

Обсуждение полученных данных. Анализ структуры медикаментозной терапии ОКИ позволяет сделать ряд замечаний. Так, выбор фуразолидона в качестве стартовой терапии нельзя считать рациональным в связи с высокой резистентностью основных возбудителей инфекций и его токсичностью [1, 2]. В отношении аминогликозидов также нет однозначных рекомендаций для использования их в стартовой терапии ОКИ у детей [7]. Выбор цефазолина для лечения ОКИ нерационален, поскольку этот препарат обладает узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий и, несмотря на активность *in vitro* в отношении семейства энтеробактерий, рассматривается как малоэффективный при кишечных инфекциях [7]. Хлорамфеникол, использовавшийся в стационарах Хабаровска и Якутска, сегодня однозначно не рекомендуется для детской инфекционной клиники из-за роста числа резистентных к нему форм микроорганизмов и токсичности [2]. Выбор рифампицина для стартовой антибактериальной терапии является необоснованным, поскольку ведущим показанием к его назначению служит туберкулез. Метронидазол, который показан в первую очередь при амебиазе и лямблиозе, не может рассматриваться как препарат рациональной терапии при других ОКИ [7]. В то же время в Якутске, где чаще всего использовался данный препарат, случаи амебиаза и лямблиоза в выборке историй болезни зарегистрированы не были.

Ципрофлоксацин, использовавшийся в большинстве стационаров Дальнего Востока, имеет возрастные ограничения и поэтому не может служить стартовым АМП в педиатрической практике (он может использоваться только в качестве резерва при неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии, полирезистентности возбудителей инфекции [6]).

Заключение

В результате проведенного фармакоэпидемиологического анализа можно заключить, что в инфекционных стационарах Дальневосточного федерального округа у детей при ОКИ в большинстве случаев используется антибактериальная терапия, при этом у трети больных отсутствуют показания к ее назначению. Чаще в стационарах применяются малоэффективные или

токсичные препараты (фуразолидон, хлорамфеникол, рифампицин, гентамицин), а у инфекционистов Дальнего Востока отсутствуют единые подходы к выбору стартовых АМП, что не может не отразиться на рациональности и безопасности фармакотерапии.

Литература

1. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей: пособие для врачей. М.: РГМУ-РМАПО, 2005. 106 с.
2. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Рейзис А.Р. и др. Итоги и перспективы изучения проблемы острых кишечных, респираторных инфекций и гепатитов у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 2. С. 51–57.
3. Грекова А.И., Жаркова Л.П. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового аналитического исследования) // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4, № 3. С. 16–19.
4. Захаренко С.М. Этиотропная терапия острых кишечных инфекций // Лечащий врач. 2009. № 2. С. 60–63.
5. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Бехтерева М.К., Тихомирова О.В. Детские инфекции на современном этапе: проблемы и пути их решения // Журнал инфектологии. 2009. Т. 1, № 1. С. 23–29.
6. Ладейская Е.Н. Хинолоны в педиатрической практике и при беременности. Обоснованность их применения // Клиническая микробиология и иммунология. 2004. Т. 6, № 4. С. 377–393.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск.: МАКМАХ, 2007. 464 с.

Поступила в редакцию 05.05.2012.

ANTIMICROBIAL DRUGS IN CASE OF ACUTE ENTERIC DISEASES IN CHILDREN: REGIONAL ASPECTS

E. V. Gorbacheva

Far Eastern State Medical University (35 Muravyov Amursky St. Khabarovsk 680000 Russia)

Summary – The author has conducted retrospective analysis of 2083 case histories of children suffered from enteric diseases aged 1 to 14 years old stayed in the infectious diseases departments of the Far Eastern Federal District. The antimicrobial drugs were administered in 76.1% of cases. 32.3% of patients undergone antimicrobial treatment had no indications for antimicrobial drugs. The infectious disease doctors most often applied nitrofurans (36.3±1.2%), aminoglycosides (28.8±1.1%) and cephalosporins (26.5±1.0%). The major part of hospital departments has used to apply low-efficient or toxic drugs (furazolidone, chloramphenicol, rifampicin, and gentamicin). The infectious disease doctors have not agreed on a united approach to choosing the initial antimicrobial drugs that is bound to be reflected in the expediency and safety of drug therapy.

Key words: children, antimicrobial drugs, acute enteric infections.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 4, p. 72–74.

УДК 616.36-002-06:616.36-002.17-078.73:577.152

ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ МОНО- И МИКСТ-ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

В.А. Иванис, Е.А. Путилова, И.С. Горелова, Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова

Владивостокский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: вирусные гепатиты, фиброз, металлопротеиназа-9.

Изучены клинико-биохимические и вирусологические параметры, а также иммунологические показатели фиброза печени у 120

Иванис Виктория Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ВГМУ; e-mail: ivanis2003@bk.ru

пациентов с хроническими вирусными гепатитами разной этиологии (В, С и смешанной В+С, В+D, В+С+D). Более выраженные изменения в клинической картине заболевания наблюдались при сочетанном вирусном поражении. Во всех случаях отмечено снижение содержания матриксной металлопротеиназы-9 в сыво-

ротке крови, причем выраженность ее дефицита коррелировала со степенью прогрессирования фибротических изменений в печени. Уровень комплекса протеазы с ингибитором, напротив, был увеличен. Высокие показатели здесь обнаружены при наличии вируса гепатита В, как при моно-, так и при микст-инфицировании, что связано с прогрессирующим развитием фибротических изменений и выраженным онкогенным потенциалом данного патогена. Отмечена и прямая зависимость высоты вирусной нагрузки и степени фиброза печени.

Современная ситуация по заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в России остается напряженной. Благодаря массовой вакцинации и противозидемическим мерам достигнуто стойкое снижение заболеваемости лишь острым вирусным гепатитом В. Уровень же заболеваемости хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) В и С имеет тенденцию к повышению. Так, в Приморском крае показатель заболеваемости ХВГ на 100 тыс. населения в 2011 г. составил 53,86, что превысило среднероссийский уровень и показатель 2010 г. (50,3). В последние годы отмечается рост первично диагностируемых циррозов печени – финальной стадии ХВГ, декомпенсация которых приводит к тяжелым осложнениям и неблагоприятному исходу. Среди многих нерешенных задач в проблеме ХВГ огромное значение имеет диагностика латентных, малосимптомных форм ХВГ В и ХВГ С, формирующих фиброз печени – раннюю стадию цирроза [1, 3, 4, 9]. В арсенале клинициста имеется комплекс клинико-биохимических маркеров, характеризующих фиброз печени, инструментальные методы (ультразвуковое исследование, эластометрия печени), наконец, морфологическое и гистохимическое исследование биоптата печени, которые в сочетании с анализом уровня вирусной нагрузки (количественный вариант определения ДНК и РНК вируса в полимеразной цепной реакции) и характеристикой генотипа возбудителя позволяют составить план терапии и прогнозировать течение болезни [3, 7, 8, 9].

В настоящее время признано, что иммунологические механизмы являются ведущими в формировании фиброза при хронических гепатитах. Имеются убедительные данные о роли дисбаланса цитокинов на системном и локальном уровнях, продуктов окислительного стресса в метаболизме внеклеточного матрикса и функционировании купферовских клеток печени [2, 3, 5, 10].

По данным литературы последних лет, ключевым фактором хронических воспалительных процессов с деструктивным потенциалом является активность матриксных металлопротеиназ (ММП) – эндопептидаз, которые совместно с рядом цитокинов (интерлейкины 17 и 6, трансформирующий фактор роста β) вызывают стойкие нарушения функций различных типов иммунокомпетентных клеток. Характер экспрессии металлопротеиназ, являющихся компонентами клеточных мембран, весьма сходен с экспрессией классических острофазных белков и факторов гуморального врожденного иммунитета [5, 6, 7]. Экспрессию ММП называют наиважнейшим фактором в развитии деградации экстраклеточного матрикса, «критическим шагом» в его

ремоделировании, маркерами активности воспаления, фиброза, склероза тканей [5, 8]. Формирование фиброза при ХВГ нередко связывают с активностью ММП группы цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, производимых звездчатыми клетками печени, которые отвечают за распад внеклеточного матрикса. Протеолитическая активность ММП регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) – группой белков, которые тоже продуцируются звездчатыми клетками. Недостаточная деградация накопившегося внеклеточного матрикса является основной причиной прогрессирования фиброза в цирроз. Сведения о роли ММП-9 и ТИМП-2 в патогенезе и диагностике вирусных гепатитов малочисленны и неоднозначны [9, 10].

Целью нашего исследования стал анализ активности МПП-9 и ее комплекса ингибитором (МПП-9/ТИМП-2) у пациентов ХВГ в зависимости от этиологии, наличия моно- или микст-вирусной инфекции, степени имеющегося фиброза печени и вирусной нагрузки.

Материал и методы. В клинике инфекционных болезней ВГМУ проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 120 пациентов (64 женщины и 56 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет. У 30 человек диагностирован ХВГ С, у 30 – ХВГ В и у 60 – микст-гепатиты (В+С, В+D, В+D+С). Пациенты обследованы по единому плану согласно «Стандарту медицинской помощи больным хроническим вирусным гепатитом» (утв. приказом Минздравсоцразвития РФ № 571 от 21.07.2006 г.). Степень активности некровоспалительного процесса в печени (синдром цитолиза) оценивалась по уровню аминотрансфераз: аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. Всем пациентам проведена ультразвуковая эластометрия печени, с помощью аппарата FibroScan (EchoSens, Франция). Выраженность фиброза оценивалась по шкале METAVIR: F0 – нет фиброза, F1 – звездчатое расширение портальных трактов без формирования септ; F2 – увеличение портальных трактов с формированием редких септ; F3 – множественные септы без цирроза; F4 – цирроз. Полученный результат выражался в килопаскалях (кПа) и позволял оценить стадию заболевания. Критерием исключения служили клинико-лабораторные данные, свидетельствовавшие об отсутствии цирроза печени по классификации Child-Pugh. До момента обследования больные не получали противовирусной терапии.

Количественная оценка содержания уровней ММП-9, ММП-9 и ее комплекса с ингибитором (ММП-9/ТИМП-2) проводилась методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специальных наборов реагентов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США). В качестве контроля обследовали 30 практически здоровых лиц. Статистическая обработка данных проводилась с использованием описательных статистических характеристик, анализа частоты по критерию χ^2 , сравнения средних по критерию Стьюдента. Для оценки достоверности различий выборок использовались критерий Манна-Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Тщательный анализ эпидемиологических, анамнестических данных, а также мониторинг клинико-лабораторных параметров не позволял точно установить длительность инфицирования у каждого пациента, особенно при наличии микст-гепатита, но в среднем продолжительность процесса была от 2 до 5 лет (66,7% случаев) и от 6 до 9 лет (16,7% случаев). При вирусологическом обследовании установлены разнонаправленные изменения в количественном содержании ДНК и РНК вирусов при различных микст-гепатитах.

В клинической картине преобладали астеновегетативные проявления (немотивированная слабость, утомляемость, нарушение сна, снижение работоспособности) и диспептические нарушения (плохой аппетит, чувство горечи во рту, вздутие и чувство тяжести в области правого подреберья). При объективном исследовании выявлялись пальмарная эритема, хлоазмы, субиктеричность склер и кожи, гепато- и спленомегалия. У 11,7% больных клинические проявления отсутствовали и диагноз устанавливался при случайном лабораторном тестировании на вирусные маркеры или определении фиброза печени при эластометрии. Достоверная связь частоты клинических проявлений и фиброза отмечена при микст-гепатитах в отличие от моноинфекции ($\chi^2=7,65$) В 17,5% случаев выявлены клинико-лабораторные признаки внепеченочной аутоиммунной патологии (как изолированной, так и в сочетании с поражением гепатобилиарной системы): сосудистая пурпура, узловатая эритема, витилиго, синдром Шегрена, артропатии, аутоиммунный тиреоидит, синдром Рейно. Следует подчеркнуть, что печеночные и экстрапеченочные проявления при моно- и микст-инфекции при ХВГ В встречались с одинаковой частотой в отличие от ХВГ С, где у 48,9% пациентов с моно- и у 57,5% с микст-инфекцией статистически значимо доминировала экстрапеченочная патология, что, безусловно, связано с различием патогенеза этих нозологий ($\chi^2 - 6,18$ и $7,19$ соответственно). Более выраженные клинические проявления и фибротические изменения в печени наблюдались в группе лиц с микст-гепатитами (ХВГ В+С, ХВГ В+D, ХВГ В+D+С), причем чаще при доминировании в структуре микст-гепатита вирусов С или D. Микст-гепатиты на ранних стадиях заболевания (F0 по METAVIR) встречались достаточно редко (у 6 из 60 больных) и достоверно чаще обнаруживались при наличии фибротических изменений. Значимая частота выявления продвинутого фиброза печени (F3 по METAVIR) и высокой вирусной нагрузки отмечена только при моно- и, особенно, микст-ХВГ В по сравнению с ХВГ С ($\chi^2=4,75$).

При анализе лабораторных данных значительных отличий в разных группах не выявлено. В биохимическом профиле наблюдался широкий размах показателей с преобладанием

синдромов цитолиза и холестаза. Холестаз при микст-инфекциях встречался значительно чаще ($\chi^2=8,123$). В группах пациентов с моногепатитами В и С уровень билирубинемии был невысоким (17,7–28,5 и 12,5–21,2 мкмоль/л соответственно). При микст-гепатитах В+С, В+D и В+D+С содержание билирубина было достоверно выше ($68,5 \pm 8,5$ мкмоль/л). Показатели цитолиза при моно- и микст-инфекциях у большинства больных не превышали 2–3 норм. Причем уровень трансаминаз в 10% случаев не превышал пороговых значений нормы. Увеличение активности трансаминаз выше 3 норм чаще наблюдалось при микст-гепатитах (у 44 пациентов из 60).

У большинства пациентов с ХВГ зафиксировано снижение сыровоточного уровня ММР-9, наиболее значительное при микст-инфекциях. Исключение составил ХВГ В, где концентрация эндопротеазы мало отличалась от контроля. Причем при сравнении показателя этой группы больных с группой сочетанных ХВГ (В+С и В+D) выявлены достоверные различия. Достоверность отличий касалась и моно-, и микст-инфекции. Наиболее низкие значения отмечены у больных сочетанным ХВГ В+С. Уровень ММР-9/ТИМР-2 оказался, напротив, резко увеличенным (в 60–100 раз и более) во всех группах наблюдения. Коэффициент соотношения ММР-9 к ее комплексу с ингибитором соответственно снижался. Максимально измененными показателями характеризовалась группа сочетанного ХВГ В+С по сравнению с моноинфекциями (табл. 1).

При сравнении концентрации ММР-9 и стадии фиброза печени отмечена четкая динамика дефицита эндопротеазы относительно прогрессирования фибротических изменений (табл. 2). Отмечено достоверное увеличение коэффициента ММР-9/ТИМР-2, обнаружена обратная сильная корреляционная связь между концентрацией ММР-9 и степенью выраженности фиброза у пациентов всех групп ($r=-0,7$ при моно- и $r=-0,9$ при микст-инфекциях). Анализ уровней эндопротеазы и ее комплекса с ингибитором в зависимости от величины вирусной нагрузки (высокая или низкая) показал ту же тенденцию изменений (табл. 3). Однако при моноинфекции ХВГ С достоверных отличий с контрольной группой не выявлено, в отличие от моноинфекции ХВГ В. Микст-гепатиты характеризовались наличием

Таблица 1

Уровни ММР-9 и ММР-9/ТИМР-2 в сыворотке крови при ХВГ

Этиология	Кол-во наблюдений	ММР-9, пг/мл	ММР-9/ТИМР-2, пг/мл	ММР-9: (ММР-9/ТИМР-2)
ХВГ В	30	261200±35000 ²	1220±110 ^{1,2}	214,0 ^{1,2}
ХВГ С	30	242000±25200 ^{1,2}	304±35 ^{1,2}	796,0 ^{1,2}
ХВГ В+С	28	169100±43100 ²	1850±254 ²	91,4 ²
ХВГ В+D	16	182300±60350 ²	1780±135 ²	102,4 ²
ХВГ В+D+С	16	196100±49160 ²	1920±250 ²	102,1 ²
Контроль	30	276500±45530	19±2	14552,3

¹ Разница статистически значима по сравнению с контролем.² Разница статистически значима по сравнению с микст-инфекциями.

Таблица 2

Уровень MMP-9 и MMP-9/TIMP-2 в сыворотке крови в зависимости от степени фиброза (по данным эластометрии) при ХВГ

Степень фиброза ¹	Кол-во наблюдений	MMP-9, пг/мл	MMP-9/TIMP-2, пг/мл	MMP-9: (MMP-9/TIMP-2)
F0 (<6,5 кПа)	19	237300±51500	23±4	10184,5
F1 (6,6–8,4 кПа)	36	197900±42780 ²	69±19 ²	2868,1 ²
F2 (8,5–10,2 кПа)	26	182300±39160 ²	380±70 ²	479,7 ²
F3 (10,3–20,7кПа)	27	179800±24880 ²	1200±130 ²	149,8 ²
F4 (>20,8 кПа)	12	170700±14880 ²	2000±180 ²	85,35 ²

¹ Шкала METAVIR и данные эластометрии.

² Разница с контролем статистически значима.

Таблица 3

Уровень MMP-9 и MMP-9/TIMP-2 в сыворотке крови в зависимости от вирусной нагрузки при ХВГ

Этиология	Вирусная нагрузка ¹	Кол-во наблюдений	MMP-9, пг/мл	MMP-9/TIMP-2, пг/мл
ХВГ С	Низкая	8	215900±48100	160±27 ²
	Высокая	22	208100±43200	230±11 ²
ХВГ В	Низкая	15	228700±86400	16±5
	Высокая	15	193500±44320 ²	2600±40 ²
ХВГ В+С	Низкая (В и С)	13	187600±25640 ²	120±19 ²
	Низкая (С) и высокая (В)	8	159300±25660 ²	1140±274 ²
	Высокая (В и С)	14	158000±2756 ²	2800±407 ²
	Высокая (С) и низкая (В)	25	202500±6172 ²	430±48 ²
Контроль		30	276500±45530	19±2

¹ Степень вирусной нагрузки для вируса гепатита С оценивалась как высокая при РНК более 800 000 МЕ/мл, для вируса В – при ДНК более 20000 МЕ/мл.

² Разница с контролем статистически значима.

прямой зависимости уровней MMP-9 и MMP-9/TIMP-2 от высоких концентраций вируса В, но не вируса С (табл. 3).

Обсуждение полученных данных. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой информативности уровней MMP-9 и ее комплекса с ингибитором в диагностике начальных стадий фиброза печени и прогрессирования хронических вирусных гепатитов. Выявленная прямая зависимость дефицита эндопротеазы и одновременным ростом уровня ее комплекса с ингибитором от степени фиброза печени вполне закономерна и связана с повреждением клеточных мембран. Последнее ведет к нарушению регуляции структурно-функциональной активности белков экстрацеллюлярного матрикса, их избыточному накоплению и повреждению ткани.

Выявленная зависимость сывороточных концентраций MMP-9 от этиологии ХВГ показала высокую значимость вируса С по сравнению с В, что, вероятно связано с разными механизмами патогенеза инфекций, обусловленных этими вирусами: прямым цитопатогенным эффектом вируса С в отличие от преимущественно иммуноопосредованного действия вируса В. Низкие значения эндопротеазы, как фактора гуморального врожденного иммунитета, отмечены при микст-инфекциях В+С, а также при сочетании с D-инфекцией, характеризующейся

высокой степенью хронизации и быстрыми темпами фиброзирования. Прямая обратная корреляция низких значений MMP-9 от высоты вирусной нагрузки отмечены только при В-инфекции (как моно-, так и в сочетании с другими вирусами), что также возможно объяснить выраженностью иммуноопосредованных эффектов, системными аутоиммунными сдвигами.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клиническая гепатология. 2010. № 3. С. 3–11.
2. Жебрун А.Б. Микробиология и иммунология, вызовы времени // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 1. С. 7–9.
3. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С // РЖГТК. 2009. № 6. С. 4–10.
4. Москалев А. В., Астапенко П.В., Рудой А.С. Неспецифическая диагностика латентных форм вирусных гепатитов В и С // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13, № 4–5. С. 401.
5. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001. 423 с.
6. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 62–71.
7. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115, No. 2. P. 209–218.
8. Benyon R.C., Iredale J.P. Is liver fibrosis reversible? // Gut. 2000. Vol. 46. P. 443–446.
9. Das S.K., Vasudevan D.M. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008. Vol. 4 (68). P. 260–269.
10. Marcellin P., Asselah N., Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C // Hepatology. 2002. Vol. 1, No. 36. P. 47–56.

Поступила в редакцию 31.05.2012.

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN DIAGNOSING LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC MONO- AND MIXED VIRAL HEPATITIS

V.A. Ivanis, E.A. Putilova, I.S. Gorelova, L.F. Sklyar, E.V. Markelova
Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The paper studies clinical, biochemical and virological parameters and immunological indicators of liver fibrosis in 120 patients with chronic viral hepatitis of different aetiology (B, C and mixed B+C, B+D, B+C+D). The mixed viral involvement caused more massive changes in the clinical picture of the disease. All the cases were characterized by the decrease in the matrix metalloproteinase-9 content in blood serum. Its deficit correlated with the progression of fibrotic changes in liver. Contrariwise, there was an increase in the protease with inhibitor level. The high indices were detected in case of viral hepatitis B of both mono- and mixed infections that could be explained by progressive fibrotic changes and marked cancer-causing potential of this pathogen. The authors indicate the direct dependence between the degree of viral load and degree of liver fibrosis.

Key words: viral hepatitis, fibrosis, metalloproteinase-9.