

Роль нарушений микробиоценоза ротоглотки и кишечника в формировании соматической патологии у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции

Ф. С. ХАРЛАМОВА¹, О. В. ШАМШЕВА¹, Р. Ю. ЮДИН³, О. С. ОСТАПУЩЕНКО³, Э. Р. САМИТОВА², Д. М. ПОЛЯКОВА¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва

³ Вэссэл Клиник, Москва, Российская Федерация

Представлены результаты комплексного исследования у 108 детей в возрасте от 6 мес. до 12 лет, страдающих различными вариантами микоплазменной и герпесвирусной инфекций (ГВИ): в моно- и микст сочетаниях. Целью исследования явилась сравнительная оценка состояния микробиоты двух основных биотопов - ротоглотки и кишечника в зависимости от варианта течения микоплазмоза и ГВИ.

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 микоплазменной-герпесвирусной инфекции.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, герпесвирусная инфекция, микробиота, васкулит, макрофаги, дети

The Role of Disorders of the Oropharynx and Intestine Microbiocenosis in the Formation of Somatic Pathology in Children with Mixed Mycoplasmal and Herpesvirus Infection

F. S. Kharlamova¹, O. V. Shamsheva¹, R. Yu. Yudin³, O. S. Ostapushchenko³, E. R. Samitova², D. M. Polyakova¹

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva, Moscow

³ Wessel Clinic, Moscow, Russian Federation

The results are presented of a comprehensive study in 108 children aged 6 months up to 12 years, suffering various variants of mycoplasmal and herpesvirus infections (HVI): in mono and mixed combinations. The aim of the study was a comparative assessment of the state of the microbiota of the two main biotopes, the oropharynx and the intestine, depending on the variant of mycoplasmosis and HVI flow.

A correlation was established between the depth of dysbiosis of these biotopes, the variant of the course of mycoplasmosis and HVI, and cardiovascular disorders. Immunological criteria for the formation of post-inflammatory fibrosis of blood vessels and heart valves against the background of vasculitis in mycoplasmal-herpesvirus infection have been determined.

Key words: mycoplasmal infection, herpesvirus infection, microbiota, vasculitis, macrophages, children

Для цитирования: Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, Р. Ю. Юдин, О. С. Остапущенко, Э. Р. Самитова, Д. М. Полякова. Роль нарушений микробиоценоза ротоглотки и кишечника в формировании соматической патологии у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции. Детские инфекции. 2018; 17(3):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-5-10

For citation: F.S. Kharlamova, O.V. Shamsheva, R.Yu. Yudin, O.S. Ostapushchenko, E.R. Samitova, D.M. Polyakova. The role of disorders of the oropharynx and intestine microbiocenosis in the formation of somatic pathology in children with mixed mycoplasmal and herpesvirus infection. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17(3):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-5-10

Контактная информация: Харламова Флора Семеновна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ, Москва, +7 (499) 236-25-51; kharlamova@bk.ru

Flora Kharlamova, MhD, Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation; +7 (499) 236-25-51; kharlamova@bk.ru

В структуре рекуррентных респираторных заболеваний у детей сочетанное течение микоплазменной и герпесвирусной (1, 2, 4, 5, 6 типов — ВПГ-1,2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 соответственно) инфекций (ГВИ) обнаруживается у каждого третьего больного, что определяет актуальность данной проблемы [1, 2]. При этом основными диагнозами при обращении к врачу более, чем в 60% случаев, являются тонзиллит, риносинусит, лихорадка неясного генеза, пневмония, синдром хронической усталости на фоне частых респираторных заболеваний [1]. В настоящее время не вызывает сомнения сложившееся представление о том, что развитие инфекционного процесса свидетельствует об изменении микробного биоценоза вследствие избыточного размножения возбудителя инфекции [3]. Результаты метагеномных исследований свидетельствуют о том, что человек является естественным резервуаром многочисленных потенциально патогенных штаммов бактерий, а инфекционный процесс оценивается как дисби-

отическое состояние с преобладанием одного или нескольких возбудителей в составе микробиоты того или иного локуса организма [3].

Известно, что слизистые респираторного тракта постоянно подвергаются воздействию различных вирусных, бактериальных антигенов, аллергенов и других чужеродных веществ. Особенностью данного биотопа является его открытость и вероятность обнаружения в этой зоне микроорганизмов, относящихся как к микробиоценозу ротоглотки, дыхательных путей, так и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4, 5].

Барьерная защита слизистых достигается за счет колонизационной резистентности, которую обеспечивают комплекс факторов местной иммунной защиты, включающей ингибиторы микробной адгезии, лизоцим, лактоферрин, антитела, биоцидные и биостатические продукты секретов. Развитие и характер местного воспалительного процесса в основном зависят от факторов колонизационной резистентности — зуби-

Таблица 1. Характеристика поражения сосудов головы и шеи при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях у детей (n = 108)
Table 1. Characteristics of head and neck vessels during mycoplasmal and herpesvirus infections in children (n = 108)

Симптомы поражения Symptoms of defeat	Herpesvirus infection n = 21	Mycoplasmal infection n = 8	Mixed infection n = 79	Total n = 108
Уплотнение комплекса интима-медиа (КИМ) с ангиоспазмом артерий Виллизиева круга и основной артерии (ОА)/The consolidation of the intima-media complex (IMC) with angiospasm of the arteries of the Willis circle and the basilar artery (BA)	8	5	65	78
Уплотнение КИМ с ангиоспазмом артерий Виллизиева круга, ОА с признаками внутричерепной гипертензии/Contraction of IMC with angiospasm of Willis circle arteries, BA with signs of intracranial hypertension	13	3	14	30
Из них: синдром вегетативной дисфункции (изменение АД)/Among them: the syndrome of autonomic dysfunction (change in blood pressure)	12	1	21	34

Таблица 2. Показатели линейной скорости кровотока в позвоночной артерии и артериях Виллизиева круга (см/сек) при микоплазменной и герпесвирусной инфекции
Table 2. Parameters of the linear velocity of blood flow in the vertebral artery and arteries of the Willis circle (cm/sec) with mycoplasmal and herpesvirus infection

Age of patients	Parameters of the linear velocity of blood flow in the arteries (cm/sec)	Middle cerebral artery	Anterior cerebral artery	Posterior cerebral artery	Basilar artery	Vertebral artery
1–3 years n = 7 mono-infection	Rate of blood flow velocity	107 ± 12	90 ± 6	73 ± 6	72 ± 4	69 ± 8
	Result	133 ± 15,5	116 ± 10* **	95 ± 10,6	98 ± 4*	83 ± 9,7
n = 6 mixed nfection	Result	171 ± 11,2***	129 ± 8,9***	109 ± 5,7***	107 ± 7,5***	72 ± 8
3–7 years n = 8 mono-infection	Rate of blood flow velocity	110 ± 12	89 ± 11	70 ± 10	73 ± 9	64 ± 8
	Result	136,8 ± 13,4	90,7 ± 9,6	99,5 ± 5,7**	108 ± 5,7**	75,3 ± 5
n = 15 mixed nfection	Result	142 ± 8**	121 ± 4**	98 ± 5**	107 ± 7,3***	81 ± 4,5**
7–12 years n = 8 mono-infection	Rate of blood flow velocity	115 ± 14	78 ± 14	68 ± 8	78 ± 7	52 ± 5
	Result	151,8 ± 11,1**	126,7 ± 5,1*	89,4 ± 6**	116,4 ± 6,4*	83,8 ± 4,1*
n = 29 mixed nfection	Result	150 ± 11,1**	117 ± 5,7*	99 ± 4***	107 ± 8,1*	81 ± 5***

*** p ≤ 0,001; ** p ≤ 0,05; * p < 0,02

оза слизистой ротоглотки и его метаболической активности [5]. В ротовой полости обнаруживаются бактерии более 500 видов и 16 родов (*Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Eubacteria*, *Lactobacillus*, *Carnocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*).

По мере перехода от ротовой полости к нижним отделам кишечника происходит смена видового состава бактерий даже в пределах одного рода. Например, в ротовой полости чаще обнаруживают лактобациллу *L. salivarius*, в желудке — *L. gasseri*, а в толстом отделе кишечника — *L. plantarum*. Основная роль обеспечения местного иммунитета слизистой ротоглотки принадлежит постоянным видам бактерий — облигатной микрофлоре: лактобациллам, бифидобактериям, β-гемолитическому стрептококку и нейссериям [6, 7].

Самой населенной микробами частью тела является желудочно-кишечный тракт, где обитает 75–78% микроорганизмов, в основном *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, составляющих по численности на 2 порядка больше, чем клеток человеческого тела. Около 20% микробиоты

кишечника составляют Археи и в меньшем количестве виром, при том, что он очень разнообразен и существенно влияет на здоровье [8, 9]. Доказано, что симбиотная микрофлора является одним из ведущих регуляторных факторов, обеспечивающих адаптацию ребенка к условиям жизни, поддержание гомеостаза, морфофункциональное созревание иммунной системы, а также становление нейроэндокринной регуляции иммунного ответа [10]. 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-β (TGFβ), ИЛ-10, тимический стромальный лимфопоэтин (NSLP) и ретиноевая кислота (RA) [11]. Эти факторы оказывают иммунорегуляторное воздействие на клетки врожденного иммунитета, находящиеся в слизистой, а также влияют на развитие адаптивного иммунного ответа. Симбиотные микроорганизмы в процессе эволюционного отбора приспособлены к тому, чтобы обитать на поверхности эпителия, не вызывая его повреждения. Напротив, у патогенных бактерий при

Таблица 3. Характеристика поражений сердца при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях у детей (n = 108)
Table 3. Characteristics of heart lesions in mycoplasmal and herpesvirus infections in children (n = 108)

Симптомы поражения/Symptoms of defeat	Herpesvirus infection n = 21	Mycoplasma l infection n = 8	Mixed infection n = 79	Total n = 108
Уплотнение клапанов сердца/Seal heart valves	4	—	21	25
Нарушение процессов реполяризации/Violation of repolarization processes	3	—	23	26
Экстрасистолия наджелудочковая/Extrasystoles of the supraventricular	2	2	16	20
Экстрасистолия желудочковая/Ventricular extrasystole	1	—	6	7
Пролапс клапанов с регургитацией 1—2 ст./Valve prolapse with regurgitation of 1—2 degree	10	1	39	50
Блокады А—V и ножек пучка Гисса/Blockades A-V and the legs of the bundle Guiss	—	—	13	13

контакте с эпителием активируются гены вирулентности и патогенности, необходимые для проникновения во внутреннюю среду организма. Вследствие 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, естественные киллеры (NK) и лимфоциты врожденного иммунитета, В1-лимфоциты играют важную роль в акцептивном иммунитете. Особое место в этом клеточном сообществе играют антиген-презентирующие клетки — макрофаги и дендритные клетки [12]. Система иммунитета (врожденного и приобретенного) у ребенка развивается постепенно, что проявляется в изменении соотношения так называемых про- и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых макрофагами и Т-лимфоцитами. При нормальном развитии ребенка это происходит параллельно с формированием микробиоты. Нормофлора кишечника обеспечивает неспецифическую защиту за счет активации макрофагов, стимуляции лимфоидной ткани, воздействия на иммунокомпетентные клетки. А вырабатываемые при иммунной стимуляции иммуноглобулины контролируют микробный состав, блокируя адгезию патогенных микроорганизмов к эпителию слизистой оболочки, нейтрализуя их путем агглютинации и других бактерицидных механизмов. Основные представители облигатной микрофлоры (бифидо-, лактобактерии, кишечная палочка) способствуют стабильности врожденного иммунитета.

При нарушении состава микробиоты основных биотопов организма ребенка — ротоглотки, дыхательных путей и толстого кишечника неминуемо развивается дисбиоз, при котором на фоне снижения количества постоянных обитателей увеличивается содержание условно-патогенных микробов и добавочных микроорганизмов. При этом увеличивается вероятность реализации патогенных свойств микрофлоры и запуска инфекционного воспаления. У повторно болеющих респираторными инфекциями детей обнаруживают избыточную колонизацию слизистых стафилококками, гемофильной палочкой, энтеробактериями, грибами рода *Candida* и др. [13].

На кафедре инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ

РФ в течение последних 5 лет проводятся исследования, касающиеся поражения сердечно-сосудистой и центральной нервной системы при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции у детей [14, 15].

Целью исследования было изучение поражений сердечно-сосудистой системы, микробиоценоза ротоглотки и кишечника, а также функционального состояния фагоцитирующих клеток-макрофагов при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях у детей.

Материалы и методы исследования

В спектре исследований у 108 больных в возрасте от 6 мес. жизни до 12 лет проводилась комплексная клинико-лабораторная и функциональная диагностика (УЗИ, исследование линейной скорости кровотока, ЭКГ, ЭхоКГ) с целью оценки характера соматической патологии в зависимости от каждого из раздельно текущих герпесвирусных заболеваний и микоплазмоза или сочетанности этих инфекций.

Этиологическая расшифровка микоплазменной и герпесвирусных инфекций проводилась ИФА с определением антител классов IgM, IgG, IgA, а также ПЦР с определением ДНК герпесвирусов (ГВ) в различных средах, НРИФ с выявлением антигенов ГВ.

В соответствии с поставленной целью у 73 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, не получавших на момент обследования антимикробной терапии, проводилось микробиологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, слизистых оболочек передней трети носовых ходов и ротоглотки. Использовалась общепринятая методика согласно приказа МЗ №535 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-бактериологических лабораториях ЛПУ, 1985». Количество микроорганизмов выражали в логарифмах колониеобразующих единиц на тампон (КОЭ/т).

При анализе микрофлоры слизистых оболочек полости рта и носовых ходов учитывали количество и видовой состав грамотригативных 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.

Функциональное состояние фагоцитирующих клеток нейтрофилов и макрофагов изучали методом оценки течения

Таблица 4. Показатели микрофлоры ротоглотки у детей при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях
Table 4. Indices of the microflora of the oropharynx in children with mycoplasmal and herpesvirus infections

Microflora of the oropharynx lg CFU/per tampon	Healthy children	Mycoplasmosis n = 5	Herpesvirus infection n = 18	Mixed herpesvirus infection + + Mycoplasmosis n = 50
Examined		5	18	50
Sowing frequency		11	28	69
<i>Neisseria</i>	10 ⁵ –10 ⁷	—	—	—
<i>Coagulazonegateve staphylococcus</i>	10 ⁵ –10 ⁷	—	—	—
<i>Non-pathogenic haemophilus</i>	10 ⁴	—	—	—
<i>Non-Botox corynebacterium</i>	10 ⁴	—	—	—
<i>Streptococcus pneum.</i>	0	≥ 0–1	≥ 0	≥ 0–1
<i>Streptoc. pyogenes/β-hemolytic streptococcus</i>	0	≥ 0–6	≥ 0–4	≥ 0–31
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ³ –10 ⁴	≥ 10 ⁴ –2	≥ 10 ⁴ –10	≥ 10 ⁴ –19
<i>E. coli</i>	10 ³ –10 ⁴	≥ 10 ⁴ –1	—	—
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10 ³ –10 ⁴	≥ 10 ⁴ –1	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	10 ³ –10 ⁴	—	≥ 10 ⁴ –8	≥ 10 ⁴ –14
<i>Hemolysing staphylococcus</i>	0	—	≥ 0–2	—
<i>Candida</i>	10 ²	—	≥ 10 ² –4	≥ 10 ² –4
M ± m, significant differences between the compared groups — * p < 0,001		2,2 ± 0,9	4,7 ± 1,6	13,8 ± 5,6*

Таблица 5. Показатели микробиоценоза кишечника у детей при герпесвирусной и микоплазменной инфекциях
Table 5. Indices of microbiocenosis of the intestine in children with herpesvirus and mycoplasmal infections

Microflora of the intestine lg CFU/per tampon	Healthy children	Mycoplasmosis n = 5	Herpesvirus infection n = 10	Mixed herpesvirus infection + + Mycoplasmosis n = 32
Sowing frequency	—	5	9	71
<i>Bifidobacterium</i>	≥ 10 ⁹	≤ 10 ⁸ –10 ¹	≤ 10 ⁸ –10 ¹⁰	10 ⁸ –10 ²⁶
<i>Lactobacillus</i>	≥ 10 ⁸	≤ 10 ⁸ –10 ⁵	≤ 10 ⁷ –10 ⁸	≤ 10 ⁸ –10 ²⁸
<i>E. coli haem.</i>	0	—	—	≥ 0–1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	≤ 10 ⁵	≥ 10 ⁵ –2	≥ 10 ⁵ –1	≥ 10 ⁵ –12
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	≤ 10 ²	—	≥ 10 ² –1	≥ 10 ² –15
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ³ –10 ⁵	≥ 10 ⁵ –1	≥ 10 ⁵ –1	≥ 10 ⁵ –13
<i>Clostridium</i>	≥ 10 ⁴	≥ 10 ⁴ –2	≥ 10 ⁴ –6	≥ 10 ⁴ –20
<i>Candida</i>	10 ²	—	—	≥ 10 ² –10
M ± m, significant differences between the compared groups — * p < 0,001, ** p < 0,05		1,6 ± 0,4	2 ± 2**	11,8 ± 2,3*

асептической воспалительной реакции (ABP), являющейся стереотипной для любой поврежденной ткани.

Результаты и их обсуждение

Наблюдаемые больные поступали в стационар или обращались за амбулаторной помощью со следующими клиническими диагнозами в различных их сочетаниях: бронхит, обструктивный бронхит (16–21%), тонзиллофарингит, аденоидит, отит (14–20%), риносинусит (12–16%), васкулит (4–6%), синдром хронической усталости (7–10%), судорожный синдром (4–6%).

У 8 больных регистрировалась активнотекущая микоплазменная инфекция, у 21 — смешанная герпесвирусная инфекция (ГВИ) и у 79 — смешанная ГВИ и микоплазменная инфекции.

Было показано, что при длительной персистенции внутриклеточных патогенов — герпесвирусов и микоплазм важной мишенью повреждения ими является эндотелий сосудов различного калибра с развитием инфекционного васкулита, при котором формируется уплотнение комплекса интима-медиа (КИМ) (рис. 1) с достоверным изменением линейной скорости кровотока (ЛСК), формированием ангиоспазма в артериях виллизиева круга и основной артерии и развитием внутри-

черепной гипертензии. Указанные изменения достоверно более выражены при сочетанном течении микоплазменной и герпесвирусной инфекций (табл. 1, 2). Со стороны сердца выявлялось уплотнение клапанов сердца, нарушение процессов реполяризации, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия и атрио-вентрикулярная блокада, также достоверно более выраженные при сочетании указанных инфекций (табл. 3).

Закономерно возникал вопрос: «Что же является дополнительным причинным фактором формирования данной соматической патологии, кроме указанных инфекций и каково состояние иммунного статуса у этих больных?»

При исследовании микробиоценоза ротоглотки при микоплазменной и ГВ инфекциях отмечена тенденция к нарастанию количества патогенов в зависимости от этиологии и сочетанности инфекции: у 5 больных с микоплазмозом обнаружено 11 патогенных микробных ассоциаций, у 18 больных с герпесвирусной инфекцией — 27 таковых и у 50 больных при микст инфекции идентифицировано 63 патогена. Среди них доминирующими в дисбиозе являлись золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк, синегнойная палочка и грибы рода *Candida* (табл. 4).

Исследование микробиоценоза кишечника проведено у 47 детей, из них у 41 больного отмечено снижение показателей основной (облигатной) микрофлоры — бифидо- и лактобактерий ниже 10^9 и 10^8 соответственно. У 5 больных с микоплазмозом обнаруживались превышающие нормальные показатели колонизации клостридии, клебсиелла и золотистый стафилококк. У 10 больных с ГВИ в микробиоценозе кишечника отмечено увеличение количества клостридий и в меньшей степени — золотистого стафилококка, клебсиеллы и синегнойной палочки. При сочетанной инфекции у 32 больных обнаружен 71 патоген за счет увеличения количества преимущественно клостридий и в меньших значениях — золотистого стафилококка, клебсиеллы, синегнойной палочки и грибов *Candida* (табл. 5).

Таким образом, полученные результаты изучения микрофлоры двух основных биотопов у больных герпесвирусной и микоплазменной инфекциями свидетельствуют о глубоких дисбиотических нарушениях. А при наличии клинических проявлений со стороны респираторного тракта, функциональных изменений сердечно-сосудистой системы дисбиотические проявления можно рассматривать в качестве дополнительных этиологических факторов системных повреждений.

Каковы же иммунологические критерии несостоятельности клеток врожденного и адаптивного иммунитета у обследуемых больных?

Мы оценивали функциональное состояние фагоцитов с помощью асептической воспалительной реакции (АВР), являющейся стереотипной для любой поврежденной ткани. В норме в первые 6 часов течения АВР в зону воспаления мигрируют нейтрофилы, в последующие 18 часов 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 коллаген в умеренном количестве (рис. 2а).

Маркером зрелости макрофагальных клеток является 5-нуклеотидаза, в процессе созревания, увеличения их размера и числа Fc-рецепторов нарастают потенции этого фермента, что усиливает его антигенпрезентующую способность и секреторную активность [16, 17]. Неспецифическая эстера-

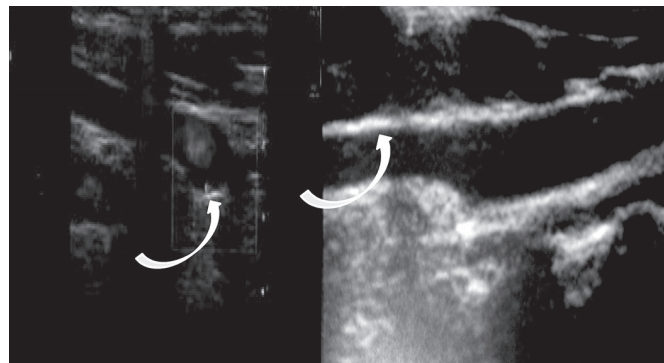


Рисунок 1. Уплотнение комплекса интима-медиа в области сонных артерий

Figure 1. Compaction of intima-media complex in the field of carotid arteries

за (гидролаза) обеспечивает переваривающую активность и завершенность фагоцитоза макрофагами. Доказательством депрессии функционального состояния макрофагов является снижение активности эстеразы (гидролазы) и очень важного мембранного фермента 5-нуклеотидазы.

При обследовании указанными методами у всех наших пациентов выявлено снижение или полное отсутствие эстеразной и 5-нуклеотидазной активности макрофагов и, соответственно, изменение картины течения АВР в направлении фиброобразования зоны воспаления, что обусловлено дефицитом ферментативной активности макрофагов, когда снижена или отсутствует продукция ими коллагеназы, необходимой для расщепления избытка коллагена, на фоне активации фибробластов, уходящих из под контроля деградированных макрофагов (рис. 2б).

Таким образом, стереотипная воспалительная реакция в коже является окном в любую зону тканевого повреждения, где на фоне функциональной несостоятельности макрофагов формируется поствоспалительный фиброз, что коррелирует,

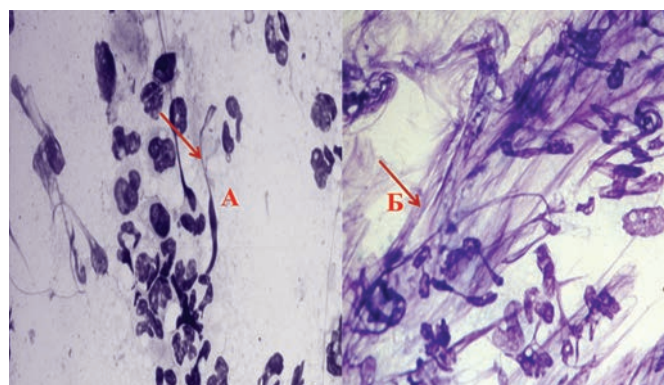


Рисунок 2. а) Слабое накопление нежных волокон (А) в зоне асептической воспалительной реакции при нормальной функциональной активности макрофагов; б) Значительное накопление волокон с видимой продукцией фибробластами (Б) коллагена в виде массивных пучков

Figure 2. a) Weak accumulation of soft fibers (A) in the zone of an aseptic inflammatory reaction with normal functional activity of macrophages; b) Significant accumulation of fibers with visible fibroblasts (B) production of collagen in the form of massive bundles

в частности, с картиной уплотнения комплекса интима-медиа (КИМ) сосудов в исходе васкулита.

Заключение

У детей с длительно текущими сочетанными микоплазменной и герпесвирусной инфекциями имеет место депрессия системы мононуклеарных фагоцитов, на фоне которой выявляется глубокое нарушение состава микробиоты основных биотопов: дисбиоз ротоглотки, дыхательных путей и толстого кишечника. На фоне снижения основной микрофлоры значительно увеличено содержание патогенов-ассоциантов, обуславливающих длительный хронический характер воспаления в слизистых и эндотоксикоз на фоне несостоятельности врожденного и акцептивного иммунитета. Формирующийся эндотоксикоз и персистенция внутриклеточных патогенов являются важными факторами системного повреждения эндотелия сосудов различного калибра с исходом в поствоспалительный фиброз сосудов и клапанов сердца.

Патогенетически обоснованным в комплексной терапии этих больных является назначение пре- и пробиотиков, бактериофагов и иммунокорректирующих препаратов под контролем показателей иммунного статуса.

Литература/References:

1. Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия. Ф.С. Харламова, О.В. Шамшева, Д.А. Воробьева, Ю.В. Романова, Н.Л. Вальтц, А.В. Денисова. Детские инфекции, 2016; 15(3):54–57.
[Mycoplasma Infection in Children: Modern Diagnosis and Therapy. F.S. Harlamova, O.V. Shamsheva, D.A. Vorobeva, Yu.V. Romanova, N.L. Valtz, A.V. Denisova. *Detskie Infektsii=Children's Infections*, 2016; 15(3):54–57. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-50-57>]
2. Клинико-лабораторная характеристика воспалительных изменений ротоглотки при острой респираторной патологии: пособие для врачей. Феклисова Л.В., Е.Е. Целипанова, Е.Р. Мескина, Л.А. Галкина. Москва: ГБУЗ МО МОНИКИ, 2011: 19.
[Clinical and laboratory characteristics of the inflammatory changes in the oropharynx in acute respiratory pathology: manual for physicians. Feklisova L.V., E.E. Tselipanova, E.R. Meskina, L.A. Galkina. Moscow, 2011:19. (In Russ.)]
3. А.Н. Суворов. Мир микробов и человек. Природа, 2015. 5:11–20.
[A.N. Suvorov. The world of microbes and people. *Nature*, 2015. 5:11–20. (In Russ.)]
4. Алешкин В.А. Микробиоценозы и здоровье человека: руководство для врачей (под ред. Алешкина В.А., Афанасьева А.А., Караулова А.В.). М., Изд. Династия, 2015: 548.
[Aleshkin V.A. Microbiocenosis and human health: a guide for doctors (ed. by Aleshkin V.A., Afanasyev A.A., Karaulov A.V.). M., 2015: 548. (In Russ.)]
5. Memory B cell compartment constitution and susceptibility to recurrent lower respiratory tract infections in young children. Siebert J.N., A.G. Lhuillier, S. Grillet, C. Delhumeau, C.A. Siegrist, K.M. Postay-Barbe. *J. Leukoc Biol.* 2013 Jun. 93: 951-562.
6. Суворов А.Н. Микробиота детей. Природа. 2011; 8:14–21.
[Suvorov A.N. Microbiota of Children. *Nature*. 2011; 8:14–21. (In Russ.)]
7. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *PNAS*. 2011; 108: 3047–3052. doi:10.1073/pnas.1010529108.
8. Carbonero F, Gaskins H.R. Methanogenic archaea in the human microbiome. *Encyclopedia of metagenomics*. Ed. K.E. Nelson. N.Y., 2014. P.1–4. doi:10.1007/978-1-4614-6418-1_755-2
9. Delwart E. A roadmap to the human virome. *PLoS Pathog.* 2013. 9(2): e1003146. doi:10.1371/journal.ppat.1003146

10. Alexander K.L., Targan S.R., Elson Ch.O. 3rd. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol. Rev.* 2014. 260(1):206–220. doi:10.1111/imr.12180
11. Brown E.M., Sadargani M, Finlay B.B. 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
12. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat. Immunol.*, 2007. 8(1):11–13 doi:10.1038/ni.0107–11
13. Караулов А.В. Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? Вопросы современной педиатрии. 2015. 14(2):260–264.
[Karaulov A.V. Immunity dysfunctions for respiratory diseases: are immunomodulators necessary for often ill children? *Questions of Modern Pediatrics*. 2015. 14(2):260–264. (In Russ.)]
14. Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева, Е.В. Симонова. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. Педиатрия. 2017; 4:42–47.
[F.S. Kharlamova, N.Yu. Egorova, O.V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonova. The role of herpesvirus infection of IV, V and VI types in infectious and somatic pathology in children. *Pediatrics*. 2017; 4: 42–47. (In Russ.)
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47>]
15. О.В. Шамшева, Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Е.В. Симонова, Т.М. Лебедева, Н.А. Гусева. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Детские инфекции. 2017; 16(2):5–12.
[O.V. Shamsheva, F.S. Kharlamova, N.Yu. Egorova, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, E.V. Simonova, T.M. Lebedeva, N.A. Guseva. The results of long-term study of herpesvirus infection at the Department of Infectious Diseases in Children of the RNMU named after N.I. Pirogov. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16 (2): 5–12. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12>]
16. Haeflner E.W., Seibicki S. and Hoffman J.K. Altered 5-nucleotidase specific activities and distribution. *Inf. J. Biochem.* 1988. 20(1): 55–60.
17. Поведение активности ферментов цитоплазматической мембраны макрофагов под действием бактериальных полисахаридов. Кириличева Г.Б., Кириличев В.В., Туманян М.А. Сб.: Иммуномодуляторы в инфекционной патологии. М., 1988:55–62.
[Behavior of the activity of enzymes of cytoplasmic membrane of macrophages under the action of bacterial polysaccharides. Kirilicheva G.B., Kirilichev V.V., Tounanyan M.A. Sat.: Immunomodulators in infectious pathology. M., 1988:55–62. (In Russ.)]

Информация о соавторах:

Шамшева Ольга Васильевна (O. Shamsheva), д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1, МДГКБ; (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

Юдин Роман Юрьевич (Roman Yudin), д.м.н., сосудистый хирург, генеральный директор ООО «Вессел Клиник», Москва, РФ, +7(495) 540-46-56

Остапушенко Ольга Степановна (Olga Ostapushchenko), к.м.н., кардиолог, главный врач ООО «Вессел Клиник», Москва, РФ, +7(495) 540-46-56

Самитова Эльмира Растямовна (Elmira Samitova), к.м.н., зам. главного врача по инфекции ДКБ им. З.А. Башляевой, Москва, РФ

Полякова Дарья Михайловна (Daria Polyakova), клинический ординатор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.