижению содержания IgA, IgG, секреторного IgA и т.д.

Результаты исследования состояния мукозального иммунитета у детей при острых респираторных заболеваниях продемонстрировали, что лишь 15% пациентов отвечают на развитие респираторно-вирусной инфекции адекватной высокой продукцией секреторного IgA<sup>5</sup>.

Часто болеющие дети, дети с рекуррентными заболеваниями в отличие от эпизодически болеющих

имеют дефицит продукции лизоцима и других иммуноглобулинов, в частности IgA<sup>6</sup>.

Кроме того, причинами повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям могут быть нарушение баланса микрофлоры ротоглотки и наличие в ней очагов хронической инфекции.

При ОРИ обычно применяют этиотропную, иммунотропную и симптоматическую терапию. К сожалению, ресурс противовирусной терапии ограничен возрастом пациентов, использованием при определенных инфекциях, эффективностью только в раннем периоде заболевания.

Иммунотропная, или иммуномодулирующая, терапия, если речь идет о препаратах, содержащих лизоцим, эффективна. Д.В. Усенко подтвердил это результатами исследования эффективности препарата Лизобакт у детей с хронической ЛОР-патологией<sup>5, 7</sup>. Препарат Лизобакт, выпускаемый в виде таблеток для рассасывания, содержит лизоцим гидрохлорид и пиридоксина гидрохлорид, что обуславливает его репаративное действие.

Результаты исследования показали, что среди пациентов основной группы, принимавших Лизобакт, достоверно реже отмечались генерализация инфекции, развитие бактериальных осложнений и потребность в антибактериальной терапии – шесть (20%) случаев против 19 (63%) в контрольной группе. Важный момент: длительный профилактический эффект препарата Лизобакт выявлен в периоде реконвалесценции в виде нормализации продукции секреторного IgA и положительных изменений микробиоты ротоглотки и подтвержден очень низким уровнем рецидивирования в группе детей, получавших Лизо-

бакт в качестве препарата комплексной терапии.

В 2014 г. профессор В.А. Петров предложил краткий алгоритм лечения пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом с необходимостью оценки тяжести состояния, учета отягощенности преморбидного фона и статуса часто болеющего ребенка при назначении препаратов. Согласно алгоритму, Лизобакт – обязательный компонент комплексной терапии часто болеющих детей и пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Этиотропные противовирусные препараты прямого действия показаны всем детям с ОРВИ и гриппом, независимо от тяжести состояния. К препаратам нового поколения для лечения гриппа относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) с очень узким временным терапевтическим коридором: максимальная эффективность отмечается при использовании в первые 48 часов от начала заболевания. В остальные периоды заболевания высокую эффективность демонстрируют интерфероны и их селективные индукторы. В такой ситуации оправданно назначение муколитической терапии, в частности препарата карбоцистеин (Бронхобос). Бронхобос нормализует вязкость, эластичность и объем слизи, восстанавливая клиренс и обеспечивая эффективный отток.

Кроме того, к преимуществу препарата Бронхобос (карбоцистеин) относится его способность ускорять купирование воспаления. Наряду с прямой и непрямой противовоспалительной активностью Бронхобос (карбоцистеин) имеет еще одно важное свойство: он усиливает эффективность антибиотикотерапии. Например, при одновременном

<sup>5</sup> Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. и др. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. № 1. С. 69–72.

<sup>6</sup> Вавилова В.П. Современные технологии в программе реабилитации патологии лимфоглоточного кольца у часто болеющих респираторными заболеваниями детей // Вестник оториноларингологии. 2003. № 4. С. 37–41.

<sup>7</sup> Усенко Д.В., Погорелова О.О., Горелов А.В. и др. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической ЛОР-патологией // Фарматека. 2010. № 4. С. 72–76.



Сателлитный симпозиум компании «Босналек»

применении с амоксициллином карбоцистеин повышает содержание антибиотика в бронхиальном секрете.  
«В отличие от ацетилцистеина, который нельзя комбинировать

с рядом антибактериальных препаратов при одновременном приеме, карбоцистеин может быть препаратом выбора независимо от проводимой антибактериальной терапии», – отметил Д.В. Усенко.

Завершая выступление, докладчик обратил внимание аудитории на то, что в целях профилактики и лечения респираторных вирусных инфекций можно использовать фитотерапию как дополнительный метод.

**Острая диарея у детей на курортах России**

Большинство диарейных заболеваний носит инфекционный характер, а острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии детского возраста. По словам Александра Васильевича ГОРЕЛОВА, руководителя клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии, члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н., высокая распространенность острой диареи может быть обусловлена низким качеством продуктов питания и питьевой воды.

Основными вирусными агентами ОКИ признаны рота-, астро-, калици-, энтеро- и аденовирусы. В нашей стране бактериальные ОКИ чаще вызваны сальмонеллой и кампилобактером.

Спектр энтеропатогенов зависит от возраста пациента. Наиболее частые кишечные патогены у детей в возрасте до года – рота-, норо-, аденовирусы и сальмонелла. У детей в возрасте от года до четырех лет спектр данных патогенов расширяется за счет кампилобактера и иерсинии. Кампилобактер, сальмонелла и ротавирус – основные возбудители ОКИ у детей старше пяти лет.

По данным регистрации и учета инфекционных болезней, в микробном пейзаже возбудителей ОКИ, выделенных от больных в Москве в 2014 г., в 49% случаев присутствовала ротавирусная инфекция. Согласно данным НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург), этиологическая структура ОКИ за 2009–2015 гг. в большинстве случа-

ев была представлена ротавирусными (24,17%) и норовирусными диареями (12,66%). Значительную долю занимали бактериальные (8,84%) и смешанные ОКИ (9,44%). Спектр возбудителей в этиологической структуре ОКИ зависит от сезона. В летнее время на российских курортах наблюдается всплеск бактериальной диареи и диареи смешанной этиологии. Например, в Краснодарском крае максимальное число случаев вирусно-бактериальных ОКИ у детей приходится на летние месяцы. Согласно собственным данным профессора А.В. Горелова, в Москве только у 33% детей в возрасте до трех лет имеет место сальмонеллез в чистом виде. В большинстве случаев выявляются сальмонеллезно-вирусные инфекции.

Как известно, ротавирусная инфекция передается фекально-оральным путем. Отличительной особенностью ротавируса является его устойчивость к условиям внешней среды и основным дезинфектантам. Следовательно, его передача возможна как до, так и после манифестации клинических симптомов. В исследовании О.А. Литвинчук и соавт. (2012 г.) только 10% детей с ротавирусной и 9% детей с норовирусной инфекцией прекращали выделять патогены к моменту выписки из больницы<sup>8</sup>.

Последствиями ротавирусной инфекции могут быть не только поражения кишечника, но и внекишечные проявления – респираторные осложнения, поражения органов брюшной полости, иные симптомы (синдром Кавасаки,



Профессор  
А.В. Горелов

ДВС-синдром, внезапная смерть во время сна)<sup>9</sup>.

Отсроченным исходом ротавирусной диареи в 40% случаев может стать постинфекционный синдром раздраженного кишечника либо аллергический синдром у детей с отягощенным наследственным анамнезом.

К другим жизнеугрожающим осложнениям ОКИ относятся гиповолемический и инфекционно-токсический шок, гемолитико-уремический синдром, острая почечная и сердечная недостаточность, пневмония, отит, менингит, пиелонефрит, гепатит. Известна роль ОКИ как триггера аутоиммунных процессов и хронических воспалительных заболеваний кишечника. В мире инфекции, вызванные пневмококком и ротавирусом, уносят жизни 2/3 больных детей. Не случайно даже в слаборазвитых странах проводится вакцинация от ротавирусной инфекции.

Диагностика ОКИ основана на выявлении антигена возбудителя в фекалиях с помощью быстрых тест-полосок, белкового капсида вируса методом иммунофермент-

<sup>8</sup> Литвинчук О.А., Горелов А.В., Подколзин А.Т., Николаева Т.А. Этиология внутрибольничных острых кишечных инфекций у детей в условиях профильного стационара // Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2012.

<sup>9</sup> Blutt S.E., Matson D.O., Crawford S.E. et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia // PLoS Med. 2007. Vol. 4. № 4. P. e121.



ного анализа, электронной микроскопии испражнений.

Терапия ОКИ зависит от доминирующего синдрома, но всегда начинается с регидратации. Для компенсации водно-электролитных и кислотно-щелочных нарушений при диарее у детей применяют низкомолярные растворы (Гидровит, БиоГая ОРС, Хумана Электролит, Регидрон био). В комплексной терапии острой инфекционной диареи используют энтеросорбенты, в частности диоктаэдрический смектит. Именно этот сорбент с доказанной при вирусных диареях эффективностью включен в европейские рекомендации по лечению острого диарейного гастроэнтерита.

Изменения алгоритма диетотерапии при ОКИ связаны с отказом от голодных диет, водно-чайных пауз и сохранением грудного вскармливания. Исходя из европейских рекомендаций по лечению ОКИ, грудное вскармливание не следует прекращать более чем на 4–6 часов после начала регидратации, его необходимо продолжать у детей первых месяцев жизни во время острого гастроэнтерита. Детям первого года жизни, находящимся на смешанном и искусственном вскармливании, рекомендованы кисломолочные смеси, смеси со сниженным уровнем лактозы или безлактозные.

Для усиления этиотропного эффекта могут быть использованы препараты на основе монопробиотических штаммов с доказанной эффективностью (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*).

Показаниями к назначению антибактериальной терапии при острой диарее у детей служат тяжелые и среднетяжелые формы инвазивных диарей, возраст до 13 месяцев, иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция, проведение иммуносупрессивной и длительной глюкокортикостероидной терапии, гемолитическая анемия, органическая патология центральной нервной системы. Антибиотики назначают детям с гемоколитом, шигеллезом независимо от их

возраста, а также при вторичных бактериальных осложнениях.

Безусловно, необходимо выбирать антибиотики с доказанной эффективностью и безопасностью. Препаратом стартовой терапии ОКИ у детей считается нифуроксазид (Энтерофурил) с солидной доказательной базой. Энтерофурил отличается широким антимикробным спектром. Он воздействует не только на грамположительные (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) и грамотрицательные (*Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp.) бактерии и патогенные грибы (*Candida albicans*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp.), но и на простейшие (*Lambliа intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*).

«Мы сравнивали Энтерофурил с Макмирором и установили, что Энтерофурил не только устраняет причину диареи, но и оказывает щадящее воздействие на нормальную микрофлору», – пояснил профессор

А.В. Горелов. На фоне применения Энтерофурила наблюдаются положительные изменения внутриполостной среды толстой кишки и толстокишечного микробиоценоза, что выражается в снижении активности условно патогенных аэробов, нормализации баланса аэробных и анаэробных популяций.

Таким образом, Энтерофурил является эффективным средством этиотропной терапии ОКИ инвазивного генеза и может быть рекомендован в качестве стартового препарата при острых диареях инвазивного типа у детей, а также при ОКИ на фоне вирусных инфекций в сочетании с пробиотиками.

«Мы не отличаемся от западных коллег в подходах к терапии и выбираем препараты с максимальной доказанностью и минимальными побочными эффектами», – подчеркнул профессор А.В. Горелов, завершая выступление.

### Заключение

Одной из основных проблем лечения острых респираторных заболеваний у детей, возбудители которых зачастую имеют вирусно-бактериальную этиологию, является поиск эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии. Таблетки для рассасывания Лизобакт представляют собой уникальную комбинацию лизоцима гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида, что обеспечивает иммуномодулирующее действие и высокий профиль эффективности и безопасности. Согласно представленному на симпозиуме алгоритму лечения ОРВИ и гриппа, Лизобакт следует включать в состав комплексной терапии часто болеющих детей и пациентов с отягощенным преморбидным фоном.

Любая респираторная инфекция поражает эпителий дыхательных путей, что требует назначения муколитика. Назначение препарата карбоцистеина (Бронхобос)

наиболее оправданно, поскольку он эффективно восстанавливает слизистую оболочку дыхательных путей, в том числе придаточных пазух носа, полости среднего уха, и улучшает местный иммунитет. Отличительной особенностью карбоцистеина считается его совместимость с антибиотиками, а также способность усиливать эффективность антибиотикотерапии.

Этиотропная терапия – важный компонент алгоритма лечения диарейных заболеваний инфекционной этиологии у детей. Антимикробный препарат широкого спектра действия Энтерофурил (нифуроксазид) не только устраняет причину диареи и препятствует развитию бактериальных осложнений, но и позволяет сохранить нормальную микрофлору кишечника. Эффективное и безопасное средство этиотропной терапии ОКИ инвазивного генеза Энтерофурил рекомендован в качестве стартового препарата при острых диареях инвазивного типа у детей. ☺

## Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



## XXXI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ

# НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

## в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
(ул. Академика Опарина, д. 4)

**5–8 июня 2018 года**

### Руководители конгресса:

**Адамян Л.В.**, академик РАН, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов

**Сухих Г.Т.**, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППО педиатров Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

### ПРИ УЧАСТИИ

- Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL)
- Европейской ассоциации по гинекологической эндоскопии (ESGE)

Международный конгресс проводится совместно с ведущими учеными, признанными авторитетами современной гинекологии России, СНГ, ближнего и дальнего зарубежья, и при участии международных экспертов в области гинекологической хирургии **S. Bettocchi (Италия), M. Brannström (Швеция), V. Cela (Италия), J. Deprest (Бельгия), A. Ebert (Германия), С. Exacoustos (Италия), A. Graziottin (Италия), J. Hamou (Франция), J. Keckstein (Австрия), Ph. Koninckx (Бельгия), E. Leblanc (Франция), M. Malzoni (Италия), M. Tahlak (ОАЭ), Yo. Ota (Япония), I. Ota (Япония), A. Setúbal (Португалия), H.-R. Tinneberg (Германия), R. Tozzi (Италия), A. Ussia (Италия), A. Wattiez (Франция), E. Zupi (Италия)** и др.

В рамках программы – ежедневные интерактивные видеотрансляции хирургических вмешательств из трех операционных залов центра с online-обсуждением тактики лечения в конкретном клиническом случае, хирургической техники и приемов, послеоперационного ведения. В рамках конгресса состоится **тренинг по лапароскопической хирургии Winner's Course** под руководством **профессора A. Wattiez (Франция)** и академика **Л.В. Адамян**.

**Крайний срок подачи тезисов – 20 апреля 2018 года**

Реклама

Подробная информация, регистрация – на сайте [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

**М+Э МЕДИ Экспо**

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал для провизоров и фармацевтов**



**Журнал для организаторов здравоохранения**