

Ф.С. Харламова<sup>1,2,3</sup>, О.В. Шамшева<sup>1,2</sup>, О.С. Остапущенко<sup>3</sup>

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ СОЧЕТАННОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой (гл. врач – проф. И.М. Османов), <sup>3</sup>Вэссэл клиник (ген. директор – д.м.н. Р.Ю. Юдин), Москва, РФ



Целью исследования явилась сравнительная оценка состояния микробиоты двух основных биотопов – ротоглотки и кишечника в зависимости от варианта течения микоплазмоза и герпесвирусной инфекции (ГВИ). Представлены результаты комплексного обследования 73 больных в возрасте от 1 года до 12 лет, страдающих различными вариантами микоплазменной и герпесвирусной инфекций в моно- и микстсочетаниях. Установлена коррелятивная связь между глубиной дисбиоза указанных биотопов, вариантом течения микоплазмоза и ГВИ и сердечно-сосудистыми расстройствами. Определены иммунологические критерии формирования поствоспалительного фиброза сосудов и клапанов сердца на фоне васкулита при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции.

**Ключевые слова:** микоплазменная инфекция, герпесвирусная инфекция, микробиота, васкулит, клапаны сердца, макрофаги, дети.

**Цит.:** Ф.С. Харламова, О.В. Шамшева, О.С. Остапущенко. Клинико-патогенетическое значение нарушений микробиоты и показателей врожденного иммунитета в формировании патологии сердечно-сосудистой системы у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 70–79.

F.S. Kharlamova<sup>1,2,3</sup>, O.V. Shamsheva<sup>1</sup>, O.S. Ostapushchenko<sup>3</sup>

## CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF MICROBIOTA DISORDERS AND INNATE IMMUNITY INDICATORS IN THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY IN CHILDREN WITH COMBINED MYCOPLASMA AND HERPES VIRUS INFECTION

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital (Chief Doctor prof. I.M. Osmanov); <sup>3</sup>Vessel Clinic (General Director R.Yu. Yudin, MD), Moscow, Russia

Objective of the research is a comparative assessment of microbiota state of two main biotopes – the oropharynx and intestine, depending on the course of mycoplasmosis and herpes virus infections (HVI). The article presents the results of a comprehensive survey of 73 patients aged from 1 year to 12 years with various variants of mycoplasmal and herpes virus infections: in mono and mixed combinations. A correlative relationship was revealed between dysbiosis depth of the indicated biotopes, the course of mycoplasmosis and HVI, and cardiovascular disorders. Immunological criteria for the formation of post-inflammatory vascular fibrosis and valvular heart disease caused by vasculitis with combined mycoplasmal and herpes virus infections were determined.

### Контактная информация:

Харламова Флора Семеновна – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней у детей ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1  
Тел.: (903) 748-40-37, E-mail: kharlamova47@bk.ru  
Статья поступила 15.05.18, принята к печати 19.09.18.

### Contact Information:

Kharlamova Flora Semenovna – MD., prof. of Infectious Diseases in Children Department, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1  
Tel.: (903) 748-40-37, E-mail: kharlamova47@bk.ru  
Received on May 15, 2018, submitted for publication on Sep. 19, 2018

**Keywords:** *mycoplasma infection, herpes virus infection, microbiota, vasculitis, heart valves, macrophages, children.*

**Quote:** *F.S.Kharlamova, O.V.Shamsheva, O.S.Ostapushchenko. Clinical and pathogenetic significance of microbiota disorders and innate immunity indicators in the formation of cardiovascular system pathology in children with combined mycoplasma and herpes virus infection. PEDIATRIA. 2019; 98 (1): 70–79.*

Актуальность обсуждаемой проблемы определяется тем, что в структуре рекуррентных респираторных заболеваний у детей сочетанное течение микоплазмоза с герпетическими инфекциями (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1,2, ВГЧ-6) обнаруживается у каждого 3-го больного [1, 2]. При этом основными диагнозами при обращении к врачу более чем в 60% случаев являются тонзиллофарингит, тонзиллит+риносинусит, бронхит с длительным кашлем, лихорадка неясного генеза, пневмония, синдром хронической усталости на фоне частых респираторных заболеваний [1]. Инфицированность населения микоплазмами достигает 70%, а среди заболеваний респираторного тракта, по данным различных авторов, – до 67%. Отмечаются ежегодные сезонные подъемы заболеваемости в холодное время года. Эпидемии повторяются каждые 3–5 лет. При эпидемических подъемах увеличивается число заболевших микоплазмозом до 20–40% к общему числу в структуре других респираторных инфекций.

Доказано, что микоплазмы могут длительно персистировать, размножаться не только внеклеточно, но и внутриклеточно, нарушать нормальные регуляторные механизмы стволовых, иммунокомпетентных и других клеток, вызывая в них хромосомные aberrации [2]. Выделяя экзотоксин, а в некоторых случаях и нейротоксин, эти патогены оказывают первичное токсическое действие на эпителий респираторного тракта, лимфоузлов, нервную и сердечно-сосудистую системы, что нередко сопровождается нарушением микроциркуляции, васкулитом и образованием тромбов [3–5]. Подобная патология регистрируется нередко среди повторно и длительно болеющих детей, среди которых значительный удельный вес составляют пациенты с микоплазмозом, сочетающимся с активно персистирующей герпесвирусной инфекцией (ГВИ) 1-го, 2-го, 4-го и/или 5-го и 6-го типов, при которых нередко развивается васкулит на фоне эндотелиальной дисфункции [3, 4].

У таких микроорганизмов, как герпесы, микоплазмы, хламидии и др., сформировались механизмы, с помощью которых они могут манипулировать естественной гибелью клеток хозяина, блокируя ее, так как последняя лишает их среды обитания. Герпесвирусы изобрели подобный способ ускользания от Т-киллеров и НК-клеток, инфицируя иммунокомпетентные клетки и выживая в Т-, В-лимфоцитах и клетках моноцитарно-макрофагального ряда. Активно персистирующая герпетическая инфекция рецидивирует в условиях подавленной активности клеток макрофагально-фагоцитирующей системы, недостаточности системы интерфероногенеза, дисбаланса иммунологической регуляции

и недостаточности реакций клеточной цитотоксичности в отношении элиминации инфицированных клеток [5–8]. Говоря о столь распространенных в человеческой популяции активно текущих микоплазменной и герпесвирусной инфекциях, не вызывает сомнения сложившееся представление о том, что инфекционный процесс, вызванный болезнетворными бактериями или вирусами, вероятнее всего, свидетельствует об аномальном изменении в целом микробного биоценоза, вследствие избыточного размножения возбудителя инфекции, а инфекционный процесс оценивается как дисбиотическое состояние с преобладанием одного или нескольких возбудителей в составе микробиоты того или иного локуса организма [9].

Известно, что слизистые оболочки респираторного тракта постоянно подвергаются воздействию различных вирусных, бактериальных антигенов, аллергенов и других чужеродных веществ. Особенностью этого биотопа являются его открытость и вероятность обнаружения в данной зоне микроорганизмов, относящихся как к микробиоценозу ротоглотки, дыхательных путей, так и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9, 10].

Определение характера иммунных нарушений, изменений микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки, респираторного тракта и сердечно-сосудистых поражений при микоплазмозе и его сочетанном течении с ГВИ является малоизученной, но весьма актуальной проблемой.

На кафедре инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в условиях клинических баз проводились исследования в 2014–2018 гг. у часто и длительно болеющих детей в возрасте от 6 мес до 15 лет, страдающих микоплазменной (МсИ) и сочетанной с ней ГВИ. Начальный этап исследований (2014–2016 гг.) в основном посвящен был проблеме васкулита при данных инфекциях.

С 2016 по 2018 гг. целью настоящего исследования явились оценка качественного и количественного состава микробных патогенов – ассоциантов ротоглотки, кишечника, изучение функционального состояния макрофагально-фагоцитирующей системы и характера поражений сердечно-сосудистой системы при активно персистирующих моно- и сочетанной МсИ и ГВИ у часто и длительно болеющих детей.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 73 больных в возрасте от 1 года до 12 лет, не получавших на момент обследования антимикробной терапии. Из них у 5 регистрировалась активно текущая смешанная МсИ, у 18 – смешанная ГВИ и 50

больных страдали МсИ+ГВИ. Среди них от 1 года до 3 лет было 13 детей, от 4 до 7 лет – 23 и от 7 до 12 лет – 37. В клинической характеристике наблюдавшихся больных отмечались рецидивы риносинусита, бронхита, обструктивного бронхита, тонзиллофарингита, нередко сочетавшегося с аденоидитом и отитом; синдром хронической усталости, васкулит, судорожный синдром (рис. 1).

В мониторинге комплексного обследования больных использовали следующие методы:

- анализы периферической крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма;
- определение специфического антигена микоплазм и антител (АТ) к микоплазмам классов IgM и IgG с помощью РАГА, ИФА и РПГА [1, 2];
- АТ классов IgM и IgG к токсоплазмам, к герпесам 1-го, 2-го, 4-го, 5-го и 6-го типов, к пневмоцистам; АТ-IgA, IgM и IgG к хламидиям с помощью ИФА;
- в НРИФ определяли антигены указанных герпесов в мононуклеарах периферической крови, методом ПЦР в крови на ДНК герпесов с определением количества копий;

- микробиологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, слизистых оболочек передней трети носовых ходов и ротоглотки. Использовали общепринятую методику согласно приказу МЗ № 535 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клиничко-бактериологических лабораториях ЛПУ» (1985). Количество микроорганизмов выражали в логарифмах колониеобразующих единиц на тампон/мл (КОЭ/т, мл). Учитывали количество и видовой состав грамотрицательных и грампозитивных анаэробных бактерий и грибов рода *Candida*. Оценку микробиоценоза кишечника проводили по методам, приведенным в отраслевом стандарте «Дисбактериоз кишечника» с использованием метода количественного учета видов и вариантов микроорганизмов, входящих в его состав;

- иммунологическое исследование: оценка функционального состояния мононуклеарных фагоцитов и степени фиброобразования зоны стереотипной асептической воспалительной реакции (АВР) (тест «кожного окна» (по Rebusck J.W., Crowley J.A., 1955); метод основан на проведении стерильной скарификации кожи на предплечье с последующим наложением на эту зону стерильного стекла для получения отпечатка клеточного состава воспалительного экссудата и оценки характера течения АВР, являющейся стереотипной для любой поврежденной ткани. В норме в первые 6 ч течения АВР в зону воспаления мигрируют нейтрофилы, в последующие 18 ч нейтрофилы поглощаются макрофагами и зона воспаления представлена в основном макрофагами – в среднем до 75%, остальной клеточный состав представлен до 5% лимфоцитами, до 18% деградированными нейтрофилами и до 2% фибробластами, которые в норме продуцируют нежный collagen в умеренном количестве (рис. 2 и 3);

- маркером зрелости макрофагальных клеток является 5-нуклеотидаза – в процессе созревания, увеличения их размера и числа Fc-рецепторов нарастают потенции этого фермента, что усиливает его антигенпрезентирующую способность и секреторную активность (рис. 4). Определение активности этого

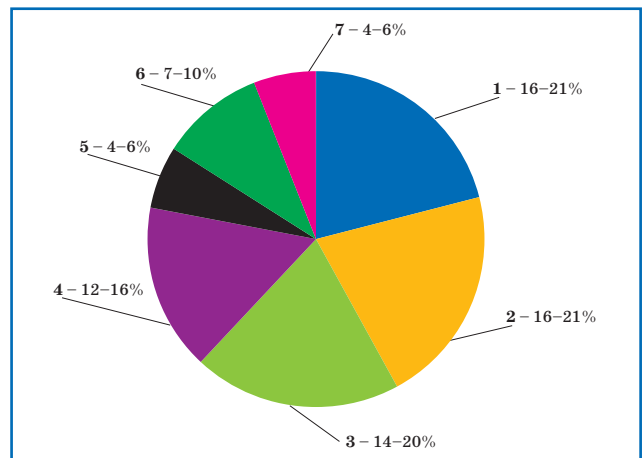


Рис. 1. Клинические диагнозы на момент обращения при моно- и сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекциях (n=73).

1 – бронхит, 2 – обструктивный бронхит, 3 – тонзиллофарингит+аденоидит+отит, 4 – риносинусит, 5 – васкулит, 6 – синдром хронической усталости, 7 – судорожный синдром.

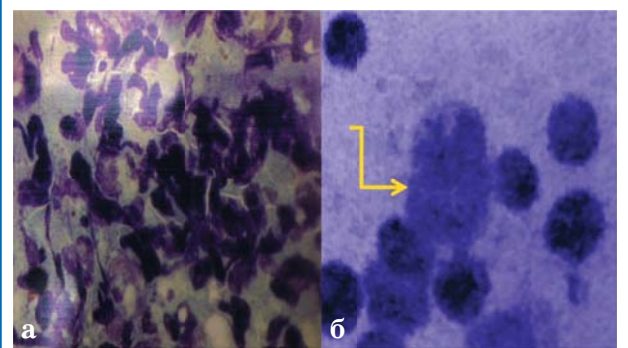


Рис. 2. Физиологически в норме в первые 6 ч течения АВР через капиллярную стенку мигрируют нейтрофилы (а), которые индуцируют миграцию в эту зону моноцитов, созревающих в тканевые макрофаги (б).

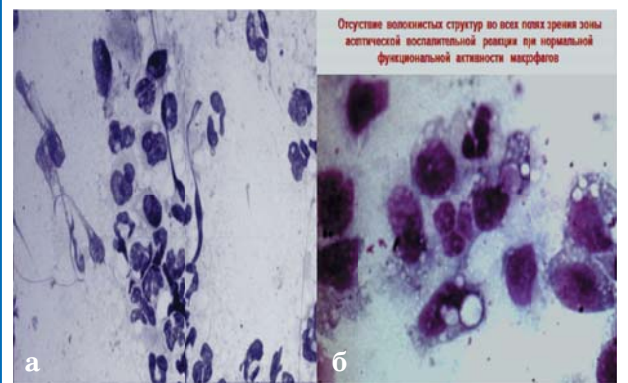


Рис. 3. Слабое накопление нежных волокон (а) в зоне АВР при нормальной функциональной активности макрофагов; отсутствие волокнистых структур во всех полях зрения зоны асептической воспалительной реакции при нормальной функциональной активности макрофагов (б).

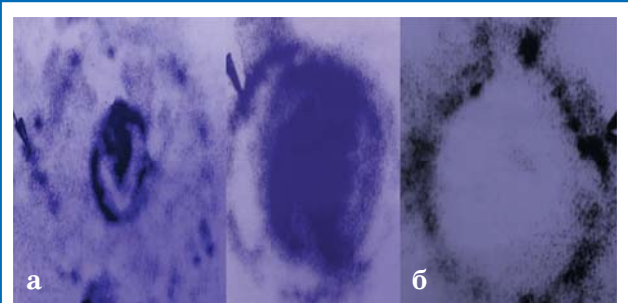


Рис. 4. Ферментативная активность 5-нуклеотидазы макрофагов в норме (а) и при депрессии их функционального состояния (б).



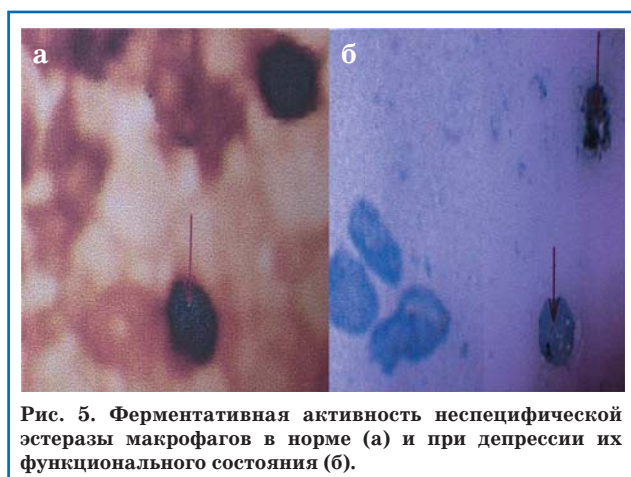


Рис. 5. Ферментативная активность неспецифической эстеразы макрофагов в норме (а) и при депрессии их функционального состояния (б).

фермента проводили по методу D. Naidos и O.E. Pratt [10, 11];

- определение активности неспецифической  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы (гидролазы) в макрофагах по Н. Löffler с помощью  $\alpha$ -нафтилацетата (Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун, 2006; В.В. Меньшиков, 1982). Неспецифическая эстераза (гидролаза) обеспечивает переваривающую активность и завершенность фагоцитоза макрофагами (рис. 4 и 5);

- для оценки линейных скоростных характеристик кровотока и тонуса артерий интракраниальных (ТК) и брахиоцефальных артерий (БЦА), в т.ч. и степени эластичности и толщины комплекса интимамедиа (КИМ) стенок сосудов, проводили дуплексное сканирование сосудов головы и шеи с помощью ультразвуковой системы SonoScape S6 и Medison Sono ACE X8 [12, 13].

Статистический анализ результатов исследований проводили с использованием прикладной программы Microsoft Excel 2010, Statistica 6. Определяли среднюю арифметическую вариационного ряда  $M$ , ошибку средней арифметической ( $\pm m$ ). Достоверность различий средних параметров кровотока и его сигмальных отклонений в сравниваемых группах здоровых и больных детей определяли по  $t$ -критерию Стьюдента.

### Результаты

Доминирующими симптомами на момент обследования были лихорадка неясного гене-

за, субфебрилитет, лимфаденопатия, синдром хронической усталости, судорожный синдром (фебрильные судороги), гепатоспленомегалия, катаральные явления в ротоглотке, риносинусит, тонзиллофарингит, гематологические нарушения (рис. 6). Явления васкулита при микстинфекции *Mc. hominis+pneumonia* и ГВИ регистрировались у 5 детей в виде папулезной сыпи с геморрагическим пропитыванием на фоне тонзиллофарингита и синусита, что указывало на эндотелиальную дисфункцию (рис. 7).

В этиологической структуре МсИ у 5 детей без сочетания с ГВИ и у 50 детей в сочетании с таковой выявлялась смешанная МсИ (рис. 8 и 9). Среди 18 детей с ГВИ без сочетания с микоплазмозом вариант моноинфекции регистрировался у 3 детей, а смешанная ГВИ – у 15. В группе 50 детей с сочетанной ГВИ и микоплазмозом моно-ГВИ выявлялась у 45 детей и смешанная ГВИ – у 5 (табл. 1 и 2).

В микробиоценозе ротоглотки у 73 больных (5 – с микоплазмозом, 18 – с ГВИ и у 50 – с сочетанной ГВИ и микоплазмозом) выявлено достоверно более значимое накопление патогенов-ассоциантов при сочетанной МсИ+ГВИ. Так, если у больных только с микоплазмозом среди обнаруженных 11 патогенов доминировали преимущественно  $\beta$ -гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк, то при более значимом накоплении уже 28 патогенов у детей с ГВИ доминировали в сочетании с  $\beta$ -гемолитическим стрептококком и золотистым стафилококком синегнойная палочка и *Candida*, а у больных с сочетанной МсИ+ГВИ среди обнаруженных 69 патогенов количество выше указанных сочетаний патогенов достоверно в 2–3 раза ( $p < 0,001$ , по  $t$ -критерию Стьюдента) превышало таковые показатели у детей, страдающих только микоплазмозом или ГВИ (табл. 3).

Из 73 наблюдавшихся больных у 47 проводили исследование биоценоза кишечника (у 5 детей с микоплазмозом, у 10 – с ГВИ и у 32 – с сочетанной МсИ+ГВИ) (табл. 4). Из них у 41 больного отмечено снижение показателей основной (обли-

Таблица 1

### Спектр ГВИ без сочетания с микоплазмозом (n=18)

Варианты ГВИ	Название вирусов	Количество	Маркеры серодиагностики
Моноинфекция n=3	ВЭБ	1	АГ, IgG–
	ЦМВ	1	АГ, IgM
	ВГЧ-6	1	АГ–, IgM
Смешанная инфекция n=15	ВЭБ+ВГЧ-6	3	АГ– АТ IgG к EBNA, АГ и АТ к ВГЧ-6 IgG в диагностически значимом титре
	ЦМВ+ВГЧ-6+ВПГ-1	1	АГ, IgG
	ВЭБ+ВПГ-1+ВГЧ-6	3	АТ IgG к EBNA, АГ ВПГ, АГ ВГЧ-6
	ЦМВ+ВЭБ+ВГЧ-6	4	АГ, IgG
	ВПГ-1+ВЭБ	1	АТ IgG к EBNA, АГ ВПГ
	ЦМВ+ВЭБ+ВПГ-1	1	АТ IgG к EBNA, АГ ВПГ
	ЦМВ+ВЭБ	1	АГ–, IgG в диагностически значимом титре
ВПГ-1+ВГЧ-6	1	АГ, IgG	

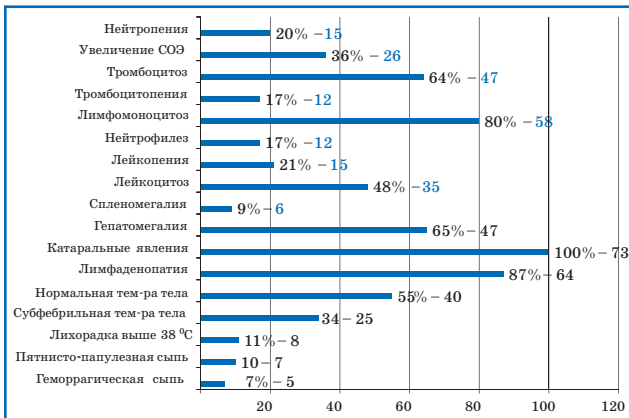


Рис. 6. Клинические симптомы у часто и длительно болеющих детей при моно- и сочетанной МсИ и ГВИ (n=73).



Рис. 7. Васкулит при Мс+ГВИ.

гатной) микрофлоры – бифидо- и лактобактерий ниже  $10^9$  и  $10^8$  соответственно, углубление этих изменений отмечалось достоверно в группе больных только с ГВИ и более значительно при сочетанной МсИ+ГВИ. На фоне этих инфекций обнаружены 85 патогенов, количество которых достоверно коррелировало с нарастанием степени дисбиоза при ГВИ и значительно больше при сочетанной с микоплазмозом инфекции (табл. 4). Если при микоплазмозе у 4 из 5 больных обнаруживались клебсиеллезная, стафилококковая и клостридиальная инфекции, превышающие предельно допустимые показатели колонизации толстого кишечника, то при ГВИ у 9 из 10 обследованных больных, наряду с этими патогенами, обнару-

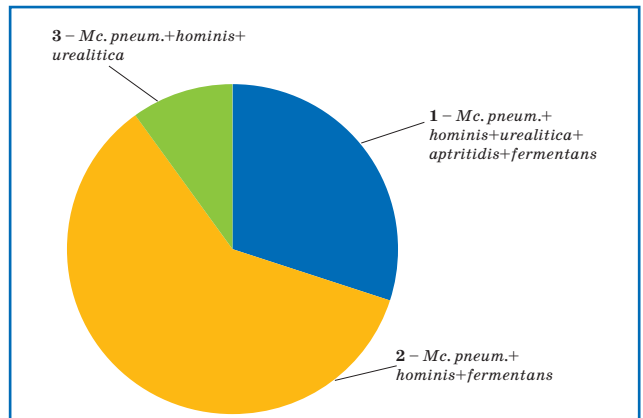


Рис. 8. Спектр микоплазменных инфекций у детей без сочетания с ГВИ (n=5). 1 - n=3, 2 - n=1, 3 - n=1.

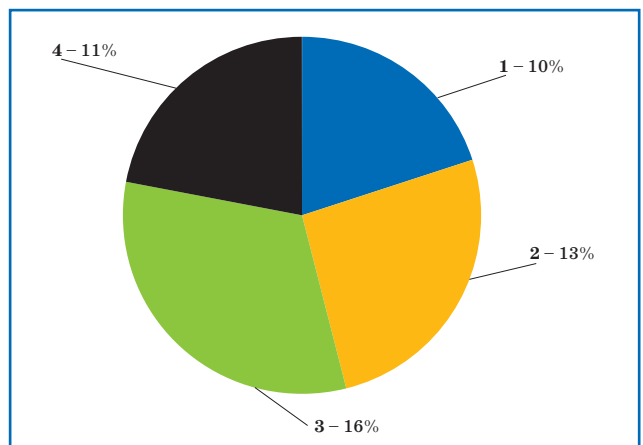


Рис. 9. Спектр микоплазменных инфекций у детей в сочетании с ГВИ (n=50). 1 - *Mc. pneum., hominis, apritidis*; 2 - *Mc. pneum., hominis, fermentans, urealitica*; 3 - *Mc. pneum., hominis*; 4 - *Mc. hominis, fermentans*.

живалась синегнойная палочка. У 32 больных с сочетанной инфекцией на фоне выраженности дисбиоза отмечено достоверное нарастание количества патогенов – до 71 ( $p < 0,001$  по t-критерию Стьюдента), в составе которых доминировали клебсиеллезная, стафилококковая, синегнойная, клостридиозная и кандидозная инфекции (табл. 4).

Таким образом, полученные результаты изучения микрофлоры двух основных биотопов у больных с персистирующей ГВИ и МсИ свиде-

Таблица 2

Спектр ГВИ в сочетании с микоплазмозом (n=50)

Варианты ГВИ	Название вирусов	Количество	Маркеры серодиагностики
Моноинфекция n=3	ВЭБ	18	АГ, АТ IgG – у всех
	ЦМВ	6	АГ – у всех, АТ – IgM – 6
	ВГЧ-6	15	АГ – у всех; АТ IgM – 6; АТ IgG – 9;
	ВПГ-1	6	АГ – 6; АТ IgM – 3; IgG – 3
Смешанная инфекция n=15	ВЭБ+ВГЧ-6	1	АГ – , АТ IgG к EBNA, АТ к ВГЧ-6 IgG в диагностически значимом титре
	ЦМВ+ВГЧ-6+ВПГ-1	1	АГ, АТ IgG
	ВЭБ+ВПГ1+ВГЧ-6	1	АГ, АТ IgG
	ЦМВ+ВЭБ+ВГЧ-6	1	АГ, АТ IgG
	ВПГ-1+ВЭБ	1	АТ IgG к EBNA, АГ ВПГ+EBNA

Показатели микрофлоры ротоглотки у детей при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях (n=73)

Микрофлора ротоглотки	Здоровые дети	Микоплазмоз (n=5)	ГВИ (n=18)	Сочетанная ГВИ+МсИ (n=50)
Число обследованных		5	18	50
Частота высева и среднее содержание lg КОЕ/г		11	28	69
$\alpha$ -гемолитический стрептококк	$10^5-10^8$	–	–	–
Нейссерии	$10^5-10^7$	–	–	–
Коагулазонегативные стафилококки	$10^5-10^7$	–	–	–
Непатогенная гемофильная палочка	$10^4$	–	–	–
Коринебактерии нетоксигенные	$10^4$	–	–	–
<i>Streptococcus pneum.</i>	0	$\geq 0 - 1$	$\geq 0$	$\geq 0 - 1$
<i>Streptococcus pyogenes</i> $\beta$ -гемолитический стрептококк	0	$\geq 0 - 6$	$\geq 0 - 4$	$\geq 0 - 31$
Золотистый стафилококк	$10^3-10^4$	$\geq 10^4 - 2$	$\geq 10^4 - 10$	$\geq 10^4 - 19$
<i>E. coli</i>	$10^3-10^4$	$\geq 10^4 - 1$	–	–
<i>Klebsiella pneumonia</i>	$10^3-10^4$	$\geq 10^4 - 1$	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	$10^3-10^4$	–	$\geq 10^4 - 8$	$\geq 10^4 - 14$
Гемолизирующий стафилококк	0	–	$\geq 0 - 2$	–
<i>Candida</i>	$10^5$	–	$\geq 10^2 - 4$	$\geq 10^2 - 4$
M $\pm$ m, достоверные различия между сравниваемыми группами *p<0,001		2,2 $\pm$ 0,9	4,7 $\pm$ 1,6	13,8 $\pm$ 5,6*

Таблица 4

Показатели микробиоценоза кишечника у детей при герпесвирусной и микоплазменной инфекциях (n=73)

Микрофлора кишечника	Здоровые дети	Микоплазмоз (n=5)	ГВИ (n=18)	Сочетанная ГВИ+МсИ (n=50)
Число обследованных	–	5	10	32
Частота высева и среднее содержание lg КОЕ/мл	–	5	9	71
Бифидобактерии	$\geq 10^9$	$\leq 10^8 - 1$	$\leq 10^8 - 10$	$\leq 10^8 - 26$
Лактобактерии	$\geq 10^8$	$\leq 10^5 - 5$	$\leq 10^7 - 8$	$\leq 10^7 - 28$
<i>E. coli</i> гемолизирующая	0	–	–	$\geq 0 - 1$
<i>Klebsiella pneumonia</i>	$\leq 10^5$	$\geq 10^5 - 2$	$\geq 10^5 - 1$	$\geq 10^5 - 12$
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	$\leq 10^2$	–	$\geq 10^2 - 1$	$\geq 10^2 - 15$
Золотистый стафилококк	$10^3-10^5$	$\geq 10^5 - 1$	$\geq 10^5 - 1$	$\geq 10^5 - 13$
Клостридии	$\geq 10^4$	$\geq 10^4 - 2$	$\geq 10^4 - 6$	$\geq 10^4 - 20$
<i>Candida</i>	$10^2$	–	–	$\geq 10^2 - 10$
M $\pm$ m, достоверные различия между сравниваемыми группами *p<0,001, **p<0,05		1,6 $\pm$ 0,4	2 $\pm$ 2**	11,8 $\pm$ 2,3*

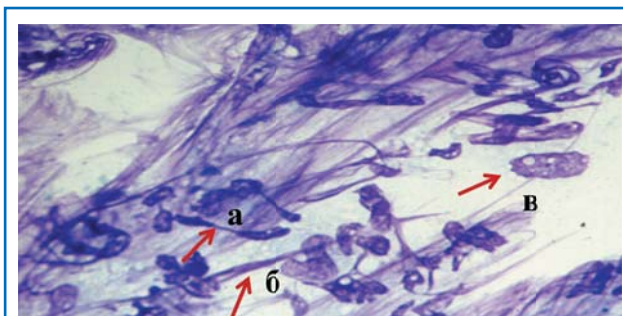


Рис. 10. Значительное накопление волокон с видимой продукцией фибробластами (а) коллагена в виде массивных пучков (б) при значительном скоплении экссудата и грубой структурной деградации макрофагальных элементов (в) в зоне АВР (модифицированный тест «кожного окна» Rebeck J.A.).

тельствовали о глубоких дисбиотических нарушениях у детей, при наличии у них интоксикационного синдрома, клинических проявлений в носо- и ротоглотке, респираторном тракте, генерализованной лимфаденопатии, гематологических сдвигов и явных проявлений васкулита. Подобные нарушения микробиоты при сочетанной МсИ и ГВИ позволяли рассматривать их в качестве выраженного инфекционного процесса в развитии васкулита и формировании другой соматической патологии.

Каковы же иммунологические критерии несостоятельности клеток врожденного и адаптивного иммунитета, приводящей к нарушению

Показатели линейной скорости кровотока (ЛСК) в позвоночной артерии и артериях Виллизиева круга на фоне микоплазмоза, ГВИ и при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной активно персистирующей инфекции у детей в возрасте от 1 года до 12 лет

Возрастной состав больных (n=73)	Показатели скорости кровотока в артериях, см/с	СМА	ПМА	ЗМА	ОА	ПА
От 1–3 лет: Моноинфекция (n=7)	Норма скорости кровотока	107±12	90±6	73±6	72±4	69±8
	Результат	133±15,5	116±1* *	95±10,6	98±4*	83±9,7
Сочетанная инфекция (n=6)	Результат	171±11,2***	129±8,9***	109±5,7***	107±7,5***	72±8
От 3–7 лет: Моноинфекция (n=8)	Норма скорости кровотока	110±12	89±11	70±10	73±9	64±8
	Результат	136,8±13,4	90,7±9,6	99,5±5,7**	108±5,7**	75,3±5
Сочетанная инфекция (n=15)	Результат	142±8**	121±4**	98±5**	107±7,3***	81±4,5**
От 7–12 лет: Моноинфекция (n=8)	Норма скорости кровотока	115±14	78±14	68±8	78±7	52±5
	Результат	151,8±11,1**	126,7±5,1*	89,4±6**	116,4±6,4*	83,8±4,1*
Сочетанная инфекция (n=29)	Результат	150±11,1**	117±5,7*	99±4***	107±8,1*	81±5***

\*\*\*p≤0,001; \*\*p≤0,05; \*p<0,02; СМА – средне-мозговая, ПМА – передне-мозговая, ЗМА – задне-мозговая артерии; ОА – основная, ПА – позвоночная артерии.

Таблица 6

Характеристика поражения сосудов головы и шеи при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции (n=73)

Симптомы поражения	ГВИ (n=18)	МсИ (n=5)	Сочетанная инфекция (n=50)	Всего (n=73)
Уплотнение КИМ с ангиоспазмом артерий Виллизиева круга и ОА	8	3	36	47
Уплотнение КИМ с ангиоспазмом артерий Виллизиева круга, ОА с признаками внутричерепной гипертензии	10	2	14	26
Из них: синдром вегетативной дисфункции	12	1	21	34

Таблица 7

Характеристика поражений сердца при микоплазменной и герпесвирусной инфекции у детей (n=73)

Симптомы поражения	Герпесвирусная моноинфекция (n=1)	Микоплазменная моноинфекция (n=5)	Сочетанная инфекция (n=50)	Всего (n=73)
Уплотнение клапанов сердца	4	–	21	25
Нарушение процессов реполяризации	3	2	23	28
Экстрасистолия наджелудочковая	2	2	16	20
Экстрасистолия желудочковая	1	–	6	7
Пролапс клапанов с регургитацией I–II степени	8	1	39	48
Блокады: атриовентрикулярная и ножек пучка Гисса	–	–	13	13

микробиоценоза основных биотопов? Одним из них является сниженная функциональная активность клеток системы мононуклеарных

фагоцитов (СМФ), оценка которой возможна с помощью метода «кожного окна» (по Rebusck J.W., Crowley J.A., 1955). При обследовании



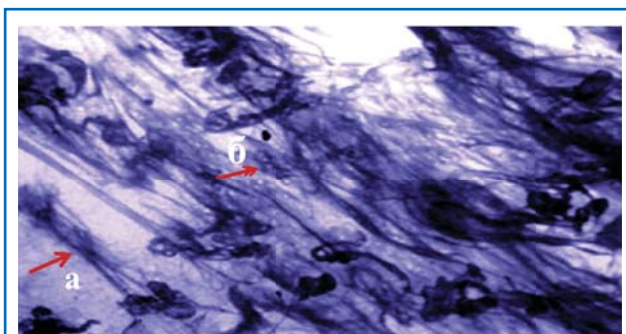


Рис. 11. Накопление грубых волокнистых структур (а) в виде пучков на фоне значительного накопления фибробластов и угнетение хемотаксиса макрофагов с признаками их структурной деградации (б), дефицит коллагеназы.

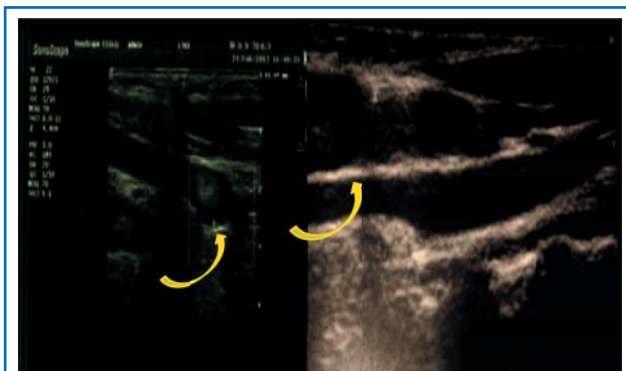


Рис. 12. Уплотнение КИМ в области сонных артерий.

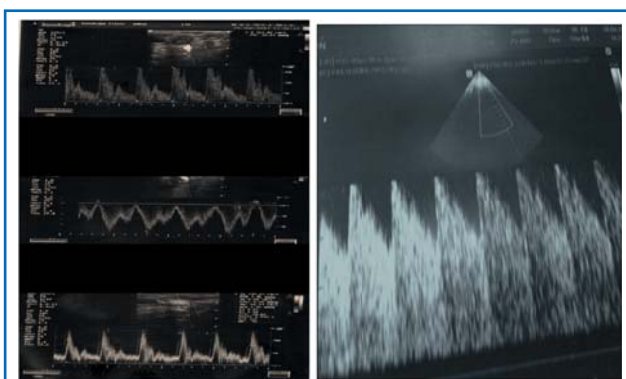


Рис. 13. Гипертонический тип кровотока по артериям брахиоцефального ствола на экстракраниальном уровне, ангиоспазм артерий переднего отдела Виллизиева круга и средней мозговой артерии.

указанным методом у 38 наших пациентов выявлено значительное снижение в зоне АВР хемотаксиса (миграции) макрофагально-моноцитарных клеток – в среднем до  $15 \pm 2$  ( $p < 0,001$  по  $t$ -критерию Стьюдента), с признаками их структурной деградации при снижении их эстеразной и 5-нуклеотидазной активности и соответственно изменением картины течения АВР в направлении фиброобразования зоны воспаления, что обусловлено в целом дефицитом ферментативной активности макрофагов, в т.ч., когда снижена или отсутствует продукция ими коллагеназы, необходимой для расщепления избытка коллагена, на фоне активации фибробластов, уходящих из-под контроля деградированных макрофагов, что способствует формированию выраженного поствоспалительного фиброза в зоне тканевого повреждения (рис. 10 и 11).

Какова коррелятивная связь иммунологических и дисбиотических расстройств с васкулитом у больных при моно- и сочетанных вариантах МсИ и ГВИ? Дальнейшим этапом исследований явилась оценка функционального состояния сосудов с помощью дуплексного УЗ-сканирования сосудов брахиоцефального (БЦА) и транскраниального отделов (ТК), а также сердца с помощью ЭКГ, ЭХОКГ и холтер-мониторинга у наблюдавшихся больных. При УЗДГ сосудов оценивали степень уплотнения КИМ в области коронарных артерий при наличии поствоспалительного фиброза в результате повреждения эндотелия. По показателям линейной скорости кровотока (ЛСК) оценивали наличие ангиоспазма в области позвоночной, основной артерий и Виллизиева круга, как показателя поствоспалительного фиброза сосудов (рис. 12 и 13, табл. 5). Оценивая результаты изучения состояния КИМ и ЛСК в БЦА и ТК Виллизиева круга (рис. 12, табл. 5 и 6), можно с достоверностью (от  $p \leq 0,001$ ;  $p \leq 0,05$  до  $p < 0,02$  по  $t$ -критерию Стьюдента) утверждать о наличии поствоспалительного фиброза в области КИМ артерий, изменяющего ЛСК, и достоверно выраженной зависимости изменения ЛСК от характера течения микоплазмоза и ГВИ в варианте моно- или сочетанной инфекции с увеличением скорости, а, значит, достоверного нарастания ангиоспазма сосудов (рис. 13) и гипоксии мозга при сочетанной МсИ и ГВИ с накоплением патогенов-ассоциантов в биотопах ротоглотки и кишечника. Указанные сосудистые поствоспалительные изменения сочетались с такими поражениями сердца, как уплотнение клапанов сердца, нарушение процессов реполяризации; с повышением уровня аутоантител к эндотелию и другим структурам сердца; с желудочковой экстрасистолией, что в целом свидетельствовало о текущем воспалительном процессе с формированием поствоспалительного фиброза в клапанном аппарате и проводящей системе сердца (табл. 7).

### Обсуждение

В иммунном ответе человека важное значение отводится Toll-рецепторам, которые являются ключевым элементом распознавания «чужого» (в основном, патогенов), представляющего опасность для макроорганизма. Они экспрессированы на макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, моноцитах, естественных киллерах и др. Они транслируют сигналы о проникновении в организм «чужого», необходимые для запуска синтеза цитокинов. У человека выявлено 11 TLR (основные TLR7-9 и ИФН $\alpha$ ) [14–16].

Барьерная защита слизистых оболочек достигается за счет колонизационной резистентности, которую обеспечивает комплекс факторов местной иммунной защиты, включающий ингибиторы микробной адгезии, лизоцим, лактоферрин, антитела, биоцидные и биостатические продукты секретов. Развитие и характер



местного воспалительного процесса в основном зависят от факторов колонизационной резистентности – эубиоза слизистых оболочек ротоглотки, дыхательных путей, кишечника и их метаболической активности. В результате суммарного воздействия различных растворимых микробных продуктов и метаболитов нормально функционирующий эпителий продуцирует ряд противовоспалительных цитокинов и медиаторов, из которых основными являются трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF $\beta$ ), ИЛ10, тимический стромальный лимфопоэтин (NSLP) и ретиноевая кислота (RA) [16, 17]. Эти факторы оказывают иммунорегуляторное воздействие на клетки врожденного иммунитета, находящиеся в слизистой оболочке, а также влияют на развитие адаптивного иммунного ответа [14, 16]. Симбионтные микроорганизмы в процессе эволюционного отбора приспособлены к тому, чтобы обитать на поверхности эпителия, не вызывая его повреждения. Напротив, у патогенных бактерий при контакте с эпителием активируются гены вирулентности и патогенности, необходимые для проникновения во внутреннюю среду организма. Вследствие такого повреждения развиваются реакции со стороны, во-первых, скрытых в норме паттерн-распознающих рецепторов эпителиальных клеток, которые посылают «сигнал аварии», заключающийся в синтезе провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих фагоциты с последующим развитием воспаления. А, во-вторых, поврежденные клетки эпителия воспринимаются фагоцитами как дополнительные активирующие факторы. Клетки врожденного иммунитета – макрофаги, тучные клетки, естественные киллеры (NK) и лимфоциты врожденного иммунитета, В1-лимфоциты играют важную роль в акцептивном иммунитете. Среди них особое место занимают антиген-презентирующие клетки – макрофаги и дендритные клетки [15–17].

Доказано, что с накоплением антигена возникает острое взаимодействие организма и инфекции, которое развивается на эндотелии сосудов различного калибра как вариант инфекционного васкулита [4, 18]. Изменение структурной целостности эндотелиального слоя приводит к нарушению кровообращения, что является причиной развития гипоксии вплоть до кровоизлияний, что, к примеру, патоморфологически нашло отражение в исследованиях, доказавших сосудистый генез массивных кровоизлияний и некрозов при ГВИ-энцефалитах [3].

Говоря о столь распространенных в человеческой популяции активно текущих МсИ и ГВИ, не вызывает сомнения сложившееся представление о том, что инфекционный процесс, вызванный болезнетворными бактериями или вирусами, вероятнее всего, свидетельствует об аномальном изменении в целом микробного биоценоза, вследствие избыточного размножения возбудителя инфекции, а инфекционный процесс оценивается как дисбиотическое состояние с преобладанием одного или нескольких возбу-

дителей в составе микробиоты того или иного локуса организма [9]. При ГВИ и тем более при сочетании ее с микоплазмозом в сочетании с патогенами-ассоциантами биотопов перманентно развиваются эндотоксикоз, агрессия провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, обуславливающих развитие генерализованных тяжелых (нередко фатальных) форм инфекции, а также осложнения со стороны различных органов, в первую очередь со стороны функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем. У всех наблюдавшихся нами больных с признаками уплотнения КИМ сосудов и створок клапанов сердца были выявлены в значительной степени выраженности признаки избыточной коллагенизации зоны воспалительной реакции в тесте «кожного окна», воистину являющегося стереотипным «окном» во внутренний мир тканевых повреждений, на примере КИМ сосудов и сердца у ребенка с персистирующей ГВИ, сочетающейся с микоплазмозом, с исходом в поствоспалительный фиброз на фоне иммунодефицитного состояния, обусловленного депрессией фагоцитарной активности макрофагов, в целом неспособных элиминировать персистирующие патогены.

Таким образом, поствоспалительный фиброз, формирующийся в результате повреждения вирусными и бактериальными антигенами эндотелия сосудов и в целом КИМ, при сочетанном течении МсИ+ГВИ с накоплением патогенов-ассоциантов в основных биотопах способствует нарушению параметров скорости кровотока на фоне нарушенного тонуса сосудов – ангиоспазма, являющегося причиной гемодинамических и ликвородинамических расстройств, дефицита кровоснабжения головного мозга, сердца и другой соматической патологии [9, 18].

Девизом выполненного исследования являлось огромное желание привлечь внимание специалистов педиатрического профиля, инфекционистов и врачей общей практики к важной междисциплинарной проблеме детского возраста: на ранних этапах развития у часто и длительно болеющих детей имеют место проблемы со здоровьем, с непременно возникающим риском болезней в долгосрочной перспективе взрослой жизни. Среди значимых патологий при этом являются дисбиоз основных биотопов микробиоты, депрессия врожденного и акцептивного иммунитета, при которых развивается неблагоприятный инфекционный процесс с повышенным риском развития социально значимых соматических заболеваний. Необходимо комплексное обследование таких детей в указанном мониторинге и согласно выявленной патологии проведение этиотропной, иммунокорректирующей терапии, а также патогенетической и симптоматической терапии выявленных соматических заболеваний.

*Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов и финансовой поддержки данного исследования.*

Kharlamova F.S.  0000-0001-6347-6434

Shamsheva O.V.  0000-0002-6033-6695

Ostapushchenko O.S.  0000-0003-1465-4219

1. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995: 288.
2. Чернова О.А. Биохимические и молекулярно-генетические аспекты персистенции микоплазм у человек. Успехи биологической химии. 1999; 39: 103–140.
3. Скрипченко Н.В. Особенности клинических проявлений нейротрофических, протекающих с церебральным васкулитом. Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей: тезисы докл. науч. конф. СПб.: НИИДИ, 2008: 73.
4. Малеев В.В. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии. Инфекционные болезни. 2009; 7: 11–15.
5. Kannan TR, Hardy RD, Coalson JJ, Cavuoti DC, Siegel JD, Cagle M, Musatovova O, Herrera C, Baseman JB. Fatal Outcomes in Family Transmission of *Mycoplasma pneumoniae*. Clinical Infectious Diseases. 2012; 54: 225–231.
6. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Новые иммунопатологические взгляды: апоптотические иммунодефициты. Иммунология. 1998; 6: 17–18.
7. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Гусева Н.А., Новосад Е.В. Герпесы и иммунитет. Журнал «Детские инфекции». 2006; 5 (3): 3–10.
8. Полеско И.В. Клинико-патогенетическое значение иммунологических показателей при рецидивирующем герпесе и их коррекция: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.
9. Микробиоценозы и здоровье человека: руководство для врачей. Алешкин В.А., Афанасьев А.А., Караулов А.В., ред. М.: Династия, 2015: 548.
10. Siebert JN, Lhuillier AG, Grillet S, Delhumeau C, Siegrist CA, Postay-Barbe KM. Memory Bcell compartment constitution and susceptibility to recurrent lower respiratory tract infections in young children. J. Leukoc. Biol. 2013; 93: 951–562.
11. Haeffner EW, Seibicki S, Hoffman JK. Altered 5-nucleotidase specific activities and distribution. Inf. J. Biochem. 1988; 20 (1): 55–60.
12. Росин Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга у детей. СПб.: Издательский дом Санкт-Петербургская Медицинская академия последипломного образования, 2004: 111.
13. Абрамова М.Ф., Новоселова С.Н., Степанова И.А. Показатели нормы и особенности проведения УЗИ брахиоцефальных сосудов у детей в возрастном аспекте. Детские болезни сердца и сосудов. 2014; 4: 18–21.
14. Majnik AV, Lane RH. The relationship between early-life environment, the epigenome and the microbiota. Epigenomics. 2015; 7 (7): 1173–1184.
15. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? Nat. Immunol. 2007; 8 (1): 11–13. doi: 10.1038/ni.0107-11
16. Brown EM, Sadargani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. Nature Immunol. 2013; 14 (7): 660–667. doi: 10.1038/ni.2611
17. Кириличева Г.Б., Кириличев В.В., Туманян М.А. Поведение активности ферментов цитоплазматической мембраны макрофагов под действием бактериальных полисахаридов. Сб. «Иммуномодуляторы в инфекционной патологии». М., 1988: 55–62.
18. Vanhoutte PM, Vanhoutte PM, Mombouli JV. Vascular endothelium: vasoactive mediators. Prog. Cardiovasc. Dis. 1996; 39: 229–238.

## РЕФЕРАТЫ

### ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЗНАЧАЮЩЕГО СПЕЦИАЛИСТА

Задача исследования – оценить различия в назначении антибиотиков при заболеваниях верхних дыхательных путей между педиатрическими и непедиатрическими специалистами. Материалы и методы: изучены данные о посещении врачей детей в возрасте до 18 лет из региональной системы здравоохранения. Электронные медицинские записи с 2011 по 2016 гг. были извлечены для диагностики инфекции верхних дыхательных путей, фарингита, острого среднего отита и синусита. Были исключены случаи со спорными медицинскими диагнозами, недавней госпитализацией и предшествующим назначением антибиотиков в течение 30 дней. Специалистов (педиатров, непедиатрических врачей и практикующих фельдшеров высокой квалификации) оценивали по соблюдению руководств по назначению антибиотиков. Оценивали дополнительные факторы: календарный год, возраст пациента, пол, страховой статус и количество посещений медицинских учреждений в предыдущем году. Результаты: было изучено 141 361 посещение врача за 6 лет: 43 914 случая инфекции верхних дыхательных путей, 43 701 – фарингита, 43 925 – острого среднего отита и 9821 – синусита. Педиатры чаще, чем практикующие фельдшеры (ПФ) и непедиатрические специалисты следовали руководству при фарингите (педиатры 66,7% [95% ДИ 54,5–77]; непедиатры 49,1% [95% ДИ 36,3–62].

ПФ 52,2% [95% ДИ 39,4–64,7];  $p < 0,0001$ ) и при синусите (педиатры 70,8% [95% ДИ 53,8–83,4], непедиатры 63,3% [95% ДИ 46,8–77,2]), ПФ 62,1% [95% ДИ 45,1–76,5];  $p = 0,48$ ), и чаще воздерживались от назначения антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей, чем ПФ и непедиатрические специалисты (педиатры 86,6% [95% ДИ 81,2–90,6], непедиатры 80,8% [95% ДИ 73–86,8], ПФ 76,8% [95% ДИ 68,4–83,5];  $p < 0,0001$ ). Педиатры с меньшей вероятностью назначают антибиотики при фарингите без положительного теста на стрептококк группы А, чем ПФ и непедиатрические специалисты (педиатры 15,1% [95% ДИ 10,4–21,6], непедиатры 29,4% [95% ДИ 20,8–39,6]) ПФ 27,2% [95% ДИ 19,3–36,9];  $p < 0,0001$ ). Назначение антибиотиков первого ряда для лечения острого среднего отита не различалось у разных специалистов. В течение периода исследования наблюдалась тенденция к более согласованным назначениям при фарингите и синусите. Выводы: педиатры более склонны придерживаться руководств при лечении острых респираторных инфекций у детей. Работу по ограничению назначаемых антибиотиков стоит проводить и среди непедиатрических специалистов.

Holly M. Frost, Huong Q. McLean, Brian D.W. Chow. The Journal of Pediatrics. 2018; 203: 76–85.