

**В.С. Леднёва, Л.В. Ульянова, Л.В. Мошурова, А.С. Иванникова**  
**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ,**  
**ИНФИЦИРОВАННЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ПАТОГЕНАМИ**

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. факультетской педиатрии*

**Резюме.** Изучалась тактика лечения у 84 больных муковисцидозом, инфицированных внутриклеточными патогенами: хламидиями, микоплазмой (ВКИ), герпетическими вирусами (ГВИ), (вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом). Проводилась серологическая диагностика методами ИФА и ПЦР на ГВИ и ВКИ с целью своевременного выявления полного спектра инфекционных возбудителей и формирования оптимального комплексного лечения. Применяли пролонгированный курс виферона по схеме: двукратное ректальное введение свечей виферона 10 дней при обострении заболевания. Период ремиссии у детей после пролонгированного курса вифероном удлинился до 6 месяцев, по сравнению с использованием стандартного 5-дневного приема виферона, где ремиссия сохранялась 3 месяца.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, внутриклеточные патогены, виферон.

**Актуальность.** Муковисцидоз (МВ) — наследственная полиорганная патология, характеризующаяся поражением экзокринных желез жизненно важных органов с нарушением функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, имеющая обычно тяжелое течение и прогноз.

Данная патология приобретает в последние годы важную медико-социальную значимость в нашей стране, что можно связать с одной стороны с низкой продолжительностью жизни больных, ранней инвалидизацией, необходимостью постоянного проведения лечебных мероприятий и диспансерного наблюдения, проблемами выявления и диагностики, полимедикаментозным лечением данного контингента больных, дороговизной жизненно-важных медикаментов, обязательностью обучающих программ, а с другой стороны со значительным прогрессом как в области ранней, вплоть до пренатальной, диагностики, так и, особенно, в терапии, включая генную инженерию [1]. В последние годы во всех странах, в том числе и в России, наблюдается рост числа больных муковисцидозом. Это связано с

- улучшением прижизненной диагностики;
- совершенствованием терапевтических и медико-социальных мер;
- увеличением средней продолжительности жизни.

Ранее заболевание относили к разряду «фатальных», так как средняя продолжительность жизни не превышала 5 лет. В наши дни, больному МВ в странах Западной Европы и США гарантируется 40 лет жизни, по России медиана возраста выживания достигла 37 лет. Таким образом, еще недавно абсолютно фатальное заболевание раннего детского возраста превратилось в хроническое, продолжающееся в течение детского, подросткового и зрелого возраста, поэтому вопросы ранней диагностики, адекватной терапии этой группы больных представляются актуальными.

При легочной форме МВ повышенная вязкость бронхиального секрета приводит к развитию мукостаза и закупорке мелких бронхов и бронхиол, что способствует развитию эмфиземы, формированию ателектазов, появлению признаков хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. У детей раннего возраста в патологический процесс вовлекается паренхима легких, что приводит к развитию тяжелой, затяжной пневмонии со склонностью к абсцедированию и деструкции. Исследования по изучению связи вирусных инфекций с обострением МВ начались с 70-х годов прошлого столетия. Было установлено, что в 30–80% случаев присоединению бактериальной инфекции и обострению хронического бронхолегочного процесса предшествуют ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей. Выявленный у больных МВ существенный дефицит гуморального и клеточного противовирусного иммунитета, «искаженный» иммунный ответ на вирусную инфекцию, массивная пролонгированная вирусемия играют существенную роль в патогенезе частых, длительно и тяжело протекающих рецидивов болезни [1].

Вид возбудителя, длительность его персистенции в организме больного муковисцидозом определяют выраженность респираторных симптомов и, как следствие, тяжесть течения заболевания [2, 3]. На фоне колонизации традиционной для муковисцидоза микрофлорой: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, прогрессирующее ухудшение функции легких связано зачастую с персистенцией герпесвирусов и внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм) [4, 5, 6]. Поэтому обязательным исследованием для детей с МВ, наряду с посевом мокроты должна быть серологическая диагностика методами ИФА и ПЦР на ГВИ и ВКИ с целью своевременного выявления полного спектра инфекционных возбудителей и формирования оптимального комплексного лечения [7, 8, 9].

Цель работы: повысить эффективность терапии детей, больных муковисцидозом, инфицированных герпесвирусами и внутриклеточными патогенами.

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 84 больных муковисцидозом со смешанной формой, тяжелого и среднетяжелого течения в возрасте от 2 мес. до 7 лет. Получено информированное согласие родителей пациентов на участие в исследовании и разрешение на его проведение локального этического комитета. Все больные были инфицированы внутриклеточными патогенами и герпесвирусами – вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Пациенты находились на стационарном лечении по поводу обострения заболевания, всем больным проведено серологическое исследование до и после комплексного лечения периода обострения, включавшего пролонгированный и стандартный курс (в группе контроля) терапии вифероном.

Выделены 2 группы детей: 1 группа – 64 пациента, получавших на фоне базисного лечения (согласно национальным протоколам), пролонгированную терапию вифероном по схеме: двукратное ректальное введение свечей виферона 10 дней в возрастной дозе, затем на протяжении одного месяца 3 раза в неделю однократно;

2 группа (группа контроля) – 20 детей, у которых стандартная терапия периодов обострения сопровождалась назначением двукратного введения ректальных свечей виферона по традиционной схеме – в течение 5 дней.

Дети обследованы на герпесвирусы и внутриклеточные возбудители методом ИФА и ПЦР. Всего в серологических реакциях исследовано 105 проб крови до проведения комплексной терапии и 105 проб крови после ее окончания. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось в течение года.

**Полученные результаты и их обсуждение.** Элиминация IgM к вирусам ВЭБ и ЦМВ в периферической крови произошла на фоне пролонгированной схемы через 3 месяца по сравнению с коротким курсом виферонотерапии, где персистенция ВЭБ (Ig M) и ЦМВ (Ig M) сохранялась 6 – 8 месяцев. Снижение титра IgG к хламидиям (1:40 к *Chlamidiae pneumoniae* перед началом терапии, через 3 месяца - 1:10), а также элиминация IgM к микоплазме на фоне пролонгированной терапии вифероном происходили через 2 месяца по сравнению с контрольной группой, получавшей короткий курс виферона, где персистенция IgM к *Mycoplasmae pneumoniae* сохранялась 4 – 6 месяцев, а титр 1:40 IgG к *Chlamidiae pneumoniae* сохранялись до 7-8 месяцев.

Течение обострения у детей, получавших пролонгированный курс виферона, сопровождалось более короткой температурной реакцией (фебрильная лихорадка 3 – 5 дней, по сравнению с контрольной группой – 10-12 дней), менее выраженным бронхообструктивным синдромом и преимущественным вариантом обострения по бронхитическому типу у 46 больных (72%). В контрольной группе у 18 детей (90%) период обострения протекал по пневмоническому типу. Явления дыхательной недостаточности в группе после пролонгированного курса виферона, купировались к 5-6 дню заболевания, тогда как в контрольной группе сохранялись до 10-12 дня. Воспалительные изменения в гемограмме (ОАК) купировались в 1 группе за 7-8 дней, в группе контроля нормализация ОАК происходила только к концу 2 недели терапии. Прокальцитонинный тест и С-реактивный белок в биохимическом анализе крови нормализовались к 8-10 дню лечения в 1 группе, в группе контроля нормализация острофазовых показателей активности воспалительного процесса происходила на 15-17 день. Изменения на томограмме грудной клетки (КТ) и результаты спирографии у больных 1 группы были без отрицательной динамики после года мониторинга. В группе контроля на КТ зарегистрировано увеличение площади поражения в виде бронхоэктатических изменений, снижение ЖЕЛ и ОФВ1 у 16 больных (80%).

У больных, получивших пролонгированный курс виферона, стартовая антибактериальная терапия в большинстве случаев (54 больных – 83%), не требовала коррекции на всем протяжении лечения по сравнению с детьми после короткого курса виферона, когда у 18 пациентов (90%) производилась смена антибиотика в связи с отсутствием эффекта от назначенного лечения. Дезинтоксикационная инфузионная

терапия проводилась у 50 детей 1 группы (78%) в течение трех дней, в сравнении с группой контроля, где 16 пациентов (80%) получали инфузию глюкозо-солевыми растворами в течение семи дней. Дотация кислорода в период обострения в связи с низкой сатурацией, а также лабораторно фиксированной артериальной гипоксемией, осуществлялась у 1 пациента 1 группы (1,5%), в группе контроля кислородная поддержка была необходима 3 больным (15%).

Период ремиссии у детей после пролонгированного курса вифероном удлинился до 6 месяцев, по сравнению с использованием 5-дневного приема виферона, где ремиссия сохранялась 3 месяца.

**Выводы.** Применение пролонгированного курса виферона на фоне базисной терапии периода обострения муковисцидоза у пациентов, инфицированных герпесвирусами и внутриклеточными патогенами (хламидиями и микоплазмами), позволяет сократить продолжительность антибиотикотерапии, уменьшить длительность периода обострения и сократить сроки госпитализации. Позитивный медико-социальный результат получен за счет создания эффективной схемы длительной иммуностропной поддержки, позволяющей осуществить элиминацию герпесвирусов и внутриклеточных патогенов и обеспечить оптимальную терапию обострения заболевания. Внедрение модифицированного протокола лечения герпесвирусной, микоплазменной и хламидийной инфекции у детей, страдающих муковисцидозом, позволило существенно сократить временные и финансовые затраты на лечение обострений у данной категории пациентов.

#### **Литература.**

1. Баранов А.А. Современные представления о диагностике и лечения больных с муковисцидозом / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Симонова // Педиатрическая фармакология. 2012. №5. С. 89 – 97.
2. Капранов Н.И. Муковисцидоз / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. Москва: Медпрактика-М, 2014. 672 с.
3. Муковисцидоз в России: создание национального регистра / С.А. Красовский [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, №4. С. 44 – 55.
4. Леднева В.С. Анализ микробного спектра мокроты у детей, больных муковисцидозом / В.С. Леднева, Л.В. Ульянова, М.И. Талыкова // Вопросы практической педиатрии. 2016. Т. 11, №5. С. 18 – 21.
5. Леднева В.С. Анализ клинико-иммунологических особенностей течения герпесвирусной инфекции у больных муковисцидозом / В.С. Леднева, Л.В. Ульянова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т.11, №3. С. 619 – 621.
6. Нисевич Л.Л. Вирусные инфекции у детей с муковисцидозом / Л.Л. Нисевич, Е.В. Середа, Н.С. Селютина // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8, №2. С. 43 – 49.
7. National cystic fibrosis patients Registry of Russia (RCFPR) in 2014 / E. Amelina [et al.] // Journal of Cystic fibrosis. 2016. Т. 15, № S1. P. 117.
8. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines / P.J. Mogayzel [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013. № 187. P. 680 – 689.

9. Profilaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis / K.J. Giebels [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. 2008. №43. P. 169 – 174.

**Abstract.**

**V.S. Ledneva, L.V. Ulyanova, L.V. Moshurova, A.S. Ivannikova**  
**TACTICS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MUCOVISCIDOSIS**  
**INFECTED BY INTRACELLULAR PATHOGENS**

*Voronezh State Medical University, Faculty of Pediatrics*

The treatment tactics were studied in 84 patients with cystic fibrosis infected with intracellular pathogens: chlamydia, mycoplasma, herpetic viruses (Epstein-Barr virus and cytomegalovirus). Serological diagnostics was carried out using IFA and PCR methods for GVI and VCI with the purpose of timely detection of the full spectrum of infectious agents and formation of optimal complex treatment. The prolonged course of viferon was applied according to the scheme: two-fold rectal administration of viferon suppositories for 10 days in the dose, then for one month 3 times a week (against the background of standard therapy of the period of exacerbation of cystic fibrosis in patients infected with herpesviruses and intracellular pathogens (chlamydia and mycoplasmas). The period of remission in children after the prolonged course of viferon extended to 6 months, compared with the use of a standard 5-day viferon, where the remission persisted for 3 months.

Key words: cystic fibrosis, intracellular pathogens, viferon.

**References.**

1. Baranov A.A. Modern ideas about the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, O.I. Simonova // *Pediatric Pharmacology*. 2012. №5. P. 89 – 97.
2. Капранов N.I. Mucoviscidosis / N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya. Moscow: Medpraktika-M, 2014. 672 p.
3. Cystic fibrosis in Russia: the creation of a national register / S.A. Krasovsky [et al.] // *Pediatrics. Journal of them*. G.N. Speransky. 2014. T. 93, №4. P. 44 – 55.
4. Ledneva V.S. Analysis of the microbial spectrum of sputum in children with cystic fibrosis / V.S. Ledneva, L.V. Ulyanova, M.I. Talykova // *Questions of practical pediatrics*. 2016. Vol. 11, №5. P. 18 – 21.
5. Ledneva V.S. Analysis of clinical and immunological features of the course of herpesvirus infection in patients with cystic fibrosis / V.S. Ledneva, L.V. Ulyanova // *System analysis and management in biomedical systems*. 2012. T.11, №3. P. 619 – 621.
6. Nisevich L.L. Viral infections in children with cystic fibrosis / L.L. Nisevich, E.V. Sereda, N.S. Seljutina // *Pediatric pharmacology*. 2011. T. 8, №2. P. 43 – 49.
7. National cystic fibrosis patients Registry of Russia (RCFPR) in 2014 / E. Amelina [et al.] // *Journal of Cystic fibrosis*. 2016. T. 15, № S1. P. 117.
8. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines / P.J. Mogayzel [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013. № 187. P. 680 – 689.
9. Profilaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis / K.J. Giebels [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. 2008. №43. P. 169 – 174.

**Сведения об авторах:** Леднёва Вера Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; [lvsmmed@yandex.Ru](mailto:lvsmmed@yandex.Ru); Ульянова Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, [lusha8722@yandex.ru](mailto:lusha8722@yandex.ru); Мошурова Лариса Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, [ruslan4ic93@mail.ru](mailto:ruslan4ic93@mail.ru); Иванникова Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, [ivannikoff@mail.ru](mailto:ivannikoff@mail.ru)