

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 64



1-2'2019

Научно-практический журнал

кагоцел**РАБОТАЕТ****ДАЖЕ ПРИ ЗАПОЗДАЛОМ
ЛЕЧЕНИИ**

СОВРЕМЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 3 ЛЕТ

**ВЫБОР
СПЕЦИАЛИСТОВ¹****ПОМОГАЕТ**даже при запоздалом
начале лечения вплоть
до 4-го дня от начала
болезни²**УЛУЧШАЕТ**самочувствие
при гриппе и ОРВИ
уже в первые сутки
терапии!³**СНИЖАЕТ**вероятность развития
осложнений, требующих
назначения антибиотиков,
на 51%⁴

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2018 Кагоцел – самый назначаемый препарат при лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2018» Кагоцел – препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. ² Инструкция по применению. ³ Кагоцел быстро улучшает самочувствие и достоверно сокращает выраженность и продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ уже в первые 24–36 часов от старта терапии вне зависимости от этиологии заболевания (Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – №11 (5). – С. 21–23; Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7 (10). – С. 831–835). ⁴ По результатам наблюдательного международного исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике FLU-EE» с участием 18 946 пациентов из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии применение противовирусного препарата Кагоцел показало снижение числа осложнений, требующих назначения антибиотикотерапии, на 51% (Фазылов В.Х. с соавт. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE) // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11).



Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», 249030, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, офис 402
Тел./факс: +7 (495) 741-49-89. Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Учредители:

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

«Антибиотики и химиотерапия» —
ежемесячный научно-практический
журнал
Основан в 1956 году

«Antibiotics and Chemotherapy»
Issued 12 times a year
Since 1956

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а.
ГНЦА
Тел.: 8-499-611-20-77
Факс: 8-499-611-42-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Зав. редакцией Л. Б. Смирнова
Корректор: А. Н. Лобусева
Сайт: www.jantchem.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: 8-499-611-20-77
Факс: 8-499-611-42-38
E-mail: gncajournal@yandex.ru
Л. И. Гусак

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»



Подписка по каталогу Роспечать:

- индекс **71404** — для индивидуальных подписчиков
- индекс **71405** — для предприятий и организаций

Подписка через объединённый каталог
«Пресса России»:

- индекс **10659** — для индивидуальных подписчиков
- индекс **10660** — для предприятий и организаций

Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати
Рег. свид. № 0110694 от 25 мая 1993 г.

Установочный тираж 5000 экз.

© ГНЦА 2019

Типография:

ООО «Литера»

Дата выхода: 2019

Свободная цена

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

Том 64

1—2'2019

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
MONTHLY JOURNAL

Главный редактор
профессор, д. м. н. Сидоренко С. В.

Зам. главного редактора
Чл.-корр. РАН, профессор, д. б. н. Фирсов А. А.

Зам. главного редактора
профессор, д. м. н. Яковлев С. В.

Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Профессор, д. м. н. Белобородов В. А.
Академик РАН, профессор, д. б. н. Говорун В. М.
Профессор, д. б. н. Ильина Е. Н.
Профессор, д. м. н. Клишко Н. Н.
Профессор, д. м. н. Колбин А. С.
Профессор, д. м. н. Кочеровец В. И.
Академик РАН, профессор, д. м. н. Лобзин Ю. В.
Профессор, д. х. н. Олсуфьева Е. Н.
Д. б. н. Переверзева Э. Р.
Д. м. н. Припутневич Т. В.
Профессор, д. м. н. Руднов В. А.
Д. б. н. Садыкова В. С.
Д. х. н. Тевяшова А. Н.
Профессор, д. х. н. Тишков В. Н.
Чл.-корр. РАН, профессор, д. б. н. Тутельян А. В.
Профессор, д. м. н. Шляпников С. А.
Профессор РАН, д. х. н. Щекотихин А. Е.

Научные редакторы

К. м. н. Кузнецова С. М.
К. б. н. Белявская И. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беседнова Н. Н.	Клясова Г. А.
Бибилова М. В.	Ленёва И. А.
Васильев А. Н.	Митрохин С. Д.
Волжанин В. М.	Романцов М. Г.
Дмитриева Н. В.	Сычев Д. А.
Долгова Г. В.	Тец В. В.
Захарова Ю. А.	Ших Е. В.
Зуева А. П.	

**Журнал* цитируется в: Medline; Ind Chem;
Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr;
Current Contents (Life Sciences)**

Оригинальные статьи

Гулий О. И., Зайцев Б. Д., Караваева О. А.,
Ловцова Л. Г., Мехта С. К., Бородин И. А.
Экспресс-анализ чувствительности бактерий
к бета-лактамам с помощью резонатора
с поперечным электрическим полем
Черникова Н. К., Борисевич С. В., Хмелев А. Л.,
Нимирская С. А., Мельников С. А.
Оценка возможности использования Ингавирина
для предотвращения и лечения поствакцинальных
реакций на ТЭОВак в эксперименте на животных
Суслов А. В., Семенова Е. Ф., Митрошин А. Н.,
Моисеева И. Я., Чаиркин И. Н., Суслова И. С.
Диагностическая значимость пристеночной
и полостной микрофлоры толстого кишечника
при антибиотик-ассоциированном дисбактериозе

В помощь практикующему врачу

Савченко О. А., Павлинова Е. Б., Мингаирова А. Г.,
Власенко Н. Ю., Полянская Н. А., Кирина И. А.
Оценка эффективности комплексной терапии
перинатальных заболеваний у новорожденных
с экстремально низкой массой тела
Ускова Ю. Г., Павелкина В. Ф.
Окислительный стресс и его коррекция
при геморрагической лихорадке с почечным синдромом
Алехин А. В., Арутюнов Г. П., Багненко С. Ф., Баялиева А. Ж.,
Журавлева М. В., Каприн А. Д., Котенко О. Н., Крылов В. В.,
Мирошниченко Ю. В., Молчанов И. В., Натаров С. В.,
Петрайкина Е. Е., Полушин Ю. С., Проценко Д. Н.,
Скопец А. А., Сидоренко С. В., Щеголев А. В.,
Хубутия М. Ш., Юдин С. М., Яковлев С. В.
Резолюция Совета экспертов по вопросу использования
ингибиторозащищенных бета-лактамов в лечении
внебольничных и нозокомиальных инфекций
11 февраля 2019 г., Москва

Обзоры

Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Бикмиева А. В.,
Авдеев С. Н., Драпкина О. М., Игнатова Г. Л.,
Демко И. В., Жестков А. В.
Вакцинопрофилактика взрослого населения
против пневмококковой инфекции
Зайцев А. А., Будорагин И. Е., Исаева Е. И.,
Ветрова Е. Н., Тюшева В. В., Иванова Н. А.
Фармакотерапия острого бронхита:
расставляем приоритеты
Белов Б. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В.
Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях
Мельникова Е. В., Меркулова О. В.,
Чапленко А. А., Рачинская О. А., Меркулов В. А.
Мировой опыт регистрации и применения препаратов
для генной терапии в клинической практике

**Cited in: Medline; Ind Chem; Index Medicus;
Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr;
Current Contents (Life Sciences)**

Original Papers

- 3 Guliy O. I., Zaitsev B. D., Karavaeva O. A.,
Lovtsova L. G., Mehta S. K., Borodina I. A.
Rapid Analysis of the Sensitivity of Bacteria
to Beta-Lactam Antibiotics by Using
a Resonator with a Lateral Electric Field
- 9 Chernikova N. K., Borisevich S. V., Khmelev A. L.,
Nimirskaia S. A., Melnikov S. A.
The Study of Ingavirin® as the Drug
for Prophylaxis and Treatment of Postvaccinal Reactions
on Teovac in Animal Models
- 14 Suslov A. V., Semenova E. F., Mitroshin A. N.,
Moiseeva I. Ya., Chairkin I. N., Suslova I. S.
Diagnostic Significance of the Parietal
and Cavity Microflora of the Large Intestine
in Antibiotic-Associated Dysbacteriosis

Guidelines for Practitioners

- 20 Savchenko O. A., Pavlina E. B., Mingairova A. G.,
Vlasenko N. Yu., Polyanskaya N. A., Kirshina I. A.
Efficacy Evaluation of Complex Therapy
of Perinatal Diseases in Extremely Low
Birth Weight Infants
- 26 Uskova Yu. G., Pavelkina V. F.
Oxidative Stress and Its Correction
in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome
- 34 Alekhin A. V., Arutyunov G. P., Bagnenko S. F., Bayaliev A. Zh.,
Zhuravleva M. V., Kaprin A. D., Kotenko O. N., Krylov V. V.,
Miroshnichenko Yu. V., Molchanov I. V., Natarov S. V.,
Petryaykina E. E., Polushin Yu. S., Protsenko D. N.,
Skopets A. A., Sidorenko S. V., Shchegolev A. V.,
Khubutia M. Sh., Yudin S. M., Yakovlev S. V.
Council of Experts Resolution on the Use
of Inhibitor-Protected Beta-Lactams in the Treatment
of Community-Acquired and Nosocomial Infections
11 February, 2019, Moscow

Reviews

- 37 Briko N. I., Feldblum I. V., Bikmieva A. V.,
Avdeev S. N., Drapkina O. M., Ignatova G. L.,
Demko I. V., Gestkov A. V.
Vaccine Prophylaxis of the Adult Population Against
Pneumococcal Infection
- 44 Zaitsev A. A., Budoragin I. E., Isaeva E. I., Vetrova E. N.,
Tyusheva V. V., Ivanova N. A.
Pharmacotherapy of Acute Bronchitis:
Setting Priorities
- 50 Belov B. S., Tarasova G. M., Bukhanova D. V.
Comorbid Infections in Rheumatic Diseases
- 58 Melnikova E. V., Merkulova O. V., Chaplenko A. A.,
Rachinskaya O. A., Merkulov V. A.
International Practices of Registration and Use of Drugs for
Gene Therapy in Clinical Practice

* Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Экспресс-анализ чувствительности бактерий к бета-лактамным антибиотикам с помощью резонатора с поперечным электрическим полем

*О. И. ГУЛИЙ^{1,2}, Б. Д. ЗАЙЦЕВ³, О. А. КАРАВАЕВА¹, Л. Г. ЛОВЦОВА², С. К. МЕХТА⁴, И. А. БОРОДИНА³

¹ Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов

² Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов

³ Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратовский филиал, Саратов

⁴ Мизорам Университет, Аиджал, Индия

Rapid Analysis of the Sensitivity of Bacteria to Beta-Lactam Antibiotics by Using a Resonator with a Lateral Electric Field

O. I. GULIY^{1,2}, B. D. ZAITSEV³, O. A. KARAVAEVA¹, L. G. LOVTSOVA², S. K. MEHTA⁴, I. A. BORODINA³

¹ Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, *Saratov*

² Saratov State Vavilov Agrarian University, *Saratov*

³ Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics of the Russian Academy of Sciences, Saratov branch, *Saratov*

⁴ Mizoram University, *Aizawl, India*

Показана возможность экспресс-анализа чувствительности бактерий к бета-лактамным антибиотикам на примере ампициллина с помощью пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем. Установлено, что показателем чувствительности микробных клеток к антибиотику и критерием его воздействия является величина разницы между регистрируемым сигналом датчика для суспензии клеток без воздействия антибиотика и сигналом датчика после воздействия антибиотика. Данные, полученные с помощью датчика, подтверждены стандартным микробиологическим методом определения чувствительности микробных клеток к ампициллину. Анализ чувствительности/устойчивости микробных клеток к ампициллину проводился непосредственно в жидкой фазе без иммобилизации антибиотика на поверхности пьезоэлектрика. Преимуществами данного подхода является высокая чувствительность метода, точность измерений (в пределах $\pm 2\%$) и короткое время проведения анализа (в пределах 10 мин). Полученные результаты демонстрируют перспективность использования пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем для анализа чувствительности/устойчивости микробных клеток к ампициллину.

Ключевые слова: *Escherichia coli*; бета-лактамы; антибиотика, пьезоэлектрический резонатор с поперечным электрическим полем, ампициллин.

The study shows the possibility of rapid analysis of bacterial sensitivity to beta-lactam antibiotics on the example of ampicillin by using a piezoelectric resonator with a lateral electric field. It is established that the indicator of the sensitivity of microbial cells to the antibiotic and the criterion of its impact is the difference between the recorded sensor signal for cell suspension without the antibiotic and the sensor signal after the exposure to an antibiotic. The data obtained using the sensor confirmed the standard microbiological method for determining the sensitivity of microbial cells to ampicillin. The analysis of microbial cell sensitivity/resistance to ampicillin was carried out directly in the liquid phase without immobilizing the antibiotic on the surface of the piezoelectric. The advantages of this approach are high sensitivity of the method, measurement accuracy (within $\pm 2\%$) and short analysis time (within 10 minutes). The results show the benefits of using a piezoelectric resonator with a transverse electric field for analyzing the sensitivity/resistance of microbial cells to ampicillin.

Keywords: *escherichia coli*; beta-lactam antibiotics, piezoelectric resonator with lateral electric field, ampicillin.

Введение

Определение чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам является важ-

нейшей и в то же время едва ли не самой трудоёмкой и затратной процедурой в микробиологической лаборатории. На сегодняшний день не существует методов, которые позволили бы с абсолютной достоверностью прогнозировать клинический эффект антибиотиков при лечении инфекционных болезней. В то же время, данные результа-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 410049 г. Саратов, проспект Энтузиастов, 13. ИБФРМ РАН

тов определения чувствительности бактерий к определённым антибиотикам служат ориентиром для выбора и коррекции антибактериальной терапии. При этом важным моментом является временной диапазон, в течение которого будут получены результаты о наличии или отсутствии чувствительности клеток к тем или иным антибиотикам. Поэтому разработка новых технологий и экспресс-методов определения чувствительности бактерий к действию антимикробных препаратов весьма актуальна для микробиологии, медицины и биотехнологии.

Методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам делятся на 2 группы: диффузионные методы и методы разведения. Диффузионные методы могут быть осуществлены как с использованием дисков с антибиотиками, так и с помощью Е-тестов [1–3]. Методы разведения используют либо разведение в жидкой питательной среде (бульоне), либо разведение в агаре [1–4]. Созданы автоматизированные системы для определения чувствительности бактерий к антибиотикам. В одних системах автоматизированы только операции разведения и инкубации, тогда как рост бактерий определяется традиционными методами. В других системах все начальные операции выполняются вручную и автоматизированы лишь этапы считывания и регистрации результатов. Некоторые системы автоматизации предусматривают создание программ для всех операций, используемых в определении чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам (приготовление образца и бактериального посевного материала, инкубация, считывание результатов и их регистрация) [5–8].

Методы электрофизического анализа (в том числе электроакустические) микробных клеток при воздействии на них антибактериальных препаратов являются весьма перспективными для оценки воздействия антибиотиков на микробные клетки. Например, в работе [8] предложен пьезокварцевый сенсор на основе сульфаметоксазол-белкового конъюгата для проточного определения сульфаниламидов в объектах окружающей среды (до 0,15 нг/мл). В качестве рецепторных молекул использованы поликлональные антитела, перекрёстно реагирующие с сульфаметазином, гемисукцинатом сульфаметазина и стрептоцидом, которые являются структурными аналогами сульфаметоксазола. Методы электроакустического анализа всё чаще привлекают внимание учёных для исследования различных биологических взаимодействий. Особое внимание уделяется датчикам на основе акустической линии задержки с акустическими волнами в пьезоэлектрических пластинах и пьезоэлектрическим резонаторам с поперечным электрическим полем, которые обладают высокой чувствительностью к кон-

тактирующей жидкости, т. к. реагируют на изменение как механических, так и электрических её свойств. Кроме того, с помощью таких датчиков возможен анализ биологических объектов непосредственно в жидкой фазе без нанесения на поверхность активных реагентов и проведение анализа в течение короткого промежутка времени. Описанные преимущества открывают перспективы использования метода электроакустического анализа для определения чувствительности микробных клеток к антибактериальным препаратам.

Ранее была показана возможность определения и идентификации микробных клеток путём регистрации их специфического взаимодействия с другими микроорганизмами: бактериофагами [9], антителами [10] и миниантителами [11] с помощью датчиков на основе резонатора с поперечным электрическим полем.

Цель работы — исследование возможности использования акустического датчика на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем для определения чувствительности микробных клеток *Escherichia coli* к ампициллину.

Материал и методы

Бактериальные штаммы и условия выращивания бактерий. В работе использовали бактерии *E.coli* B-878 и *E.coli* K-12 (pUC-18), полученные из коллекции ризосферных микроорганизмов ИБФРМ РАН (Саратов) (<http://collection.ibppm.ru/>).

Микроорганизмы хранили при +4°C и пересеивали каждые 2 нед.

Для культивирования бактерий использовали жидкую питательную среду LB [12] следующего состава (г/л): NaCl (ЗАО «ЛенРеактив», Россия) — 5,0; пептон (Becton, Dickinson & Co., США) — 10,0; дрожжевой экстракт (DIFCO, США) — 5,0. Полужидкая среда LB содержала 0,7% агар-агара; твердая — 1,5% и 3% агар-агара.

Проведение анализа с помощью электроакустического датчика. Все эксперименты по изучению изменений физических свойств суспензий микробных клеток при взаимодействии с антибиотиками проводились с помощью специально изготовленного датчика на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем в диапазоне частот 6–7 МГц. Этот датчик, представленный на рис. 1, был разработан в Саратовском филиале Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН сотрудниками лаборатории физической акустики [14]. Основой датчика является пластина (1) ниобата лития X-среза толщиной 0,5 мм. На нижней стороне пластины были нанесены два прямоугольных электрода (2) с размерами 5×10 мм² с зазором между ними 3 мм. Область вокруг электродов и часть электродов были покрыты специальным лаком (6), который демпфировал паразитные волны Лэмба [13] и обеспечивал достаточно высокую добротность ~ 630. Возбуждаемая акустическая волна (3) с поперечной электрической поляризацией (вектор *P*) распространялась вдоль нормали к поверхности пластины (волновой вектор *k*). На верхней стороне пластины был приклеен жидкостной контейнер (5) объёмом ~1 мл.

Воздействие ампициллина с разной концентрацией на бактериальные клетки штамма *E.coli* B-878 приводило к изменению физических параметров суспензии клеток, которым

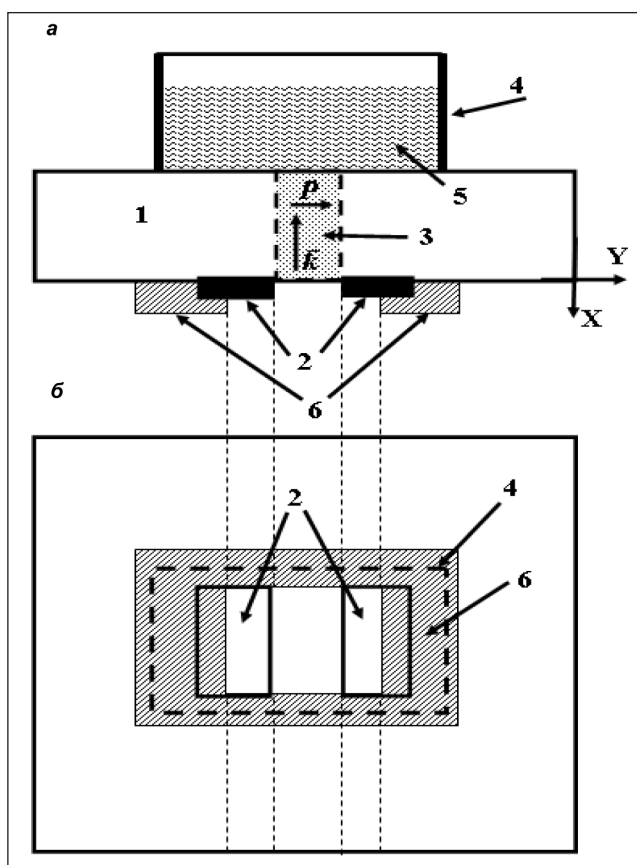


Рис. 1. Схема акустического датчика, содержащего резонатор с двумя прямоугольными электродами на пластине ниобата лития X-среза и жидкостной контейнер.

Примечание. Вид сбоку (а) и снизу (б) на биологический датчик: 1 — пьезоэлектрическая пластина; 2 — электроды; 3 — акустический луч; 4 — контейнер для жидкости; 5 — жидкость; 6 — демпфирующий слой лака; k и P — направления волнового вектора и электрической поляризации волны, соответственно, X и Y — кристаллографические оси пластины.

соответствовали изменения аналитического сигнала (частотные зависимости реальной и мнимой частей электрического импеданса) датчика. На первом этапе измерений в жидкостной контейнер вносилась суспензия клеток и измерялись частотные зависимости реальной и мнимой частей электрического импеданса датчика в отсутствии ампициллина. Измерения проводились с помощью прецизионного измерителя LCR параметров 4285A (Agilent). Эти зависимости использовались в качестве контроля. Затем к суспензии клеток добавляли антибиотик с заданной концентрацией и измерения повторялись. В экспериментах использовались следующие значения концентрации антибиотика: 2,5; 5,0; 7,5; 10,0 и 20,0 мкг/мл. Было установлено, что время воздействия ампициллина на микробные клетки, при котором происходит стабилизация регистрируемого сигнала, составляет 10 мин.

Все эксперименты проводились не менее чем пять раз. Относительная погрешность результатов измерений составляла 2%, т. е. при проведении нескольких экспериментов с одним и тем же взаимодействием суспензии клеток с антибиотиком значения реальной и мнимой частей электрического импеданса имели разброс значений на любой частоте в пределах $\pm 2\%$. Кривые на рисунках строились по средним значениям, полученным в результате не менее 5 измерений. Но, поскольку данные полу-

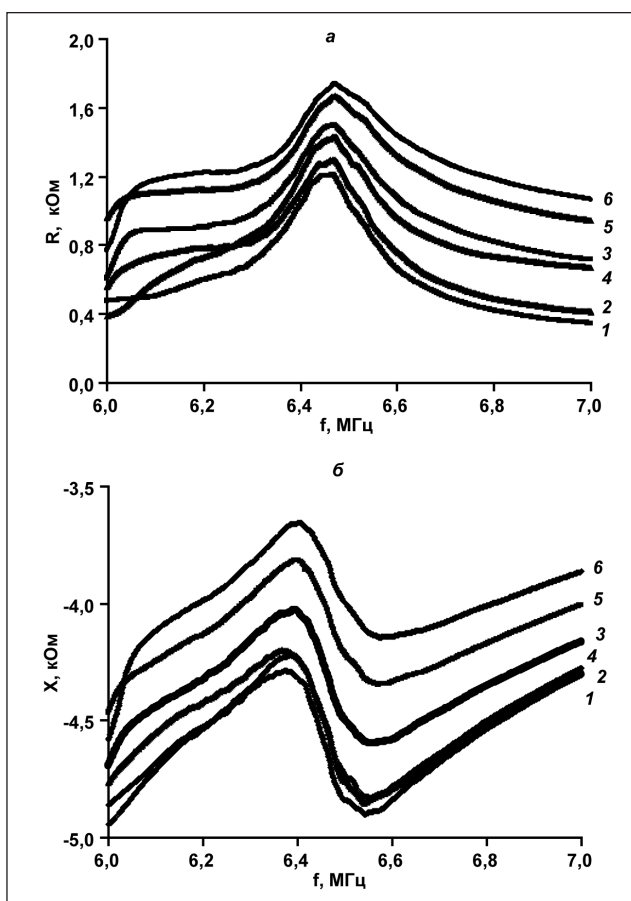


Рис. 2. Частотные зависимости реальной (а) и мнимой (б) частей электрического импеданса при воздействии ампициллина на микробные клетки *E.coli* B-878.

Примечание. 1 — контроль — суспензия клеток без добавления антибиотика; 2, 3, 4, 5 и 6 — суспензия клеток с добавлением антибиотика с разной концентрацией: 2,5, 5,0, 7,5, 10,0 и 20 мкг/мл, соответственно, при времени воздействия антибиотика 5 мин.

чены при измерении более чем 1000 точек, при демонстрации графиков планки погрешностей (около 2%) не видны.

Результаты и обсуждение

Поскольку в клинической практике при выборе антибиотиков руководствуются принципом принадлежности антибактериального препарата к определённой группе, в работе использовали одну из наиболее многочисленных групп, а именно бета-лактамы антибиотики [4]. В качестве индикаторного препарата использовали ампициллин, поскольку антибиотик активен в отношении ряда грамотрицательных палочек, в качестве объекта исследования использовали микробные клетки *E.coli*. Идея экспериментов заключалась в сравнительном исследовании изменений регистрируемых параметров датчика при воздействии разных концентраций ампициллина на клетки *E.coli* B-878, находящиеся в суспензии.

Как видно из представленных на рис. 2 (а, б) данных, изменение электрического импеданса

Результаты определения жизнеспособности (ж. с.) бактериальных клеток *E.coli* B-878 методом посева на плотную питательную среду после их обработки ампициллином

Контроль, клетки без обработки антибиотиком		Клетки после воздействия разных концентраций ампициллина:							
		7 мкг/мл		10 мкг/мл		15 мкг/мл		20 мкг/мл	
Количество колоний $\times 10^8$	ж. с., %	Количество колоний $\times 10^8$	ж. с., %	Количество колоний $\times 10^8$	ж. с., %	Количество колоний $\times 10^8$	ж. с., %	Количество колоний $\times 10^8$	ж. с., %
107 $\pm$ 0,5	100	40 $\pm$ 0,8	37	19 $\pm$ 0,6	17	17 $\pm$ 0,4	15	11 $\pm$ 1	10

происходило уже при минимальном количестве ампициллин в образце (2,5 мкг/мл). Поскольку датчик фиксирует изменения реальной и мнимой частей импеданса уже при внесении микробных клеток, а затем фиксирует изменение аналитического сигнала после добавления ампициллина, решающим моментом является определение разницы между величиной сигнала до и после добавления антибиотика к суспензии клеток. На рис. 3 представлены зависимости изменения реальной части электрического импеданса от концентрации ампициллина для различных частот (6,2; 6,5 и 6,8 МГц). Из представленных данных видно, что вне зависимости от того, на какой частоте производится расчёт данных, полученные значения практически совпадают. Видно, что с увеличением концентрации вносимого антибиотика в клеточную суспензию изменение реальной части импеданса во всём диапазоне увеличивается вплоть до концентрации антибиотика 7,5 мкг/мл. Такая зависимость изменения величины электроакустического сигнала, вероятно, обусловлена механизмом действия антибиотика.

Enterobacteriaceae принято считать чувствительными при их ингибировании ампициллином в концентрации ≤ 8 мкг/мл. Можно предположить, что зафиксированные датчиком изменения сигнала при концентрации ампициллина вплоть до 7,5 мкг/мл (рис. 3) обусловлены бактериостатическим действием антибиотика, при котором клетки утрачивают способность к образованию перегородок в процессе деления. Этот факт препятствует процессу их деления и происходит образование волокнистых бактерий. Наряду с этим деформация клеточной оболочки увеличивается, и это приводит к изменению её проницаемости как для внутриклеточных, так и внеклеточных компонентов и выходом из клетки макромолекул цитоплазмы, сопровождающееся изменением проводимости суспензии. Этот процесс приводит к возрастанию реальной части импеданса, как показано на рис. 2, а. При высоких значениях концентрации (8–20 мкг/мл) ампициллин проявляет бактерицидное действие, которое приводит к лизису клеток, который наступает при деформации клеточной оболочки [14].

Поскольку изменение параметров акустического датчика при использовании высоких концентраций антибиотика мы связываем с бактерицидным действием ампициллина, для контроля

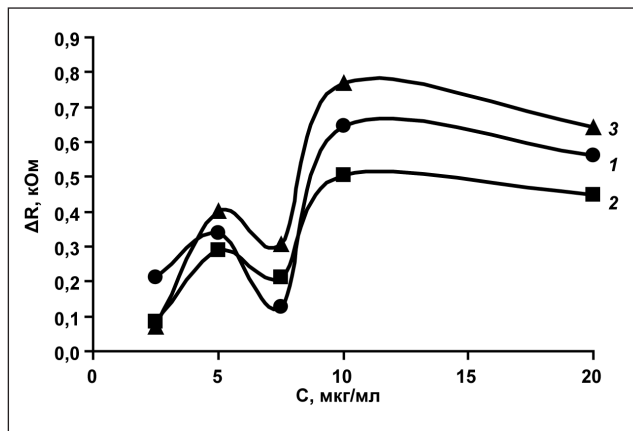


Рис. 3. Зависимость изменения реальной части электрического импеданса от концентрации ампициллина для частот: 1 — 6,2; 2 — 6,5; 3 — 6,8 МГц.

данного предположения проводились эксперименты по определению жизнеспособности клеток после воздействия ампициллина. В качестве контроля жизнеспособности клеток использовался стандартный метод подсчёта колоний клеток после их обработки ампициллином (2,5; 5,0; 7,5; 10,0 и 20,0 мкг/мл).

Показано, что после обработки клеток ампициллином в высоких концентрациях количество жизнеспособных колоний чувствительного штамма значительно сократилось (таблица).

Таким образом, на основании данных микробиологического анализа можно утверждать, что с помощью метода акустического анализа подтверждается чувствительность микробных клеток штамма B-878 к действию ампициллина.

Дополнительно был поставлен эксперимент по изучению влияния ампициллина на изменение физических параметров суспензии клеток *E.coli* K-12 (pUC-18), обладающего плазмидой pUC-18, несущей устойчивость к ампициллину. Условия проведения эксперимента были такими же, как и при использовании клеток *E.coli* B-878. Из представленных данных на рис. 4 видно, что в этом случае частотные зависимости реальной и мнимой частей импеданса не изменялись при добавлении антибиотика.

При определении количества жизнеспособных клеток *E.coli* K-12 (pUC-18) путём их посева на плотную питательную среду после обработки клеток ампициллином (10 мкг/мл) выявлено, что количество колоний до и после воздействия антибиотиком практически не изменилось.

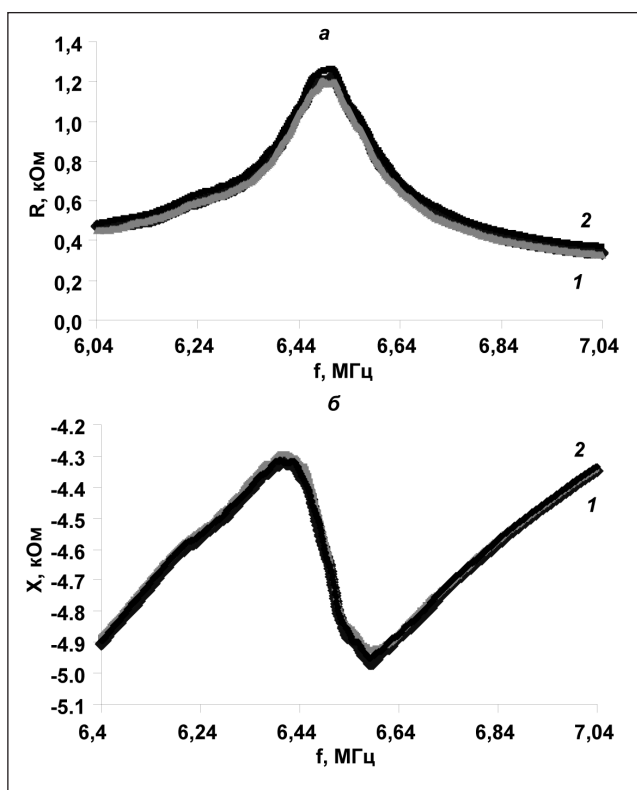


Рис. 4. Частотные зависимости реальной (а) и мнимой (б) частей электрического импеданса при воздействии ампициллина (10 мкг/мл) на микробные клетки *E.coli* K-12 (pUC-18).

Примечание. 1 — контроль — суспензия клеток без добавления антибиотика; 2 — суспензия клеток с добавлением антибиотика.

При сравнении результатов исследований для суспензий клеток, чувствительных (см. рис. 2) и устойчивых (см. рис. 4) к исследуемому антибиотику штаммов, видно, что при воздействии ампициллина на микробные клетки акустический датчик фиксирует изменение выходных параметров лишь при условии, что штамм является чувствительным к действию изучаемого антибиотика.

ЛИТЕРАТУРА

- Gillespie S.H., McHugh T.D. (eds.) Antibiotic Resistance Protocols: Second Edition, Methods in Molecular Biology, vol. 642, Springer Science+Business Media, LLC 2010.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement M100-S9. 1999; 19 (1).
- Methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. EUCAST Definitive document. Clin Microbiol Infect 1998; 4: 291–296.
- Сухорукова М.В. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: что стоит за результатом. Клин микробиол антимикроб химиотер. — 2013. — Т. 15. — № 3. — С. 219–229. / Sukhorukova M.V. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibiotikam: chto stoit za rezul'tatom. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2013; 15: 3: 219–229. [in Russian]
- Cavalieri S.J., Biehle J.R., Sanders W.E. Jr. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1542–1545.
- Fleschin S., Bala C., Bunaciu A.A., Panait A., AboulEnein H.Y. Enalapril microbial biosensor. Prepar Biochem Biotechnol 1998; 28: 261–269.

Что касается клеток, устойчивых к изучаемому антибиотику, то для них указанные изменения не наблюдаются. Следовательно, данные, полученные с помощью вышеописанного электроакустического датчика, полностью подтверждаются результатами микробиологического анализа.

Таким образом, установлено, что изменения физических параметров суспензий клеток при действии ампициллина значительно отличаются для чувствительных и резистентных штаммов *E.coli*. Показана возможность регистрации воздействия бета-лактамов на примере ампициллина на микробные клетки *E.coli* с помощью пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем. Показателем чувствительности микробных клеток к антибиотику является разница между регистрируемым сигналом датчика для суспензии клеток без воздействия антибиотика и после воздействия антибиотика, при этом критерием воздействия является изменение сигнала не менее 5%. Анализ проводился в жидкой фазе без иммобилизации антибиотиков на поверхности пьезоэлектрика. Преимуществами данного подхода является высокая чувствительность метода, точность измерений (в пределах $\pm 2\%$) и короткое время проведения анализа (в пределах 10 мин). Следует отметить, что с помощью стандартных микробиологических методов результат высева и определение ингибирующего действия антибиотиков получают не ранее чем через 18–20 ч.

Полученные данные являются перспективными для развития нового экспресс-метода определения чувствительности/устойчивости микробных клеток к ампицилину.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты №№ 19-07-00300 и 19-07-00304).

- Galindo E., Lagunas F., Osuna J., Soberon X., Garcia J.L. A microbial biosensor for 6-aminopenicillanic acid. Enzym Microb Technol 1998; 23 (5): 331–334.
- Ермолаева Т. Н., Калмыкова Е. Н., Шашканова О. Ю. Пьезокварцевые биосенсоры для анализа объектов окружающей среды, пищевых продуктов и для клинической диагностики. Росс хим журн. — 2008. — Т. LII. — № 2. — С. 17–29. / Ermolaeva T. N., Kalmykova E. N., Shashkanova O. Yu. P'ezokvartsevye biosensory dlya analiza ob'ektov okruzhayushchey sredy, pishchevykh produktov i dlya klinicheskoy diagnostiki. Ross khim zhurn 2008; LII: 2: 17–29. [in Russian]
- Zaitsev B.D., Kuznetsova I.E., Shikhbudinov A.M., Ignatov O.V., Guliy O.I. Biological sensor based on the lateral electric field excited resonator. IEEE Transacti Ultrason Ferroelect Frequency Control 2012; 59 (5): 963–969.
- Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Бородин А.А., Теплых А.А., Игнатов О.В. Акустический метод анализа бактериальных клеток. Биофизика. — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 744–757. / Guliy O.I., Zaitsev B.D., Borodina I.A., Teplykh A.A., Ignatov O.V. Akusticheskiy metod analiza bakterial'nykh kletok. Biofizika 2016; 61: 4: 744–757. [in Russian]
- Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Кузнецова И.Е., Шихабудинов А.М., Дыкман Л.А., Староверов С.А. и др. Определение спектра литической

активности бактериофагов методом акустического анализа. Биофизика. — 2015. — Т. 60. — № 4. — С. 722–28. / *Guliy O.I., Zaitsev B.D., Kuznetsova I.E., Shikhabudinov A.M., Dykman L.A., Staroverov S.A. i dr.* Opredelenie spektra liticheskoy aktivnosti bakteriofagov metodom akusticheskogo analiza. Biofizika 2015; 60: 4: 722–728. [in Russian]

12. *Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Кузнецова И.Е., Шихабудинов А.М., Караваяева О.А., Дыкман Л.А. и др.* Получение фаговых мини-антител и их использование для детекции микробных клеток с помощью электроакустического датчика. Биофизика. — 2012. — Т. 57. — № 3. — С. 460–67. / *Guliy O.I., Zaitsev B.D., Kuznetsova I.E., Shikhabudinov A.M., Karavaeva O.A., Dykman L.A. i dr.* Poluchenie fagovuch antitel i ich ispolzovanie dla detekcii mikrobnych kletok s pomochy electroakusticheskogo datchika. Biofizika 2012; 57: 3: 460–467 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гулий Ольга Ивановна (Guliy O. I.) — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук (ИБФРМ РАН), Саратов; профессор кафедры микробиологии, биотехнологии и химии ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов

Зайцев Борис Давыдович (Zaitsev B. D.) — доктор физ.-мат. наук, профессор, заведующий лабораторией физической акустики Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратов

Караваяева Ольга Александровна (Karavaeva O. A.) — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии Федерально-

13. *Зайцев Б.Д., Кузнецова И.Е., Шихабудинов А.М., Васильев А.А.* Новый способ подавления паразитных мод в пьезоэлектрическом резонаторе с поперечным электрическим полем. Письма в Журнал технической физики. — 2011. — Т. 37. — № 11. — С. 27–33. / *Zaitsev B.D., Kuznetsova I.E., Shikhabudinov A.M., Vasil'ev A.A.* Novyy sposob podavleniya parazitnykh mod v p'ezoelektricheskom rezonatore s poperechnym elektricheskim polem. Pis'ma v Zhurnal tekhnicheskoy fiziki 2011; 37: 11: 27–33. [in Russian]

14. *Бриан Л.Е.* Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам. М., Медицина, 1984. — С. 124–135. / *Brian L.E.* Bakterial'naya rezistentnost' i chuvstvitel'nost' k khimiopreparatam. M., Meditsina, 1984; 124–135. [in Russian]

го государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (ИБФРМ РАН), Саратов

Ловцова Лариса Геннадиевна (Lovtsova L. G.) — к. тех. н., доцент кафедры микробиологии, биотехнологии и химии ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилов, Саратов

Мехта С. К. (Mehta S. K.) — профессор, Dr. Algal Biochemistry and Molecular Biology Laboratory Department of Botany, School of Life Sciences. Mizoram University, Индия

Бородина Ирина Анатольевна (Borodina I. A.) — к. физ.-мат.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физической акустики Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратов

Оценка возможности использования Ингавирина для предотвращения и лечения поствакцинальных реакций на ТЭОВак в эксперименте на животных

Н. К. ЧЕРНИКОВА*, С. В. БОРИСЕВИЧ, А. Л. ХМЕЛЕВ, С. А. НИМИРСКАЯ, С. А. МЕЛЬНИКОВ

48 Центральный научно-исследовательский институт Минобороны России, Сергиев Посад

The Study of Ingavirin® as the Drug for Prophylaxis and Treatment of Postvaccinal Reactions on TEOVac in Animal Models

N. K. CHERNIKOVA, S. V. BORISEVICH, A. L. KHMELEV, S. A. NIMIRSKAYA, S. A. MELNIKOV

The Federative State Central Research Institute No. 48 of the Ministry of Defense of Russia, Sergiev Posad

В эксперименте на морских свинках показано, что ингавирин при пероральном однократном применении в дозе 15 мг/кг массы на 4-е сутки после вакцинации ТЭОВак снижает накопление вируса вакцины в органах и тканях животных, не оказывая влияния на иммуногенность вакцины. При одновременном применении его с ТЭОВак действие выражено меньше. При трёхкратном пероральном введении на 6-, 7- и 8-е сутки после иммунизации ингавирин в 2 и более раз снижает уровень вируса вакцины в крови, печени и слизистой рта. Он практически не уступает по эффективности арбидолу, но менее эффективен, чем ридостин. Эти данные косвенно свидетельствуют о возможности использования ингавирина, наряду с ридостином, для предотвращения поствакцинальных реакций при иммунизации ТЭОВак, а также дают основание рассматривать ридостин, ингавирин и арбидол как средства лечения поствакцинальных реакций.

Ключевые слова: ингавирин, арбидол, ридостин, иммунизация, оспенная вакцина, ТЭОВак, вакцинальные реакции, профилактика, лечение.

The experiment on guinea pigs shows that Ingavirin, when administered orally in a single dose of 15 mg/kg on the 4th day after vaccination with TEOVac, reduces accumulation of vaccine virus in organs and tissues of animals without affecting the immunogenicity of the vaccine. This efficacy is less pronounced when it is used together with TEOVac. When administered three times orally on days 6, 7, and 8 after immunization, Ingavirin reduces the level of vaccine virus in the blood, liver, and oral mucosa by a factor of 2 or more. Ingavirin is almost as effective as Arbidol, but less effective than Ridostin. These data indirectly indicate the possibility of using ingavirin along with ridostin to prevent post-vaccination reactions during immunization with TEOVac, and also give grounds to consider ridostin, ingavirin, and arbidol as a means of treating post-vaccination reactions.

Keywords: ingavirin, arbidol, ridostin, immunization, small-pox vaccine, TEOVac, postvaccinal reaction, prophylaxis, treatment.

Введение

В последние годы особую актуальность приобретают вопросы безопасности вакцинации людей против ортопоксвирусных инфекций в условиях отсутствия популяционного иммунитета [1–4]. В настоящее время в арсенале специфических средств профилактики натуральной оспы имеются эффективные живые вакцины [5], однако опыт их применения показывает, что при введении взрослым людям, ранее не иммунизированным против натуральной оспы, они могут вызвать поствакцинальные реакции у значительной части прививаемых [6, 7]. В связи с этим ведутся интенсивные исследования по поиску путей безопасной противооспенной иммунизации.

© Коллектив авторов, 2018

*Адрес для корреспонденции:

e-mail: 48 cnii@mil.ru

Одним из способов снижения реактогенности живых вирусных вакцин является блокирование остаточной вирулентности вакцинных штаммов с помощью неспецифических лекарственных средств, влияющих на репродукцию вируса и повышающих неспецифическую резистентность организма вакцинируемого человека [8, 9].

До отмены оспопрививания для этих целей успешно применяли метисазон, интерферон и интерфероногены. С. Я. Логинова с соавт. показала возможность предотвращения поствакцинальных реакций на внутрикожное введение вируса вакцины с помощью индукторов интерферона: арбидола и ридостина [11]. Нами косвенно подтверждена возможность купирования реакций с помощью указанных препаратов при иммунизации морских свинок пероральной вакциной ТЭОВак [12].

В последние годы в борьбе с вирусными инфекциями широкое применение получил новый

Таблица 1. Влияние однократного введения ингавирина на уровень накопления вируса вакцины в органах и тканях морских свинок при вакцинации ТЭОВак

Схема введения препарата относительно вакцинации	Препарат	Доза, мг/кг массы	Срок исследования, сутки после вакцинации	Число животных	Концентрация вируса вакцины в органах и тканях иммунизированных животных, ООЕ/г				
					иммунизированных животных, ООЕ/г				
					кровь	печень	селезёнка	лёгкие	слизистая рта
Одновременно	Ингавирин	15	5	2	14	38	20	41	244
	Не вводили	—	5	2	38	33	60	57	251
	Ингавирин	15	7	2	17	72	27	37	136
	Не вводили	—	7	2	30	54	37	55	287
На 4-е сутки после	Ингавирин	15	6	3	2	47	6	0	0
	Не вводили	—	6	3	76	29	17	33	39

Примечание. Все группы животных иммунизировали ТЭОВак в дозе 1×10^7 ООЕ.

Таблица 2. Снижение уровня накопления вируса вакцины в органах и тканях морских свинок, иммунизированных ТЭОВак при однократном введении ингавирина

Схема введения препарата относительно вакцинации	Препарат	Доза, мг/кг массы	Срок исследования, сутки после вакцинации	Снижение концентрации вируса вакцины в органах и тканях иммунизированных животных, %				
				иммунизированных животных, %				
				кровь	печень	селезёнка	лёгкие	слизистая рта
Одновременно	Ингавирин	15	5	63,0	0	67,7	28,6	0
			7	58,3	0	28,6	33,3	52,4
На 4-е сутки после			6	97,4	0	50,0	100	100

лекарственный препарат Ингавирин®. Показана хорошая эффективность его в отношении вируса гриппа А и В, в том числе пандемических штаммов, и аденовирусов [13–17]. Механизм действия ингавирина — подавление репродукции вируса на этапе ядерной фазы и задержка миграции вновь синтезированного нуклеопротеида из цитоплазмы в ядро. Помимо этого, он оказывает модулирующее действие на систему интерферона и вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и клеток-киллеров по отношению к трансформированным вирусами клеткам [18].

Цель работы — изучение возможности применения Ингавирина® для предотвращения и купирования поствакцинальных реакций на пероральную иммунизацию ТЭОВак в опыте на морских свинках с целью последующего внедрения вакцины в практику вакцинации людей как препарата для первичной иммунизации.

Особенностью штамма Б-51, на основе которого разработана пероральная вакцина, является полное отсутствие остаточной вирулентности для животных, поэтому их иммунизация не вызывает никаких клинических проявлений. В связи с этим действие лекарственных средств оценивали только по косвенному признаку — снижению уровня накопления вируса вакцины в органах и тканях животных [19].

Материал и методы

Вирусы. В работе использована таблетированная эмбриональная живая вакцина для орального применения ТЭОВак, приготовленная на основе штамма Б-51.

Лабораторные животные. Эксперименты проводили на беспородных морских свинок массой 200–250 г.

Исследуемые препараты.

— Ингавирин® в капсулах по 90 мг, ОАО «Валента Фармацевтика», Россия.

— Низкомолекулярный индуктор интерферона арбидол в капсулах по 100 мг, ОАО «Фарма-Стандарт-Лекарства», Россия.

— Высокомолекулярный индуктор интерферона ридостин в ампулах по 8 мг, ЗАО «Вектор-Медика», Россия.

Методы исследования. При изучении профилактического действия ингавирина давали животным в виде суспензии перорально однократно в дозе 15 мг/кг массы одновременно с иммунизацией или на 4-е сутки после неё (на момент начала скрытого развития возможных вакцинальных реакций).

Изучение лечебного действия ингавирина проводили параллельно с арбидолом и ридостином. Препараты вводили трёхкратно на 6-, 7- и 8-е сутки после иммунизации: ингавирин — перорально в указанной выше дозе, арбидол — также перорально в дозе 10 мг/кг массы, а раствор ридостина закапывали интраназально в дозе 5 мг/кг массы.

Иммунизировали животных перорально с помощью поролоновой губки, смоченной суспензией вакцины, в дозе от 8×10^6 до 1×10^7 ООЕ. В каждой серии опытов в качестве контрольной группы использовали животных, иммунизированных той же дозой вакцины без введения лекарственных средств.

Эффективность препаратов оценивали по косвенному признаку — снижению уровня накопления вируса вакцины в органах и тканях животных. Определение концентрации вируса в пробах проводили титрованием на ХАО 12-суточных РКЭ. Влияние лекарственных средств на иммуногенность ТЭОВак оценивали по величине титров сывороточных вируснейтрализующих антител в сравнении с данным показателем в контрольной группе, в которой иммунизацию проводили без применения лекарственных препаратов. В каждой группе иммунизировали по 5–7 морских свинок. Пробы органов и тканей забирали на 5-, 6-, 7- или 9-е сутки после иммунизации у 2–3 животных из каждой группы. Кровь для определения титра сывороточных ВНА исследовали на 30- и 45-е сутки после вакцинации у 3–5 животных из каждой группы. В некоторых случаях на 3-и сутки у животных брали смывы из ротовой полости.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили согласно руководству [20].

Результаты исследования

В табл. 1 представлены данные по влиянию однократного введения ингавирина на абсолютные величины накопления вируса вакцины в органах морских свинок, а в табл. 2 — снижение

Таблица 3. Влияние ингавирина на иммуногенность ТЭОВак при профилактическом применении

Схема введения препарата относительно вакцинации	Препарат	Доза, мг/кг массы	Уровень ВНА, Ме (I ₉₅) через		Сероконверсия с титром ВНА ≥1:5, процент (I ₉₅) через	
			30 сут.	45 сут.	30 сут.	45 сут.
Одновременно	Ингавирин	15	1:5 (≤1:5—1:25)	1:25 (1:25—1:125)	50 (1—93)	100 (29—100)
На 4-е сутки после			1:25 (1:25—1:125)	—	100 (29—100)	—
Не вводили	—	—	1:25 (1:25—1:125)	1:25 (1:25—1:125)	80 (28—100)	100 (29—100)

Примечание. Все группы животных иммунизировали ТЭОВак в дозе 1×10⁷ ООЕ.

Таблица 4. Влияние ингавирина на уровень накопления вируса вакцины в органах и тканях морских свинок при трёхкратном введении на 6-, 7- и 8-е сутки после иммунизации (лечебная схема)

Препарат	Доза, мг/кг массы	Концентрация вируса вакцины в органах и тканях иммунизированных животных, ООЕ / г				
		кровь	печень	селезёнка	лёгкие	слизистая рта
Ингавирин	15	14	31	24	38	65
Арбидол	10	12	28	25	20	53
Не вводили*	—	40	75	44	56	156
Ридастин	5	4	4	8	0	30
Не вводили*	—	8	29	25	18	44

Примечание. * — контроль для групп, получавших препараты, представлен отдельно, поскольку опыты проводили в разное время и на разных партиях животных.

Таблица 5. Снижение уровня накопления вируса вакцины в органах и тканях морских свинок, иммунизированных ТЭОВак при введении ингавирина по схеме лечения

Схема введения препарата относительно вакцинации	Препарат	Доза, мг/кг массы	Срок исследования, сутки после вакцинации	Снижение концентрации вируса вакцины в органах и тканях иммунизированных животных, %				
				кровь	печень	селезёнка	лёгкие	слизистая рта
На 6-е, 7-е и 8-е сутки после	Ингавирин	15	9	65,5	58,4	45,4	32,1	58,3
	Арбидол	10		70,0	56,0	43,2	64,3	66,0
	Ридастин	5		50,0	86,2	68,0	100,0	13,6

уровня накопления в процентном отношении к данной величине в группе животных, которым препарат не вводили. Представленные в табл. 1, 2 данные свидетельствуют о том, что ингавирин в указанной дозе при однократном пероральном применении непосредственно перед вакцинацией ТЭОВак, как и изученные ранее арбидол и ридастин [12], был малоэффективен: незначительно снижал содержание вируса в ротовой полости на 3-е сутки, на 5-е сутки достоверно уменьшал содержание вируса в крови и в селезёнке (на 63 и 68%, соответственно), а на 7-е сутки — в крови и слизистой рта (на 58 и 52%). При этом в отличие от двух указанных выше препаратов, он несколько тормозил процесс образования антител: на 30-е сутки после иммунизации титр ВНА был ниже по сравнению с контрольной группой, хотя к 45-м суткам их уровень выравнивался (табл. 3).

При введении на 4-е сутки после иммунизации (см. табл. 1, 2) ингавирин показал хорошую эффективность: снижение содержания вируса вакцины в крови, лёгких и слизистой рта достигало 100%, в селезёнке — 50%, уменьшения концентрации вируса не отмечали только в печени. Кроме того, при данной схеме применения после приживления вируса введение препарата позво-

лило полностью исключить его влияние на иммуногенность ТЭОВак (см. табл. 3). При данной схеме применения ингавирин по эффективности не уступал ридостину [12].

В табл. 4—6 представлены результаты влияния ингавирина на иммунизацию животных ТЭОВак при трёхкратном введении (лечебная схема). В качестве средства лечения развившихся вакцинальных реакций ингавирин оценивали в сравнении с арбидолом и ридостином.

Из представленных в табл. 4, 5 данных видно, что ингавирин снижал концентрацию вируса на 9-е сутки в крови на 66%, в печени и слизистой рта — на 58%, в селезёнке — на 45% и лёгких — на 32%. Для арбидола эти показатели составили 70, 56, 66, 43 и 64%, соответственно, при применении ридостина в лёгких вирус не определялся, его содержание в печени снизилось на 86%, в селезёнке — на 68%, в крови — на 50%. Другими словами, по косвенному показателю наиболее эффективным был ридостин, арбидол и ингавирин оказывали практически одинаковое действие, при этом первый препарат незначительно превосходил второй. При данной схеме введения ни одно из лекарственных средств не снижало иммуногенность ТЭОВак: уровни титров вируснейтрализующих антител и серовер-

Таблица 6. Иммуногенность ТЭОВак при трехкратном ведении лекарственных средств морским свинкам на 6-, 7- и 8-е сутки после иммунизации (лечебная схема)

Препарат	Доза, мг/кг массы	Уровень ВНА, Me (I ₉₅) через		Сероконверсия с титром ВНА ≥1:5, процент (I ₉₅) через	
		30 сут.	45 сут.	30 сут.	45 сут.
Ингавирин	15	1:25 (1:5—1:125)	1:25 (1:25—1:125)	80 (28—100)	100 (29—100)
Ридостин	5	1:25 (1:25—1:125)	—	100 (28—100)	—
Арбидол	10	1:25 (1:5—1:25)	—	80 (28—100)	—
Не вводили	—	1:25 (1:5—1:25)	1:25 (1:5—1:125)	80 (28—100)	100 (29—100)

Примечание. Все группы животных иммунизировали ТЭОВак в дозе 1×10⁷ ООЕ.

сии на 30-е и 45-е сутки после вакцинации не отличались от указанных величин в группе животных, которым препараты не вводили (см. табл. 6).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования по возможности использования ингавирина как средства для повышения безопасности первичного перорального оспопрививания показали, что наибольшего эффекта для предотвращения поствакцинальных реакций на ТЭОВак можно достичь при его однократном пероральном применении в дозе 15 мг/кг массы на 4-е сутки после пероральной иммунизации животных. По эффективности в качестве средства лечения реакций ингавирин в дозе 15 мг/кг уступает индуктору интерферона ридостину в дозе 5 мг/кг и практически не отличается от арбидола в дозе 10 мг/кг массы тела. Вместе с тем все три лекарственных средства обладают способностью снижать репродукцию вируса при введении в поздние сроки после вакцинации, что позволяет рассматривать их как средства лечения реакций, возникших в ответ на вакцинацию людей против оротопоксвирусных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г., Максимов В.А., Воробьев А.А. Подкуйко В.Н., Мельников С.А. Актуальность возврата к оспопрививанию: Проблемы и перспективы. Вестн РАМН. — 2006. — № 7. — С. 32—38. / Onishchenko G.G., Maksimov V.A., Vorob'ev A.A. Podkuyko V.N., Mel'nikov S.A. Aktual'nost' vozvrata k ospoprivivaniyu: Problemy i perspektivy. Vestn RAMN 2006; 7: 32—38. [in Russian]
2. Маренникова С.С. К 30-летию юбилею ликвидации натуральной оспы в мире. Журн микробиол. — 2011. — № 3. — С. 121—124. / Marennikova S.S. K 30-letnemu yubileyu likvidatsii natural'noy ospy v mire. Zhurn mikrobiol 2011; 3: 121—124. [in Russian]
3. Rimoin A.W., Kibela-Nlunga B., Mukaba T., Wright L.L., Formenty P. et al. Endemic human monkey, Democratic Republic of Congo, 2001—2004. Emerg Infect Dis 2007; 13: 6: 934—937.
4. Campe H., Zimmermann P., Glos K. Cowpox virus transmission from Pet Rats to humans, France. Emerg Infect Dis 2009; 15: 5: 781—784.
5. Онищенко Г.Г. Иммунопрофилактика — достижения и задачи по дальнейшему совершенствованию. Журн. микробиол. — 2006. — № 3. — С. 58—62. / Onishchenko G.G. Immunoprofilaktika — dostizheniya i zadachi po dal'neyshemu sovershenstvovaniyu. Zhurn. mikrobiol 2006; 3: 58—62. [in Russian]
6. Frieden T., Mostashari F., Schwartz S.P., Thorpe L.E., Karpati A.M., Marx M.A. Cardiac deaths after a mass smallpox vaccination — New York, 1947. MMWR. 2003; 52: 39: 933—936.

Пероральный способ иммунизации является наиболее физиологичным, поэтому его можно рассматривать как наиболее безопасный. Противооспенная пероральная вакцинация позволяет избежать таких серьезных поствакцинальных осложнений как энцефалиты, прогрессирующие вакцинии и другие. В связи с этим внедрение в практику первичной иммунизации таблетированной вакцины ТЭОВак, предназначенной для перорального введения, является очень актуальным [21]. Полученные в эксперименте на морских свинках данные косвенно свидетельствуют о снижении реактогенности вакцины при совместном применении с изученными лекарственными средствами. Следовательно, их можно применять с целью предупреждения и лечения поствакцинальных осложнений, вероятность развития которых не исключена при вакцинации первично привитых взрослых людей препаратом ТЭОВак [22].

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Финансовой поддержки не было.

7. Wiser I., Balicer R.D., Cohen D. An update on smallpox vaccine candidates and their role in bioterrorism related vaccination strategies. Vaccine 2007; 25: 976—984.
8. Костин М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. М.: 2006. — 176 с. / Kostin M.P. Immunokorreksiya vaksinal'nogo protsessu u lits s narushennym sostoyaniem zdorov'ya. M.: 2006; 176. [in Russian]
9. Афанасьев С.С., Аleshкин В.А., Воробьев А.А., Феклисова Л.В., Попов В.Ф., Несвижский Ю.В. Интерферонотерапия инфекционных заболеваний — состояние проблемы и перспективы. Журн микробиол. — 2005. — № 6. — С. 94—99. / Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A., Vorob'ev A.A., Feklisova L.V., Popov V.F., Nesvizhskiy Yu.V. Interferonoterapiya infektsionnykh zabolevaniy — sostoyanie problemy i perspektivy. Zhurn mikrobiol 2005; 6: 94—99. [in Russian]
10. Анджапаридзе О.Г., Бектемиров Т.А., Бурасова М.П. Влияние комплекса поли (И'' — поли (И) с поли-Л-лизином на вакцинальный кератит у обезьян. Вopr вирусол. — 1977. — № 1. — С. 116—118. / Andzhaparidze O.G., Bektemirov T.A., Burgasova M.P. Vliyaniye kompleksa poli (I'' — poli (TS) s poli-L-lizinom na vaksinal'nyu keratit u obez'yan. Vopr virusol. — 1977. — № 1. — S. 116—118.
11. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. Бондарев В.П. Купирование поствакцинальных осложнений после оспопрививания индукторами интерферона. Антибиотики и химиотер. — 2010. — Т. 53. — № 1—2. — С. 6—11. / Loginova S.YA., Borisevich S.V., Maksimov V.A. Bondarev V.P. Kupirovaniye postvaksinal'nykh oslozheniy posle

- ospoprivivaniya induktorami interferona. Antibiotiki i khimioter 2010; 53: 1—2: 6—11. [in Russian]
12. Черникова Н.К., Бондарева Т.А., Борисевич С.В., Дорохина Т.В., Хмелев А.Л., Шагарова Н.В. Оценка возможности использования индукторов интерферона для предотвращения поствакцинальных реакций на ТЭОВак в эксперименте на животных. Антибиотики и химиотер. — 2011. — Т. 56. — № 9-10. — С. 19—22. / Chernikova N.K., Bondareva T.A., Borisevich S.V., Dorokhina T.V., Khmelev A.L., Shagorova N.V. Otsenka vozmozhnosti ispol'zovaniya induktorov interferona dlya predotvrashcheniya potvaksinal'nykh reaktsiy na TEOVak v eksperimente na zhivotnykh. Antibiotiki i khimioter 2011; 56: 9—10: 19—22. [in Russian]
 13. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Небольсин В.Е. Изучение профилактической эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). Антибиотики и химиотер. — 2008. — Т. 53. — № 11—12. — С. 19—21. / Loginova S.YA., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Nebol'sin V.E. Izuchenie profilakticheskoy effektivnosti novogo otechestvennogo preparata Ingavirin® v otnoshenii vzbuditelya grippa A (H3N2). Antibiotiki i khimioter 2008; 53: 11—12: 19—21. [in Russian]
 14. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Небольсин В.Е. Эффективность Ингавирин® *in vitro* в отношении аденовирусной инфекции. Антибиотики и химиотер. — 2009. — Т. 54. — № 7—8. — С. 16—18. / Loginova S.YA., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Nebol'sin V.E. Effektivnost' Ingavirina® *in vitro* v otnoshenii adenovirusnoy infektsii. Antibiotiki i khimioter 2009; 54: 7—8: 16—18. [in Russian]
 15. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Семенова И.А., Борисевич Г.В., Максимов В.А., Небольсин В.Е. Изучение эффективности Ингавирин® *in vitro* в отношении возбудителя гриппа В. Антибиотики и химиотер. — 2009. — Т. 54. — № 7-8. — С. 13—15. / Loginova S.YA., Borisevich S.V., Semenova I.A., Borisevich G.V., Maksimov V.A., Nebol'sin V.E. Izuchenie effektivnosti Ingavirina® *in vitro* v otnoshenii vzbuditelya grippa B. Antibiotiki i khimioter 2009; 54: 7—8: 13—15. [in Russian]
 16. Воробьев А.А., Подкуйко В.Н., Михайлов В.В. Итоги фундаментальных и прикладных исследований по пероральной иммунизации против натуральной оспы. Журн микробиол. — 2002. — № 1. — С. 12—18. / Vorob'ev A.A., Podkuyko V.N., Mikhaylov V.V. Itogi fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy po peroral'noy immunizatsii protiv natural'noy ospy. Zhurn mikrobiol 2002; 1: 12—18. [in Russian]
 17. Бондарев В.П., Борисевич И.В., Мельников С.А. Касков А.В., Шагаров Е.Е., Черникова Н.К. и др. Опыт применения антибиотиков для лечения язвенно-некротических тонзиллитов, развившихся на фоне вакцинации ТЭОВак. Антибиотики и химиотер. — 2010. — Т. 55. — № 3—4. — С. 21—23. / Bondarev V.P., Borisevich I.V., Mel'nikov S.A., Kaskov A.V., Shagorov E.E., Chernikova N.K. i dr. Opyt primeneniya antibiotikov dlya lecheniya yavzenno-nekroticheskikh tonzillitov, razvivshikhsya na fone vaksinatitsii TEOVak. Antibiotiki i khimioter 2010; 55: 3—4: 21—23. [in Russian]
 18. Реестр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарственных средств. М.: «РЛС-2009», 2008. — 1440 с. / Reestr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS Entsiklopediya lekarstv. M.: «RLS-2009», 2008; 1440. [in Russian]
 19. Гурвич Э.Б., Мовсесянц А.А., Степанкова Л.Г. Об участии вируса вакцины в патогенезе различных клинических форм поствакцинальных осложнений. Сообщение I. Частота обнаружения вируса вакцины у привитых с обычной и осложнённой реакцией на вакцинацию. Журн микробиол. — 1979. — № 11. — С. 73—78. / Gurvich E.B., Movsesyants A.A., Stepankova L.G. Ob uchastii virusa vaksiny v patogeneze razlichnykh klinicheskikh form postvaksinal'nykh oslozheniy. Soobshchenie I. Chastota obnaruzheniya virusa vaksiny u privitykh s obychnoy i oslozhennoy reaktsiei na vaksinatitsiyu. Zhurn mikrobiol 1979; 11: 73—78. [in Russian]
 20. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медицинская литература, 1962. / Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh. L.: Meditsinskaya literatura, 1962. [in Russian]
 21. Шишкина Л.Н., Небольсин В.Е., Кабанов А.С., Скарнович М.О., Эрдыевеева У.Б., Мазуркова Н.А. Изучение эффективности Ингавирин® *in vitro* в отношении штаммов пандемического гриппа типа А (H1N1/09)v. Антибиотики и химиотер. — 2010. — Т. 55. — № 3—4. — С. 12—16. / Shishkina L.N., Nebol'sin V.E., Kabanov A.S., Skarnovich M.O., Erdyneeva U.B., Mazurkova N.A. Izuchenie effektivnosti Ingavirina® *in vitro* v otnoshenii shtammov pandemicheskogo grippa tipa A (H1N1/09)v. Antibiotiki i khimioter 2010; 55: 3—4: 12—16. [in Russian]
 22. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А., Штро А.А., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Противовирусная активность Ингавирин® при экспериментальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В. Антибиотики и химиотер. — 2010. — Т. 55. — № 3—4. — С. 8—13. / Zarubaev V.V., Garshinina A.V., Kalinina N.A., Shtro A.A., Nebol'sin V.E., Kiselev O.I. Protivovirusnaya aktivnost' Ingavirina® pri eksperimental'noy grippoznoy infektsii u belykh myshey, vyzvannoy virusom grippa B. Antibiotiki i khimioter 2010; 55: 3—4: 8—13. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черникова Наталья Константиновна — к. б. н., ст. науч. сотр.; старший научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны РФ, Сергиев Посад

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, член-корр. РАН, начальник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны РФ, Сергиев Посад

Хмелев Алексей Леонидович — к. м. н., начальник группы ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны РФ, Сергиев Посад

Нимирская Светлана Александровна — к. м. н., научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны РФ, Сергиев Посад

Мельников Сергей Алексеевич — к. м. н., ст. науч. сотр., старший научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны РФ, Сергиев Посад

Диагностическая значимость пристеночной и полостной микрофлоры толстого кишечника при антибиотик-ассоциированном дисбактериозе

А. В. СУСЛОВ¹, Е. Ф. СЕМЕНОВА¹, А. Н. МИТРОШИН¹, И. Я. МОИСЕЕВА¹, И. Н. ЧАЙКИН², И. С. СУСЛОВА¹

¹ Пензенский государственный университет, Пенза

² Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва

Diagnostic Significance of the Parietal and Cavity Microflora of the Large Intestine in Antibiotic-Associated Dysbacteriosis

A. V. SUSLOV¹, E. F. SEMENOVA¹, A. N. MITROSHIN¹, I. YA. MOISEEVA¹, I. N. CHAIRKIN², I. S. SUSLOVA¹

¹ Penza State University, Penza

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

В исследовании изучен качественный и количественный состав полостной и пристеночной микрофлоры толстого кишечника под влиянием цефтриаксона в динамике месячного эксперимента на животных. Исследование проведено на крысах линии Вистар, разделённых на две серии. Контрольная серия ($n=50$): животным ежедневно, на протяжении 10 дней внутримышечно вводили физиологический раствор 1,0 мл. Опытная серия ($n=50$): животным ежедневно, на протяжении 10 дней внутримышечно вводили цефтриаксон 15 мг/кг/сут. Кишечное содержимое от дистальной трети толстой кишки направляли на бактериологическое исследование. Исследуемый материал засеивали на питательные среды для выделения неферментирующих грамотрицательных бактерий — НГОБ (в том числе псевдомонад), энтеробактерий, бифидобактерий, лактобактерий, клостридий, эшерихий, энтерококков, стафилококков, дрожжеподобных грибов. С диагностической точки зрения полостная микрофлора подвергается более выраженным качественным и количественным изменениям, что не позволяет однозначно экстраполировать результаты микробиологического анализа полостной микрофлоры на пристеночную. Как установлено в нашем исследовании, наличие условно-патогенных микроорганизмов в полостной микрофлоре не свидетельствует о наличии данных представителей микрофлоры в пристеночном слое.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, эксперимент, диагностическая значимость, качественный и количественный состав полостной и пристеночной микрофлоры кишечника.

The study examined the qualitative and quantitative composition of the parietal and cavity bacterial flora of the large intestine under the influence of ceftriaxone in the dynamics of a monthly animal experiment. The study was conducted on Wistar rats, divided into two groups. Control group ($n=50$): 1.0 ml of saline solution was injected intramuscularly into animals daily for 10 days. Test group ($n=50$): ceftriaxone 15 mg/kg/day was intramuscularly injected to animals daily for 10 days. Intestinal contents from the distal third of the colon were used to carry out bacteriological analysis. The studied material was put on nutrient media for the isolation of non-fermentative gram-negative bacteria — NGOB (including pseudomonads), enterobacteria, bifidobacteria, lactobacteria, clostridia, escherichia, enterococci, staphylococci, yeast-like fungi. From the diagnostic point of view, the cavity microflora undergoes more pronounced qualitative and quantitative changes, which do not allow extrapolating the results of microbiological analysis of the cavity microflora to the parietal one unequivocally. As it was established in the study, the presence of conditionally pathogenic microorganisms in the abdominal microflora does not indicate the presence of these representatives of the microflora in the parietal layer.

Keywords: antibacterial therapy, experiment, diagnostic significance, qualitative and quantitative composition of the cavity and parietal microflora of the intestine.

Введение

В настоящее время во всем мире активно обсуждается проблема рационального применения антибактериальной терапии и не менее интенсивно изучается роль кишечной микробиоты в развитии и хронизации широкого круга заболева-

ний. Между тем бактериологическое исследование толстокишечного содержимого на дисбактериоз является рутинной практикой в диагностике данного синдрома [1–3].

Микрофлора кишечника распределена в пристеночном слое (пристеночная или мукозная) и в просвете (полостная или внутрипросветная). Пристеночная микрофлора со стенкой кишки совместно образуют микробно-тканевый комплекс, который является важнейшим звеном в поддержа-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции:

e-mail.: dr.suslov@rambler.ru

нии многих компонентов гомеостаза организма на местном и системном уровнях [4, 5]. Следовательно, изменения именно пристеночной микрофлоры относительно полостной являются значимыми для организма. Однако при анализе кишечного содержимого на дисбактериоз исследуется полостная микрофлора кишечника (в силу объективных причин), что в определённой мере не может отражать действительное состояние микробиома кишечника. Принимая во внимание, что дисбактериоз возникает вторично, на фоне основного заболевания, исследование полостной микрофлоры кишечника может приводить к неправильной оценке эффективности лечения основного заболевания или его осложнений и, как следствие, необходимости проведения терапии по восстановлению полостной микробиоты кишечника. В тоже время пристеночная микробиота находится в другом состоянии и оказывает большее влияние на основное заболевание или его осложнение [6–8].

Следовательно, проведение сравнительного микробиологического анализа качественного и количественного состава пристеночной и полостной микрофлоры толстого кишечника имеет практическое значение для клинической медицины, учитывая, что подобные исследования практически не проводились. Результатом такого изучения послужат научные данные, которые возможно позволят экстраполировать изменения пристеночной микрофлоры на полостную.

Цель исследования — изучить качественный и количественный состав пристеночной и полостной микрофлоры толстого кишечника под влиянием цефтриаксона в динамике месячного эксперимента на животных.

Материал и методы

Экспериментальное исследование было проведено на крысах линии Вистар, в возрасте 5 мес., массой около 250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с санитарными нормами, предусмотренными «Правилами лабораторной практики». За два месяца до исследования они переводились на унифицированный рацион питания.

Животные были разделены на 3 группы. Первая группа ($n=10$) — животные перед введением антибиотика были выведены из эксперимента, полученные от них данные использовали в качестве нормы. Контрольная (вторая) группа ($n=50$) — животным ежедневно на протяжении 10 дней внутримышечно вводили физиологический раствор 1,0 мл. Третья (опытная) группа ($n=50$) — животным ежедневно, на протяжении 10 дней внутримышечно вводили цефтриаксон 15 мг/кг/сут.

В динамике наблюдения (1-, 5-, 10-, 15-, 20- и 30-е сутки) в стерильных условиях осуществлялся забор биоматериала (рис. 1, 2) от дистальной трети толстой кишки для бактериологического исследования. Исследуемый материал засеивали на питательные среды в соответствии с правилами, изложенными в методических указаниях [9]. Использовались традиционные питательные среды для выделения неферментирующих грамотрицательных бактерий — НГОБ (в том числе псевдомонад), энтеробактерий, бифидобактерий, лактобактерий, клостридий, эшерихий, энтерококков, стафилококков, дрожжеподобных грибов [10].



Рис. 1. Отбор полостной микрофлоры



Рис. 2. Отбор пристеночной микрофлоры

Культивирование бактерий проводили при температуре 37°C, в течение 18–24 ч, грибов — при 30°C в течение 1–7 сут. Биохимическую идентификацию осуществляли в автоматизированном режиме на тест-системах производства BioMerieux, включающих до 47 анализируемых признаков и свойств [11]. Общее количество микробных клеток в пересчёте на 1 г фекалий животных подсчитывали в камере Горяева. Количество живых микроорганизмов (КОЕ) в суспензиях фекалий животных определяли путём высева соответствующих десятикратных серийных разведений на плотные питательные среды и подсчётом выросших колоний.

В качестве антибиотика был выбран цефтриаксон, так как данный антибиотик достаточно часто применяется в клинической практике, и, согласно рекомендациям ВОЗ, отнесён к антибиотикам первой линии «Доступ», рекомендованных для лечения широко распространённых инфекций. Цефтриаксон — антибиотик III поколения цефалоспоринового ряда широкого спектра действия для парентерального введения — цефтриаксон (6R-бальфа,7бета(Z)-7-2-амино-4-тиазолил(ме-

Таблица 1. Вариабельность состава пристеночной микрофлоры толстого кишечника крыс линии Вистар в контроле, 10⁶ КОЕ/г

Сроки отбора материала для исследования, сут.	Бифидобактерии	Лактобактерии	<i>E. faecalis</i>	Клостридии	<i>E. coli</i> с типичными ферментативными свойствами	<i>E. coli</i> лактозонегативная	<i>E. coli</i> гемолитическая	Другие энтеробактерии	<i>S. aureus</i>	<i>S. lentus</i>	<i>Candida</i> spp.	Неферментирующие грамотрицательные бактерии
Норма	5	7	7	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	6	н/о	2*
5	5	7	7	1	4	н/о	н/о	н/о	н/о	7	н/о	2*
10	5	7	5	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	5	н/о	н/о
15	5	7	5	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	5	н/о	н/о
20	5	6	5	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	4	н/о	3**
30	5	6	4	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	3	н/о	5**
Статистические показатели												
Lim	5	6–7	4–7	1	3–4	0	0	0	0	3–7	0	0–5
CV, %	0,0	8,3	23,9	0	5,8	0	0	0	0	31,6	0	453,8

Примечание. n – степень числа 10; CV – коэффициент вариации; л+ – лактозоположительная реакция; н/о – не обнаружены; * – *P. fluorescens*; ** – *P. aeruginosa*.

Таблица 2. Вариабельность состава полостной микрофлоры толстого кишечника крыс линии Вистар в контроле, 10⁶ КОЕ/г

Сроки отбора материала для исследования, сут.	Бифидобактерии	Лактобактерии	<i>E. faecalis</i>	Клостридии	<i>E. coli</i> с типичными ферментативными свойствами	<i>E. coli</i> лактозонегативная	<i>E. coli</i> гемолитическая	Другие энтеробактерии	<i>S. aureus</i>	<i>S. lentus</i>	<i>Candida</i> spp.	Неферментирующие грамотрицательные бактерии
Норма	5	8	6	1	2	н/о	н/о	н/о	н/о	6	н/о	2*
5	5	8	6	1	4	н/о	н/о	н/о	н/о	8	н/о	н/о
10	5	8	6	1	4	н/о	н/о	н/о	н/о	5	н/о	н/о
15	5	8	4	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	6	н/о	н/о
20	5	8	4	1	3	1	н/о	1***	н/о	8	н/о	1**
30	5	8	1	1	3	3	н/о	3***	н/о	7	н/о	3**
Статистические показатели												
Lim	5	8	1–6	1	2–4	0–3	0	0–3	0	5–8	0	0–3
CV, %	0,0	0,0	47,1	0,0	55,6	163,0	0	163,0	0	65,6	0	95,9

Примечание. Здесь и в табл. 3: n – степень числа 10; CV – коэффициент вариации; л+ – лактозоположительная реакция; н/о – не обнаружены; * – *P. fluorescens*; ** – *P. aeruginosa*; *** – *Proteus vulgaris*.

токси-имино)ацетиламино-8-оксо-3-(1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил)тиометил-5-тиа-1-аза-бицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота) – препарат в виде динатриевой соли фирмы ОАО «Биосинтез».

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием программ Excel (Microsoft, США) и пакета Statistica 6.0 [12, 13].

Результаты исследования

Мерный высеv биосубстрата в разведениях на питательные среды позволил установить качественные и количественные изменения микроорганизмов в пристеночной и полостной микрофлоре. Мониторинг пристеночной микрофлоры толстого кишечника показал преобладание бифидобактерий, лактобактерий и *Enterococcus faecalis* (табл. 1).

При этом содержание этих групп бактерий и *Escherichia coli* с типичными ферментативными свойствами характеризовалось слабым варьированием в течение всего периода наблюдения (CV не превышал 23,9%). Кишечные палочки с атипичными свойствами: гемолитическими и лактозоположительными не были выявлены. Также не определялись условно-патогенные энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и *Candida* spp. Однако сильно

варьировал качественный и количественный состав неферментирующих грамотрицательных бактерий, включающий *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa* (Lim = 0–10⁵ КОЕ/г).

В полости толстого кишечника наблюдалась несколько иная структура микробиотопы (табл. 2). Отмечена умеренная изменчивость количества *E. faecalis* (CV=47,6 %), очень сильная (CV более 100%) – лактозонегативной *E. coli* и *Proteus vulgaris*. Не были выявлены такие возбудители заболеваний как гемолитическая *E. coli*, *S. aureus* и *Candida* spp. В целом, микрофлора толстого кишечника характеризовалась большим разнообразием и варьированием количественного состава (за исключением неферментирующих грамотрицательных бактерий) по сравнению с микрофлорой тонкого кишечника [7].

Полученные в ходе исследования экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии антибактериальной терапии на состав пристеночной микрофлоры кишечника, начиная уже с первых суток эксперимента (табл. 3). Установлено, что наибольшей изменчивости были подвер-

Таблица 3. Вариабельность состава пристеночной микрофлоры толстого кишечника крыс линии Вистар при воздействии цефтриаксоном, 10⁶ КОЕ/г

Сроки отбора материала для исследования, сут.	Бифидобактерии	Лактобактерии	<i>E. faecalis</i>	Клостридии	<i>E. coli</i> с типичными ферментативными свойствами	<i>E. coli</i> лактозо-негативная	<i>E. coli</i> гемоли- тическая	Другие энтеро- бактерии	<i>S. aureus</i>	<i>S. lentus</i>	<i>Candida</i> spp.	Нефермен- тирующие грамотри- цательные бактерии
Норма	5	7	7	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	6	н/о	н/о
5	5	7	7	1	1	н/о	н/о	н/о	н/о	7	н/о	н/о
10	3	5	7	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	5	н/о	н/о
15	3	6	6	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	5	н/о	н/о
20	5	5	5	1	1	н/о	н/о	н/о	н/о	5	н/о	н/о
30	5	4	3	1	1	н/о	н/о	н/о	н/о	3	н/о	н/о
Статистические показатели												
Lim	3–5	4–7	3–7	1	1–3	0	0	0	0	3–7	0	0
CV, %	43,0	23,9	63,9	0,0	124,8	0	0	0	0	39,1	0	0

Таблица 4. Вариабельность состава полостной микрофлоры толстого кишечника крыс линии Вистар при воздействии цефтриаксоном, 10⁶ КОЕ/г

Сроки отбора материала для исследования, сут.	Бифидобактерии	Лактобактерии	<i>E. faecalis</i>	Клостридии	<i>E. coli</i> с типичными ферментативными свойствами	<i>E. coli</i> лактозо-негативная	<i>E. coli</i> гемоли- тическая	Другие энтеро- бактерии	<i>S. aureus</i>	<i>S. lentus</i>	<i>Candida</i> spp.	Нефермен- тирующие грамотри- цательные бактерии
Норма	5	8	6	1	2	н/о	н/о	н/о	н/о	6	н/о	2**
5	5	7	7	1	4	н/о	н/о	н/о	н/о	5	н/о	н/о
10	3	8	7	1	2	н/о	н/о	4*	н/о	5	н/о	н/о
15	4	7	5	1	3	н/о	н/о	н/о	н/о	4	н/о	н/о
20	5	8	5	1	3	н/о	н/о	3*	н/о	4	н/о	3***
30	5	7	6	1	5	3	н/о	2****	н/о	6	н/о	2***
Статистические показатели												
Lim	3–5	7–8	5–7	1	2–5	0–3	0	0–4	0	4–6	0	0–3
CV, %	35,4	7,1	43,2	0	69,1	182,3	0	152,6	0	36,5	0	129,7

Примечание. Здесь и в табл. 3: n – степень числа 10; CV – коэффициент вариации; н/о – не обнаружены; * – *P. vulgaris*; ** – *P. fluorescens*; *** – *P. aeruginosa*; **** – *Klebsiella pneumoniae*.

жены *E. coli*, энтерококки, бифидо- и лактобактерии в период антибиотикотерапии. Так, содержание бифидо- и лактобактерий на фоне антибактериальной терапии было ниже контроля на 2–3 порядка (Lim = 10³–10⁵ и 10⁴–10⁷ КОЕ/г, соответственно). *E. coli* с атипичными ферментативными и гемолитическими свойствами не были обнаружены. Количество энтерококков в динамике эксперимента было ниже контроля в период антибактериальной терапии и после неё.

Под влиянием цефтриаксона в просвете толстого кишечника было установлено снижение количества бифидо- и лактобактерий на протяжении всего периода исследования: во время и после курса антибактериальной терапии (табл. 4). Количество *Enterococcus faecalis* на фоне антибактериальной терапии от контроля не отличалось и, в целом, отражало динамику по снижению как в группе контроля, так и в опытной группе. Наибольшей изменчивости были подвержены *E. coli* с типичными ферментативными свойствами в период антибактериальной терапии (Lim = 10²–10⁵ КОЕ/г). В период после антибактериальной терапии наблюдалась динамика по снижению количества бактерий, однако к концу эксперимента (20-е сутки после антибактериальной терапии)

показатели нормы, в целом, были достигнуты. В ходе исследования гемолитическая *E. coli*, *S. aureus* и *Candida* spp. не обнаруживались. Установлено резкое увеличение после курсовой антибиотикотерапии (спустя 3 нед.) количества *P. aeruginosa* и *Proteus vulgaris* (до 10³ КОЕ/г).

Заключение

В ходе исследования влияния цефтриаксона на микробиоту толстой кишки выявлено, что полостная микрофлора характеризуется более выраженными качественными и количественными изменениями относительно пристеночной. Прежде всего, обнаружено увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в полости толстой кишки. Выявленный факт необходимо рассматривать как диагностический признак развития возможных как системных нозологий, так и заболеваний кишечника, где важную роль играют условно-патогенные бактерии полостной микрофлоры. Обращает на себя внимание выявленное увеличение количества УПМ в период после курса антибактериальной терапии, начиная с 10 суток после отмены (*P. vulgaris*).

Увеличение роста УПМ дополнительно подтверждается динамикой изменения *E. coli* с ати-

пичными свойствами. Так, установлено увеличение бактерий в полостной микрофлоре на фоне отсутствия указанных микроорганизмов в пристеночной.

В пристеночной микрофлоре под воздействием антибиотика установлено полное отсутствие представителей УПМ, что возможно рассматривать как внутренний элемент контроля — защиты микробно-тканевого комплекса кишечника от воздействия антибиотика, направленный на стабильность работы систем гомеостаза организма.

Анализируя количество лакто- и бифидобактерий пристеночной и полостной микрофлоры, установлена схожая динамика изменений. Под воздействием антибиотика происходит снижение уровня исследуемых микроорганизмов. Бифидобактерии были в наименьшей степени подвержены воздействию антибактериальной терапии, к концу эксперимента их количество было восстановлено.

Динамика изменения энтерококков в пристеночной и полостной микрофлоре носила схожий характер, установлено снижение количества бактерий. Однако в полостной микрофлоре после курса антибактериальной терапии отмечена положительная динамика по восстановлению исследуемых бактерий, в то время как в пристеночной микрофлоре отмечена нисходящая динамика энтерококков в процессе эксперимента.

В заключении следует отметить, что подобных исследований в отечественной литературе очень мало, что определяет необходимость дополнительных исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сковорцов В.В., Пащенко И.М., Меднова Д.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбиоза кишечника. Медицинский совет. — 2015. — № 11. — С. 46—48. / Skvortsov V.V., Pashchenko I.M., Mednova D.A. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya disbioza kishchechnika. Meditsinskiy sovet 2015; 11: 46—48. [in Russian]
2. Балаболкин И.И., Стасий Е.Д., Ларькова И.А., Ксензова Л.Д. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, страдающих пищевой аллергией. Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2012. — № 3. — С. 23—26. / Balabolkin I.I., Stasiy E.D., Lar'kova I.A., Ksenzova L.D. Narusheniya mikrobiotsenoza kishchechnika u detey rannego i doshkol'nogo vozrasta, stradayushchikh pishchevoy allergiei. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya 2012; 3: 23—26. [in Russian]
3. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2013. — № 3. — С. 1—21. / Bondarenko V.M. Mekhanizmy translokatsii bakterial'noy autoflory v razvitiy endogennoy infektsii. Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra Uro RAN 2013; 3: 1—21. [in Russian]
4. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбактериоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. — 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Информ Мед, 2009. — 276 с. / Tkachenko E. I., Suvorova A. N. Disbakterioz kishchechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. — 2-e izd., ispr. i dop. SPb.: Inform Med, 2009; 276. [in Russian]
5. Юринова Г.В., Попкова С.М., Лешук С.И. Нарушения симбиотических взаимоотношений макроорганизм — микробиота и методы их коррекции (обзор). Известия Иркутского государственного университета. Серия: биология. Экология. — 2008. — Т. 1. — № 2. — С. 97—101. / Yurinova G.V., Popkova S.M., Leshchuk S.I. Narusheniya simbioticheskikh vzaimootnosheniy makroorganizm — mikrobiota i metody ikh korrektsii (obzor). Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: biologiya. Ekologiya 2008; 1: 2: 97—101. [in Russian]
6. Урсова Н.И. Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, её нарушения и возможности коррекции. Альманах клинической медицины. — 2015. — № 40. — С. 35—46. / Ursova N.I.

нии, учитывая возрастающую значимость кишечной микробиоты.

Выводы

1. Таким образом, с диагностической точки зрения полостная микрофлора подвергается более выраженным качественным и количественным изменениям, что не позволяет однозначно экстраполировать результаты микробиологического анализа полостной микрофлоры на пристеночную. Как установлено в нашем исследовании, наличие условно-патогенных микроорганизмов в полостной микрофлоре не свидетельствует о наличии данных представителей микрофлоры в пристеночном слое.

2. Количество энтерококков в пристеночном слое в течение 30-суточного эксперимента (как показано в нашем исследовании) не имело положительной динамики, в отличие от полостной, где на 15—20-е сутки (5-, 10-е сутки после отмены антибиотика) отмечено восстановление численности данных бактерий. Следовательно, исследование энтерококков полостной микрофлоры также не позволяет однозначно охарактеризовать изменения кишечной микробиоты, что ставит под сомнение диагностическую ценность исследования данных бактерий.

3. Изменение количества лакто- и бифидобактерий в пристеночной и полостной микрофлоре схожие, что свидетельствует о возможности применения данных бактерий с диагностической целью.

- Immunologicheskaya funktsiya intestinal'noy mikroflory, ee narusheniya i vozmozhnosti korrektsii. Al'manakh klinicheskoy meditsiny 2015; 40: 35—46. [in Russian]
7. Суслов А.В., Семенова Е.Ф., Мумрошин А.Н., Моисеева И.Я. Влияние цефтриаксона на состав пристеночной и полостной микрофлоры тонкого кишечника крыс линии Вистар. Антибиотики и химиотер. — 2017. — Т. 62. — № 5-6. — С. 21—25. / Suslov A.V., Semenova E.F., Mitroshin A.N., Moiseeva I.Ya. Vliyaniye tseftriaksona na sostav pristenochnoy i polostnoy mikroflory tonkogo kishchechnika krys linii Vistar. Antibiotiki i khimioter 2017; 62; 5—6: 21—25. [in Russian]
 8. Pelouin J.M., Nguyen D.D. Themicrobiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models. Anaerobe 2013 Dec; 24: 102—106. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.006. Epub 2013 Apr.
 9. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания. МУ 4.2.2039-05. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. — 398 с. / Metody kontrolya. Biologicheskie i mikrobiologicheskie faktory. Tekhnika sbora i transportirovaniya biomaterialov v mikrobiologicheskie laboratorii. Metodicheskie ukazaniya. MU 4.2.2039-05. M.: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rosпотребнадзора 2006; 398. [in Russian]
 10. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. Питательные среды для медицинской и санитарной микробиологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб. — 2008. — 352 с. / Polyak M.S., Sukharevich V.I., Sukharevich M.E. Pitatel'nye sredy dlya meditsinskoй i sanitarnoy mikrobiologii. SPb.: ELBI- SPb. 2008; 352. [in Russian]
 11. Скала Л.З., Лукин И.Н. Система микробиологического мониторинга «Микроб-2». Программное обеспечение. Версия 1.25, 2006—2009. Руководство пользователя. М.: Мед Проект-3, 2011. — 60 с. / Skala L.Z., Lyukin I.N. Sistema mikrobiologicheskogo monitoringa «Mikrob-2». Programmnnoye obespechenie. Versiya 1.25, 2006—2009. Rukovodstvo pol'zovatelya. M.: MedProekt-3, 2011; 60. [in Russian]
 12. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-

Медиа, 2012. — 384 с. / Trukhacheva N.V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica. M.: GEOTAR-Media, 2012; 384. [in Russian]

13. Яковлев В. Б. Статистика. Расчёты в Microsoft Excel. М.: «Колос С», 2005. — 350 с. / Yakovlev V. B. Statistika. Raschety v Microsoft Excel. M.: «Kolos S», 2005; 350. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суслов Андрей Владимирович — к. м. н., доцент кафедры «Хирургия», Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Семенова Елена Федоровна — к. б. н., профессор кафедры «Общая и клиническая фармакология», Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Митрошин Александр Николаевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой «Хирургия», Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Моисеева Инесса Яковлевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой «Общая и клиническая фармакология», Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Чаиркин Иван Николаевич — д. м. н., профессор кафедры анатомии человека, ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Суслова Ирина Сергеевна — студентка 5 курса, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Оценка эффективности комплексной терапии перинатальных заболеваний у новорождённых с экстремально низкой массой тела

*О. А. САВЧЕНКО, Е. Б. ПАВЛИНОВА, А. Г. МИНГАИРОВА,
Н. Ю. ВЛАСЕНКО, Н. А. ПОЛЯНСКАЯ, И. А. КИРШИНА

Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, Омск

Efficacy Evaluation of Complex Therapy of Perinatal Diseases in Extremely Low Birth Weight Infants

O. A. SAVCHENKO, E. B. PAVLINOVA, A. G. MINGAIROVA, N. YU. VLASENKO,
N. A. POLYANSKAYA, V. I. DEMCHENKO, I. A. KIRSHINA

Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk

Цель: на основании математического моделирования установить роль антигипоксанта/антиоксидантной терапии в предупреждении неблагоприятных перинатальных исходов у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. На основании данных историй болезни за 2010—2015 гг. проведено катamnестическое исследование исходов комплексной терапии 447 новорождённых с экстремально низкой массой тела, получавших лечение на 2-м этапе выхаживания. **Результаты:** на основании математического моделирования исходов при совокупности используемого объёма лекарственных средств, нами спрогнозировано снижение числа нозологических форм на 20% при 100% применении цитофлавина в комплексной терапии новорождённых детей с экстремально низкой массой тела. **Выводы:** полученные результаты подтверждают возможность включения препаратов с антигипоксантами/антиоксидантами механизмом действия в комплексную терапию состояний неонатального периода у новорождённых с экстремально низкой массой тела.

Ключевые слова: новорождённые с экстремально низкой массой тела, антигипоксанта/антиоксидантная терапия, цитофлавин, кислородно-радикальная болезнь.

Objective: to establish the role of antihypoxant/antioxidant therapy in prevention of adverse perinatal outcomes in premature infants with extremely low body mass using mathematical modeling as a basis. A catamnestic study of the complex therapy outcomes in 447 extremely low birth weight newborns who received treatment at the 2nd stage of nursing was carried out using the data from patients' anamnesis for 2010—2015. **Results:** based on the mathematical modeling of the outcomes with a combination of the used volume of drugs, we predicted a 20% decrease in the number of nosological forms in 100% application of cytoflavin in the complex therapy of extremely low birth weight infants. **Conclusions:** the obtained results confirm the possibility of inclusion of drugs with an antihypoxant/antioxidant mechanism of action in the complex therapy of neonatal conditions in extremely low birth weight infants.

Keywords: extremely low birth weight infants, antihypoxant/antioxidant therapy, cytoflavin, oxygen-radical disease.

Введение

В связи с повсеместным переходом на новые критерии живорождённости отмечается рост количества детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Именно эта категория новорождённых во многом определяет показатель младенческой смертности и инвалидизации в будущем. В настоящее время стоит задача не только сохранения жизни каждого рождённого ребёнка, но и обеспечения высокого уровня его здоровья. Попытки решения данной задачи заключаются в подборе оптимальной комплексной

терапии с целью предупреждения перинатальных заболеваний у новорождённых с ЭНМТ, сопряжённых с инвалидизацией и летальным исходом.

Предотвратить развитие критических состояний, поражения органов и систем в раннем неонатальном периоде и осложнений в последующих периодах крайне сложно, учитывая глубокую морфофункциональную незрелость органов и систем новорождённого с ЭНМТ. Окислительный стресс рассматривается как один из важнейших факторов в патогенезе многих патологических процессов, протекающих у плода и новорождённого, которые в будущем ложатся в основу заболеваний [1—4]. Низкая активность антиоксидантной системы приводит к повреждениям на клеточном, тканевом и органном уровнях в ответ на воздействие свободных радикалов [5].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции:

e-mail: olgasav1978@mail.ru

Известно, что преждевременные роды связаны с повышением продукции активных форм кислорода наряду с имеющейся низкой активностью антиоксидантных ферментов в организме глубоко недоношенного новорождённого. В связи с этим выдвинута гипотеза, что такие заболевания как бронхолёгочная дисплазия, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, ретинопатия недоношенных и некротизирующий энтероколит принадлежат к когорте «кислородно-радикальных болезней» [4, 6]. Логично предположить, что с целью восстановления дыхательной цепи митохондрий субстратами цикла Кребса (сукцинатом или фумаратом) антиоксидантная терапия может стать основой алгоритма терапевтических вмешательств у данной категории детей.

Препараты с антиоксидантным/антигипоксическим действием, состоящие из коэргических компонентов, являются агонистами пуринергических систем с метаболотропным компонентом действия, ориентированным на промежуточный обмен веществ. Это обуславливает их антигипоксическое действие путём восстановления активности ферментов антиоксидантной защиты.

Существуют разные мнения о целесообразности включения препаратов данной группы в комплексное лечение заболеваний у новорождённых с экстремально низкой массой тела, что, возможно, связано с отсутствием многоцентровых исследований [7–10].

Цель работы: на основании математического моделирования установить роль антигипоксической/антиоксидантной терапии в предупреждении неблагоприятных перинатальных исходов у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела.

Материал и методы

Нами был проведён анализ историй болезни и заполнение разработанных индивидуальных карт, которые включали данные из историй болезни (форма № 003/у) 447 новорождённых, родившихся с экстремально низкой массой тела и получавших лечение на 2-м этапе выхаживания в БУЗОО «Клинический родильный дом №1» (г. Омск) в период 2010–2015 гг.

Критерии включения данных в исследование: новорождённые с массой тела менее 1000 г и гестационным возрастом (ГВ) до 28 нед., находившиеся в стационаре в период 2010–2015 гг.

Согласно протоколам по ведению новорождённых с ЭНМТ в комплексной терапии использовались следующие препараты:

1. Антенатальная кортикостероидная терапия (АКСТ) бетаметазон/дексаметазон в суммарной дозе 24 мг матерям новорождённых.

2. Цитофлавин («ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) — в соответствии с официальной инструкцией: внутривенно в дозе 2 мг/кг/сут после разведения в 10% растворе глюкозы в соотношении 1:5. Скорость введения полученного раствора 1–4 мл/ч.

3. Курсорф (порактант альфа) в дозе 200 мг/кг эндотрахеально.

4. Педеа (ибупрофен для внутривенного введения препарат производства фирмы «Ogrhan Eugene») трёхкратное введение с интервалом между введениями 24 ч. 1-я инъекция — 10 мг/кг, а 2-я и 3-я инъекции — по 5 мг/кг.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR904E306823FAN10). В работе применены общепринятые в медицинских исследованиях методы статистического анализа, параметрические и непараметрические методы. Использован многофакторный логистический регрессионный анализ (методика со свободным членом В0). Приемлемый уровень значимости для статистики Вальда, полученный в ходе регрессионного анализа свободного члена и коэффициентов уравнения логит-регрессии, составил 5–15%. Для оценки связи между частотой возникновения отдельных нозологических форм и методами медикаментозной терапии была выбрана линейная регрессионная модель вида:

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4,$$

где Y — среднее число диагнозов по всем заболеваниям на одного ребенка;

x_1 — бетаметазон/дексаметазон;

x_2 — препарат цитофлавин;

x_3 — ибупрофен для внутривенного введения;

x_4 — порактант альфа;

b_0 – b_4 — коэффициенты линейной регрессии.

Результаты и обсуждение

На основании имеющихся данных, была установлена устойчивая тенденция с 2010 г. к ежегодному росту рождения детей с ЭНМТ. Если в 2010 г. абсолютное число таких пациентов составило 36 детей (21,8% от всех родившихся недоношенными), то в 2015 г. — уже 59 детей (35,5% от всех родившихся недоношенными). Наряду с этим отмечалось снижение случаев летальных исходов как среди недоношенных новорождённых, так и детей, рождённых с экстремально низкой массой тела. Летальный исход в 2010 г. среди последних составил 6 детей (16,7% от числа всех умерших недоношенных детей), а в 2015 — 4 ребёнка (6,8%).

Выявлено, что в период 2010–2015 гг. частота применения антенатальной кортикостероидной терапии была различной: с максимальной высокой частотой (70%) в 2011 г. и минимальной частотой (40%) — в 2012 г. Терапия закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) препаратом ибупрофен для внутривенного введения стала применяться с 2010 г. у 25% новорождённых, а в 2015 г. отмечалось увеличение объёмов применения препарата до 56%. Частота применения порактанта альфа была стабильно высокой и составила около 100% на протяжении последних 5 лет (табл. 1).

Несмотря на комплексную терапию, значимого уменьшения частоты формирования перинатальных заболеваний не наблюдалось. Исключение составила заболеваемость перивентрикулярной лейкомаляцией: снижение частоты с 30% в 2012 г. до 7% — в 2015 годах. Хотя данная ситуация продолжает тревожить по причине сопря-

Таблица 1. Частота применения отдельных медикаментозных препаратов (в %) у недоношенных новорожденных с ЭНМТ в период 2010–2015 гг.

Лекарственное средство	Год					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Бетаметазон/дексаметазон	37	31	70	11	50	50
Ибупрофен для внутривенного введения	25	8	20	33	39	56
Порактант альфа	50	92	100	100	97	100
Цитофлавин	60	11	0	0	0	2

Таблица 2. Частота внутрижелудочкового кровоизлияния (в %) в зависимости от степени тяжести у новорожденных с ЭНМТ 2010–2015 гг.

Степень тяжести	Год					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
1	75	20	50	75	0	36
2	0	60	0	0	44	0
3	25	20	50	25	33	43
4	0	0	0	0	22	21

Таблица 3. Коэффициенты регрессии основных параметров модели

Факторы	Коэффициенты регрессии	Значение коэффициентов регрессии
Бетаметазон/дексаметазон	b_1	0,0213
Цитофлавин	b_2	0,013
Ибупрофен для внутривенного введения	b_3	0,028
Порактант альфа	b_4	0,004
	b_1	2,859

Примечание. b_0 — свободный член уравнения регрессии.

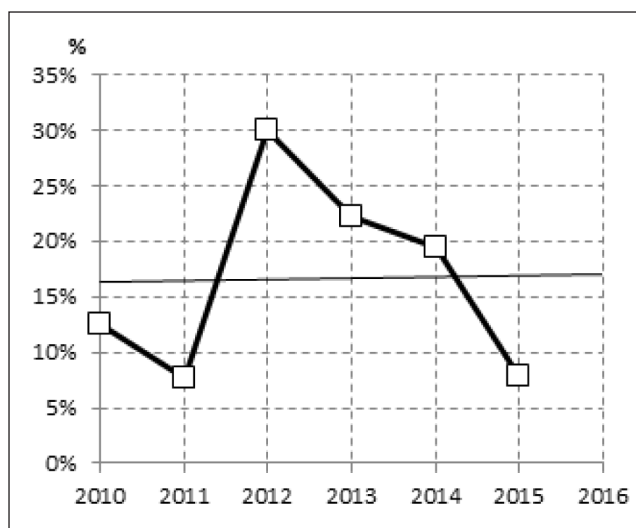


Рис. 1. Частота формирования перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных в 2010–2015 гг. (%)

жённости этой патологии с развитием выраженного когнитивного дефицита у ребёнка в будущем (рис. 1).

Несмотря на уменьшение в целом частоты возникновения внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденных с ЭНМТ, мы наблюдали тенденцию к развитию более тяжёлых форм данной патологии с последующим развитием постгеморрагической гидроцефалии и инвалидизацией детей (табл. 2).

Частота формирования бронхолёгочной дисплазии (БЛД) фактически не изменилась, несмотр-

я на 100% охват терапией препаратом порактант альфа, быстрый уход на малоинвазивную респираторную поддержку с низкой концентрацией кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси. Частота выявления данной патологии в 2010 г. составила 62%, в то время как в 2015 г. — 60%.

С учётом полученных данных и используя линейную регрессионную модель, мы оценили связь между частотой возникновения отдельных нозологических форм и объёма проводимой медикаментозной терапии.

Для этого были рассчитаны коэффициенты регрессии и подтверждена статистическая значимость полученной модели (табл. 3).

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4,$$

где Y — среднее число диагнозов по всем заболеваниям на одного ребенка;

x_1 — бетаметазон/дексаметазон;

x_2 — цитофлавин;

x_3 — ибупрофен для внутривенного введения;

x_4 — порактант альфа;

b_0 – b_4 — коэффициенты линейной регрессии.

Дополнительно проверялась возможность построения статистически значимых регрессионных моделей, связывающих как общий уровень заболеваемости, так и число диагнозов для отдельных групп болезней, со всеми или несколькими методами медикаментозной терапии. Альтернативные модели получить не удалось.

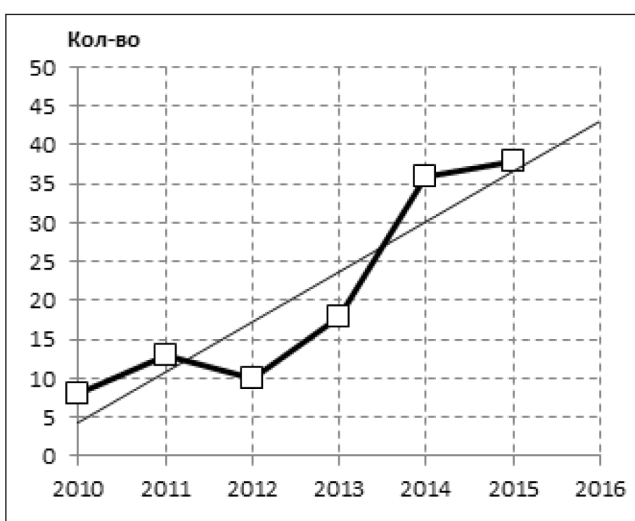
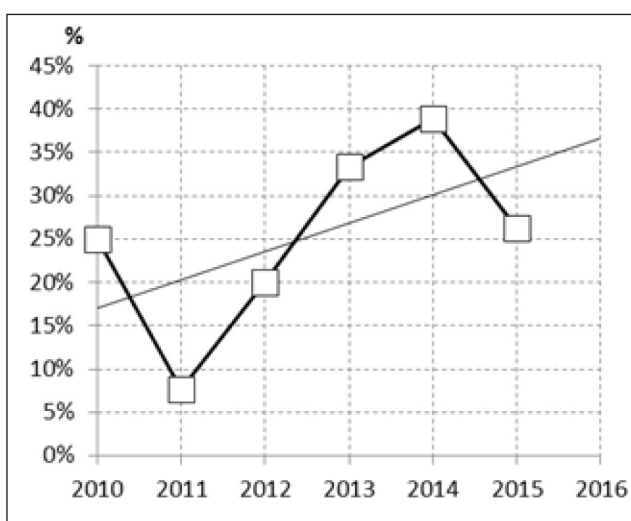
В дальнейшем проведено моделирование, позволяющее получить оценку частоты возникновения отдельных заболеваний при различных объёмах лекарственной терапии.

Таблица 4. Частота использования отдельных лекарственных средств новорождённым с экстремально низкой массой тела в 2015 г.

Препарат	Частота применения, %
Бетаметазон/дексаметазон	37
Цитофлавин	—
Ибупрофен для внутривенного введения	26
Порактант альфа	100

Таблица 5. Моделирование исходов у новорождённых с экстремально низкой массой тела в зависимости от объема оказываемой помощи

Факторы	Параметры лекарственного обеспечения				
	Как в 2015 г.	Сценарий №1	Сценарий №2	Сценарий №3	Сценарий №4
Бетаметазон/дексаметазон	37%	37%	37%	37%	37%
Цитофлавин	0%	0%	0%	60%	100%
Ибупрофен для внутривенного введения	26%	36%	46%	26%	26%
Порактант альфа	100%	100%	100%	100%	100%
Нозологическая форма / чел.	2,72	2,61	2,49	2,40	2,18
Всего нозологических форм	117	112	107	103	94
Снижение числа нозологических форм, %		4%	9%	12%	20%

**Рис. 2.** Прогноз числа поступивших детей с экстремально низкой массой тела в 2016 г. при отрезке аппроксимации 2010–2015 гг.**Рис. 3.** Прогноз частоты применения препарата ибупрофен для внутривенного введения в 2016 г. при отрезке аппроксимации 2010–2015 гг.

Так как анализ проводился на основании данных 2010–2015 гг., то нами был взят 2015 г. как более усовершенствованный по объёму используемых лекарственных препаратов новорождённым с ЭНМТ (табл. 4).

В 2015 г. поступило в стационар и получило лечение 38 детей с экстремально низкой массой тела. Используя математическую функцию — линейную аппроксимацию, получим оценку — 43 ребёнка (рис. 2).

Установлено, что максимальный коэффициент регрессии имеют 2 препарата: цитофлавин и ибупрофен для внутривенного введения. Они оказывают максимальное влияние на частоту возникновения отдельных заболеваний перинатального периода у исследуемой группы новорождённых.

На основе аппроксимации на отрезке 2010–2015 гг. получен прогноз увеличения частоты использования препарата ибупрофен для внутривенного введения до 36% (рис. 3).

Данная оценка роста (с 26 до 36%) возможно является заниженной, так как показатель 2014 г. выше предыдущих. В связи с этим, если изменить отрезок аппроксимации на 2010–2014 гг., то прогноз использования препарата ибупрофен для внутривенного введения возрастает до 46% (рис. 4).

В дальнейшем нами рассмотрены два сценария по частоте применения препарата ибупрофен для внутривенного введения в комплексной терапии новорождённых с экстремально низкой массой тела с целью установления влияния на перинатальные исходы.

Сценарий №1 заключается в том, что 36% новорождённых получали терапию ибупрофен для внутривенного введения при сохранении уровня применения прочих препаратов.

Сценарий №2 заключается в применении у 46% новорождённых данного препарата при сохранении доли применения прочих препаратов (табл. 5).

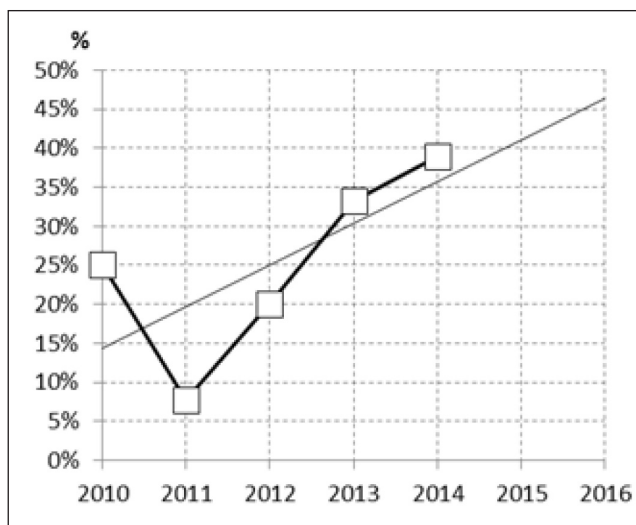


Рис. 4. Прогноз роста частоты применения препарата ибупрофен для внутривенного введения в 2016 г. при изменении отрезка аппроксимации на 2010–2014 гг.

Вторым по значимости препаратом в комплексной терапии новорождённых исследованной группы, влияющим (по данным регрессионной модели) на перинатальный исход, является препарат цитофлавин. Однако в 2015 г. данный препарат не использовался. В связи с этим мы решили вернуться к уровню использования цитофлавина 2011 г., когда показатель составлял 60%. Таким образом, сценарий №3 заключается в том, что 60% новорождённых получали терапию цитофлавином при сохранении уровня применения прочих препаратов. А в сценарии №4 мы предположили 100% уровень использования препарата у новорождённых в комплексной терапии. На основании заданных параметров, были смоделированы варианты исходов при раз-

личных объёмах использования как препарата ибупрофен для внутривенного введения, так и цитофлавина (см. табл. 5).

На основании проведённого математического моделирования прогноза было получено снижение числа нозологических форм на 5% при условии применения препарата ибупрофен для внутривенного введения у 46% пациентов против применения у 36% новорождённых (сценарий 2). Также спрогнозировано снижение числа нозологических форм на 20% при 100% применении цитофлавина в комплексной терапии исследуемых групп новорождённых (сценарий №4).

Таким образом, на основании моделирования исходов при совокупности используемого объёма лекарственных средств, нами установлена определённая роль влияния антигипоксанта/антиоксидантной терапии в снижении числа нозологических форм на одного новорождённого ребёнка с экстремально низкой массой тела.

Заключение

На основании результатов математического моделирования показано снижение числа нозологических форм на одного новорождённого с экстремально низкой массой тела при увеличении частоты применения в комплексной терапии препарата с антигипоксантами/антиоксидантами механизмом действия.

Учитывая тот факт, что заболевания перинатального периода принадлежат к когорте «кислородно-радикальных болезней» проведённое исследование подтверждает возможность включения в комплексную терапию состояний неонатального периода препаратов с антигипоксантами/антиоксидантами механизмом действия у новорождённых с экстремально низкой массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P., Barberi I., Reiter R.J. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009; 46 (2): 128–139. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00649.x.
2. Nassi N., Ponziani V., Becatti M., Galvan P., Donzelli G. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int* 2009; 51 (2): 183–187. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02662.x.
3. Sherlock L.G., Trumpie A., Hernandez-Lagunas L., McKenna S., Fisher S., Bowler R., Wright I. J., Delaney C., Nozik-Grayck E. Redistribution of Extracellular Superoxide Dismutase Causes Neonatal Pulmonary Vascular Remodeling and PH but Protects Against Experimental Bronchopulmonary Dysplasia. *Antioxidants (Basel)* 2018; 7: 42. DOI: 10.3390/antiox7030042
4. Volpe J.J. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009; 24 (9): 1085–1104. DOI: 10.1177/0883073809338067
5. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., Arrigo T., Barberi I., Reiter R.J. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 48: 358–375. DOI: 10.1155/2014/358375.
6. Baba L., McGrath J.M. Oxygen free radicals: effects in the newborn period. *Adv Neonatal Care* 2008; 8 (5): 256–264. DOI: 10.1097/01.ANC.0000338015.25911.8a
7. Дегтярева Е.А., Романцов М.Г., Жданова О.И., Михеева А.А., Авакян А.А. Коррекция постгипоксических повреждений миокарда у новорождённых детей с церебральной ишемией. Экспериментальная и

- клиническая фармакология. — 2010. — Т. 73. — № 10. — С. 17–20. / Degtyareva E.A., Romantsov M.G., Zhdanov O.I., Mikheyev A.A., Avakyan A.A. Correction of posthypoxic damage to the myocardium in newborns with cerebral ischemia. *Experimental and clinical pharmacology* 2010; 73 (10): 17–20. [in Russian]
8. Ochoa J.J., Contreras-Chova F., Muñoz S., Araujo-Nepomuceno E., Bonillo A., Molina-Carballo A. Fluidity and oxidative stress in erythrocytes from very low birth weight infants during their first 7 days of life. *Free Radic Res* 2007; 41 (9): 1035–1040. DOI: 10.1080/10715760701549556
9. Рогаткина С.О., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Володин Н.Н., Сигова Ю.А., Асмолова Г.А. и др. Клинико-энцефалографическая оценка недоношенных детей, получавших цитофлавин в течение первого года жизни. *Неврология и психиатрия им. С. С. Корсакова*. — 2011. — Т. 111. — № 5. — С. 16–23. / Rogatkina S.O., Degtyareva M.G., Grebennikova O.B., Volodin N.N., Sigova Yu.A., Asmolova G.A. et al. Clinical and encephalographic evaluation of premature infants who received cytoflavin during the first year of life. *Neuroscience and psychiatry after S. S. Korsakov* 2011; 111 (5): 16–23. [in Russian]
10. Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксическо-ишемическом поражении головного мозга у новорождённых. *Рос вестн перинатол и педиатр*. — 2018. — № 1. — С. 40–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45 / Kiriakov K.S., Khatagova R.B., Trizna E.V., Zelenina Z.A., Yakovlev A.V., Petrova N.A. Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2018; 63:(1): 40–45 DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Савченко Ольга Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск. ORCID: 0000-0003-2035-5653

Павлинова Елена Борисовна — д. м. н., заведующая кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск. ORCID: 0000-0002-6444-1871

Мингаирова Александра Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск. ORCID: 0000-0001-9859-1141

Власенко Наталья Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск. ORCID: 0000-0001-5669-1718

Полянская Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск. ORCID: 0000-0002-8555-8761

Киришина Ирина Алексеевна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск. ORCID: 0000-0002-3081-4676

Окислительный стресс и его коррекция при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Ю. Г. УСКОВА, В. Ф. ПАВЕЛКИНА

Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск

Oxidative Stress and Its Correction in Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

YU. G. USKOVA, V. F. PAVELKINA

Ogarev Mordovia State University, Saransk

Цель: исследовать динамику показателей окислительного стресса при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) с нарушением функции печени в различные периоды заболевания на фоне базисной терапии и при применении препарата ремаксол. **Материалы и методы:** проведено обследование 67 пациентов геморрагической лихорадкой с почечным синдромом средней степени тяжести: 35 больных группы сравнения получали базисную терапию, 32 больных основной группы в составе патогенетической терапии был применен препарат ремаксол, внутривенно капельно, 400 мл 1 раз в сутки, в течение 10 дней. **Результаты:** одним из важнейших патогенетических звеньев при ГЛПС с нарушением функции печени является развитие окислительного стресса. Дисбаланс в проокислительной и антиокислительной системах сохраняется в период клинического выздоровления и проявляется повышением активности перекисного окисления липидов и супрессией антиокислительной защиты. Наличие печёночной дисфункции утяжеляет патологический процесс, затягивает время выздоровления пациентов и требует назначения не только дезинтоксикационных, антиокислительных, но и гепатопротекторных средств. Включение в терапию ремаксола приводило к снижению выраженности клинических симптомов заболевания, печёночной дисфункции (уменьшение активности цитолитического синдрома — АЛТ и АсТ), укорачивало олигурический и полиурический периоды болезни, способствовало коррекции как первичных, так и вторичных продуктов перекисного гомеостаза: диеновых конъюгатов, диеновых кетонов, малонового диальдегида плазмы и эритроцитов. Комплексная терапия повышала активность антиокислительных ферментов — супероксиддисмутазы, каталазы плазмы и эритроцитов. **Заключение:** в период клинического выздоровления при ГЛПС с нарушением функции печени не наступает нормализации изучаемых показателей окислительного стресса, что обосновывает необходимость фармакологической коррекции перекисного гомеостаза путём дополнительного включения в комплексную терапию дезинтоксикационных, антиокислительных и гепатопротекторных средств. Применение ремаксола в патогенетической терапии больных ГЛПС уменьшает выраженность клинических симптомов интоксикационного синдрома, процессов липопероксидации, способствует восстановлению антиокислительного потенциала организма и оказывает гепатотропный эффект. Включение его в лечение ГЛПС следует считать патогенетически обоснованным и рекомендовать в клинической практике.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, печень, перекисное окисление липидов, антиокислительная защита, интоксикационный синдром, ремаксол.

Objective: to investigate the dynamics of indicators of oxidative stress in hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) accompanied by impaired liver function at different stages of the disease against the background of basic therapy and using Remaxol®. **Materials and methods:** 67 patients suffering from hemorrhagic fever with moderate renal syndrome were examined: 35 patients of the comparison group received basic therapy, 32 patients of the main group received Remaxol® intravenously, 400 ml 1 time per day, for 10 days, as part of pathogenetic therapy. **Results:** One of the most important pathogenetic links in HFRS with impaired liver function is the development of oxidative stress. The imbalance in the prooxidant and antioxidant systems persists during the period of clinical recovery and is manifested by an increase in the activity of lipid peroxidation and suppression of antioxidant protection. The presence of hepatic dysfunction aggravates the pathological process, delays patients' recovery and requires not only detoxification and antioxidant use, but also appointment of hepatoprotective agents. Inclusion of Remaxol® in therapy led to a decrease in the severity of clinical symptoms of the disease, hepatic dysfunction (decrease in the activity of the cytolytic syndrome — ALT and AST), shortened the oliguric and polyuric periods of the disease, and contributed to the correction of both primary and secondary products of peroxide homeostasis: diene conjugates, diene cetons, diene kettes. malondialdehyde plasma, and erythrocytes. Combined therapy increased the activity of antioxidant enzymes — superoxide dismutase, catalase of plasma and erythrocytes. **Conclusion:** impaired liver function, as well as normalization of the studied indicators of oxidative stress, do not occur during the period of clinical recovery from HFRS. This justifies the need for pharmacological correction of peroxide homeostasis by additional introduction of detoxifying, antioxidant, and hepatoprotective agents to the complex therapy. The use of Remaxol® in the pathogenetic therapy of patients with HFRS reduces the severity of the clinical symptoms of intoxication syndrome, lipid peroxidation processes, the restoration of the body's antioxidant potential, and exerts a hepatotropic effect. Its inclusion in the treatment of HFRS should be considered pathogenetically justified and recommended in clinical practice.

© Ю. Г. Ускова, В. Ф. Павелкина, 2019

Адрес для корреспонденции: 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. МГУ им. Н. П. Огарева

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, liver, lipid peroxidation, antioxidant protection, intoxication syndrome, remaxol.

Актуальность проблемы

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) одно из самых распространённых природно-очаговых вирусных заболеваний в Российской Федерации, характеризующееся разнообразием клинического течения с развитием патологического процесса в органах, имеющих богатую микроциркуляцию, и формированием осложнений, опасных для жизни [1].

В России ГЛПС занимает первое место среди природно-очаговых инфекций. Заболеваемость неуклонно растёт, вовлекая новые территории и нанося значительный экономический ущерб. Более 95% случаев от общего количества ежегодно регистрируемых случаев ГЛПС приходится на европейскую часть России. Наиболее активные очаги расположены в Приуралье и Среднем Поволжье. В Приволжском федеральном округе фиксируется более 80% всех случаев ГЛПС в РФ [2–5]. Заболеваемость ГЛПС в Республике Мордовия существенно выше, чем в Российской Федерации: в 2012 г. — в 3,4 раза, в 2013 г. — в 3,7 раза, в 2014 г. — в 10 раз, в 2015 г. — в 5,6 раза, в 2016 г. — в 5,1 раза, в 2017 г. — в 6 раз [5, 6–10].

Высокая заболеваемость, преимущественное поражение лиц трудоспособного возраста, длительное восстановление нарушенных функций систем организма, отсутствие этиотропных средств лечения обосновывают актуальность изучения патогенеза и патогенетической терапии [4, 7, 6, 11–13].

Патогенез ГЛПС представляет собой сложный процесс и выяснен далеко не полностью [1, 2, 14, 15]. Одним из ведущих звеньев в его развитии является интоксикационный синдром. Однако участие в патогенезе процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты и их роль в формировании синдрома интоксикации остаются недостаточно изученными [11, 16–18].

На сегодня является общепризнанным факт, что клеточные мембраны наиболее чувствительны к воздействию разнообразных повреждающих факторов. Именно они являются в первую очередь объектами патологических влияний. Поэтому исследованию свободнорадикального окисления (СРО) структурных фосфолипидов мембран уделяется большое внимание. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клетках является одним из ведущих звеньев в патогенезе ГЛПС, и сопровождается снижением антирадикального потенциала крови [15–17, 19].

Об активации процессов перекисидации при ГЛПС свидетельствуют многочисленные работы. В них показано, что при поражении вирусом клеток эндотелия, моноцитов/макрофагов возникает цепь метаболических реакций, приводящих к усилению процессов ПОЛ и дестабилизации биологических мембран. Авторами была доказана необходимость

и эффективность применения антиоксидантных препаратов в терапии ГЛПС [7, 11, 15, 16, 18–20].

Эти процессы сохраняют свою активность и в периоде реконвалесценции ГЛПС, что является одним из звеньев патогенеза, способствующих формированию резидуального синдрома у переболевших лиц [16, 17]. Это регламентирует продолжительность назначения антиоксидантных и мембраностабилизирующих лекарственных средств в проведении комплексной терапии последствий перенесённой болезни [7, 11, 15, 20].

Большую роль в развитии интоксикационного синдрома играют нарушения функции печени, которые занимают значительное место в патогенезе ГЛПС. Выявляется частая патология печени с формированием острого гепатита (безжелтушного), очагов некроза в печени, что может иметь прогностическое значение [1, 3, 14, 21, 22]. Нарушения функции печени приводят к утяжелению заболевания, усугублению синдрома интоксикации, удлиняют реконвалесцентный период, что обосновывает проведение корригирующей терапии с учётом вышеназванных процессов [6–9, 22].

Тяжёлое течение болезни, частое вовлечение в патологический процесс не только почек, но и печени определяют необходимость поиска патогенетических средств, направленных на коррекцию интоксикационного синдрома и функционального состояния печени [6, 7, 8, 22].

Учитывая вышеизложенное, несомненно, актуальным представляется изучение динамики интоксикационного синдрома и вклад процессов ПОЛ в его формирование у больных ГЛПС при наличии нарушений функции печени, а также изучение влияния на вышеуказанные параметры включение в базисную терапию препарата с дезинтоксикационным, антиоксидантным и гепатотропным действием — ремаксол.

Цель: исследовать динамику показателей оксидативного стресса при геморрагической лихорадке с почечным синдромом с нарушением функции печени в различные периоды заболевания на фоне базисной терапии и при применении препарата ремаксол.

Материал и методы

Работа выполнена сотрудниками кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» на клинической базе в ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска. Наблюдали 67 пациентов с ГЛПС средней степени тяжести. Предварительный диагноз ГЛПС выставлялся клинико-эпидемиологически, затем подтверждался с помощью лабораторных исследований — обнаружение в иммуноферментном анализе Ig M к Хантавирусам в диагностических титрах (1:400 — 1:1600) и IgG (1:200 — 1:1600). Этиология ГЛПС изучена в Казанском (Приволжском) Федеральном университете, Институте фундаментальной медици-

ны и биологии в лаборатории «Генные и клеточные технологии». Методом полимеразной цепной реакции выделена РНК Хантавируса. Заболевание было вызвано вирусом *Puumala*, род *Hantavirus*, семейство *Bunyaviridae*, хозяином которого в природе является рыжая полёвка [10, 23].

По возрасту, полу основная группа и группа сравнения были сопоставимы. Возраст больных варьировал от 18 до 59 лет (в основной группе средний возраст составил $44,79 \pm 1,68$, в группе сравнения — $43,80 \pm 1,65$ лет). В большинстве случаев преобладали мужчины — 22 больных (68,75%) в основной группе и 20 пациентов (57,14%) в группе сравнения.

В исследование включались пациенты с диагнозом геморрагическая лихорадка с почечным синдромом при наличии печеночной дисфункции, средней степени тяжести, подтвержденным серологическим методом (обнаружение Ig M и IgG к Хантавирусам в диагностических титрах в иммуноферментном анализе).

Критериями исключения служили: период лактации, беременность, ВИЧ-инфекция, тяжёлая соматическая патология (онкологические процессы, печёночная и почечная недостаточность, сахарный диабет) и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения. За весь период наблюдения выбывших пациентов из исследования не было.

Все пациенты были разделены на 2 группы. Основная группа (32 пациента) в течение 10 дней получала препарат ремаксол, внутривенно капельно, 400 мл 1 раз в сутки. Ремаксол представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, обладающий гепатопротекторным и дезинтоксикационным действием. Содержит в своем составе активные компоненты: янтарной кислоты — 5,280 г; N-метилглюкамина (меллумина) — 8,725 г; рибоксина (инозина) — 2,0 г; метионина — 0,75 г; никотинамида — 0,25 г; вспомогательные вещества: натрия хлорида — 6,0 г; калия хлорида — 0,30 г; магния хлорида (в пересчёте на безводный) — 0,12 г; натрия гидроксида — 1,788 г; воды для инъекций до 1,0 л. Группу сравнения составили 35 больных со среднетяжёлым течением ГЛПС. Они получали базисную терапию (патогенетические и симптоматические лекарственные препараты). Практически здоровые добровольцы (30 человек), 18 — 60 лет, послужили для контроля лабораторных показателей.

Об эффективности проводимого лечения судили по клинической картине ГЛПС и лабораторным показателям оксидативного стресса. Активность процессов ПОЛ оценивали по уровню в плазме крови и эритроцитах первичных и вторичных продуктов липоперокисления, которые обладают выраженной цитотоксичностью. Диевые кетоны (ДКе) и диеновые конъюгаты (ДКо) определяли спектрофотометрическим способом, малоновый диальдегид плазмы (МДАпл) и малоновый диальдегид эритроцитов (МДАэр) исследовали в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Антиоксидантную защиту изучали по активности каталазы плазмы (Кпл), каталазы эритроцитов (Кэр), которые определяли спектрофотометрически и активности супероксиддисмутазы (СОД), исследуемой по ингибированию её молекулами фотохимического восстановления нитросинего тетразолия [24].

Обследование больных проводили в периодах олигурии (5—7-е дни болезни) и ранней реконвалесценции (19—21-е дни болезни). Результаты исследования подверглись статистической обработке с помощью персонального компьютера и пакетов программ «Microsoft Excel for Windows 4,0» и «Statistika 6,0». Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), критерий Стьюдента (t). Достоверно значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Заболеваемость ГЛПС в Республике Мордовия традиционно выше, чем в Российской Федерации: в 2016 г. — в 5,1 раза, в 2017 г. — в 6 раз. В Республике Мордовия она по-прежнему остаётся

выше заболеваемости в Приволжском федеральном округе: в 2016 г. — в 1,3 раза, в 2017 г. — в 1,4 раза. В предыдущие 2 года заболеваемость ГЛПС составила 20,9 на 100 тыс. населения — в 2016 г. и 34,0 — в 2017 г. [5, 8].

Особенно высокий уровень заболеваемости отмечен в Темниковском (62,92 на 100 тыс. населения), Zubovo-Полянском (45,22), Ковылкинском (43,1), Кочкуровском (40,41), Торбеевском (31,62), Кадошкинском (28,74), Ичалковском (26,94), Ромодановском (20,3) районах и г.о. Саранск (52,27). Более низкая активность очагов ГЛПС выявлена также в Лямбирском (17,48), Дубенском (16,65), Больше-Березниковском (15,83) и др. районах Республики Мордовия.

Особенности современного течения ГЛПС, разнообразие клинических форм заболевания — от латентных до манифестных различной степени тяжести, затрудняют диагностику заболевания, а в лихорадочный период она представляет значительные сложности. С трудностью в постановке правильного диагноза сталкиваются врачи как амбулаторного звена, так и стационаров. Дифференциальная диагностика, как правило, проводится с такими заболеваниями, как острая респираторная вирусная инфекция, грипп, острый или хронический пиелонефрит, острый гастроэнтероколит. Предварительный и окончательный диагнозы совпадали лишь в 40% случаях.

В клинике ГЛПС в 71% случаев отмечена цикличность течения с последовательной сменой следующих периодов: инкубационный, начальный (лихорадочный), олигурический, полиурический и ранняя реконвалесценция. У 21% пациентов отсутствовали чётко выраженные периоды олигурии и полиурии. Лихорадочный период продолжался от 4 до 7 сут. Олигурический период развивался на 5—7-е сутки болезни, когда клинические проявления были максимально выражены (период разгара заболевания). Полиурический период наступал на 11—14-е сутки болезни, период ранней реконвалесценции — на 21—25-е сутки болезни. Клинические проявления и отсутствие чёткой цикличности отмечено и в других работах [3, 21, 24].

Изучая клиническую картину ГЛПС, установлено, что длительность лихорадочного периода в группе, получающей базисную терапию, составила $6,55 \pm 0,42$ дней, в группе с применением патогенетической терапии ремаксола он укорачивался до $5,13 \pm 0,53$ дней ($p < 0,05$). В группе сравнения положительная динамика наблюдалась в 74,29% (у 26 больных из 35), в основной группе — в 100% случаев (у 32 больных из 32) (табл. 1).

Продолжительность олигурического периода сокращалась в группе сравнения в 68,57% (у 24 пациентов из 35) и составила $6,60 \pm 0,52$ дня, а в основной группе — в 93,75% (у 30 пациентов из 32) и равнялась — $5,10 \pm 0,46$ дня ($p < 0,05$).

Таблица 1. Продолжительность клинической симптоматики у больных ГЛПС при различных методах терапии ($M \pm m$) (в сутках)

Симптомы	Группа сравнения, $n=35$	Основная группа, $n=32$	p
Лихорадочный период	$6,55 \pm 0,42$	$5,13 \pm 0,53$	$<0,05$
Олигурический период	$6,60 \pm 0,52$	$5,10 \pm 0,46$	$<0,05$
Полиурический период	$6,81 \pm 0,65$	$5,03 \pm 0,43$	$<0,05$
Общая слабость	$24,21 \pm 1,48$	$18,22 \pm 1,65$	$<0,05$
Головная боль	$5,30 \pm 0,44$	$4,10 \pm 0,35$	$<0,05$
Сухость во рту, жажда,	$19,20 \pm 1,80$	$19,50 \pm 1,65$	$>0,05$
Снижение зрения	$2,20 \pm 0,43$	$2,15 \pm 0,36$	$>0,05$
Боль в пояснице, тяжесть,	$5,30 \pm 0,76$	$5,20 \pm 0,82$	$>0,05$
Положительный симптом поколачивания	$5,80 \pm 0,93$	$5,30 \pm 1,10$	$>0,05$

Примечание. p – достоверность различий между показателями основной группы и сравнения.

Таблица 2. Показатели функциональных проб печени у больных ГЛПС при различных методах терапии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые ($n=30$)	5–7 дни болезни ($n=67$)	Группа сравнения ($n=35$)	Основная группа ($n=32$)	p_1	p_2
АлТ, ед/л	$28,33 \pm 2,38$	$89,11 \pm 9,42$	$94,12 \pm 6,12$	$68,97 \pm 5,14$	$<0,001$	$<0,001$
АсТ, ед/л	$24,43 \pm 1,43$	$86,43 \pm 6,58$	$75,14 \pm 5,34$	$41,02 \pm 6,16$	$<0,001$	$<0,05$
Билирубин мкмоль/л	$8,09 \pm 0,59$	$9,78 \pm 0,84$	$8,11 \pm 0,73$	$7,52 \pm 1,1$	$>0,05$	$>0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 3–4: p_1 – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения; p_2 – между показателями основной группы и здоровыми лицами.

Полиурический период был значительно длиннее в группе сравнения — $6,81 \pm 0,65$ дня, чем в основной группе — $5,03 \pm 0,43$ дня. Длительность его сокращалась в 68,57% случаях, получавших базисную терапию (у 24 больных из 35) и у 87,5% пациентов, получавших ремаксол (у 28 больных из 32).

Изучая влияние патогенетической терапии в двух изучаемых группах на клинические проявления ГЛПС отмечено сокращение длительности таких симптомов, как общая слабость (с $24,21 \pm 1,48$ дней в группе сравнения до $18,22 \pm 1,65$ дней в основной группе пациентов ($p < 0,05$)). Продолжительность общей слабости на фоне базисной терапии снижалась в 51,43% (у 18 больных из 35), при применении ремаксола — в 84,38% (у 27 больных из 32). Длительность головной боли укорачивалась с $5,30 \pm 0,44$ дней в группе сравнения до $4,10 \pm 0,35$ дней в основной группе ($p < 0,05$). В группе сравнения она снижалась в 71,43% случаях (у 25 больных из 35), в основной группе — в 81,25% (у 26 больных из 32). Время сохранения сухости во рту и жажды, нарушения зрения, болей в пояснице положительного симптома поколачивания не изменялись.

Вовлечение в патологический процесс печени клинически проявлялось в виде гепатомегалии, которая регистрировалась у 48 больных (71,64%). Другие авторы также отмечают нарушение функции печени при ГЛПС, обусловленные очагово-некротическими процессами в паренхиме и проявлениями общетоксического синдрома [1, 6, 14, 22, 24].

Печёночная дисфункция наблюдалась у всех 67 пациентов, которая проявлялась изменением энзимных тестов. Весь период клинического наблюдения выявлялся синдром цитолиза гепатоцитов. Это проявлялось повышением активности

как аланинаминотрансферазы (АлТ), так и аспаратаминотрансферазы (АсТ). В олигурический период показатели АлТ составили $89,11 \pm 9,42$ ед/л, что выше значений контроля в 3,15 раза. В дальнейшем, в реконвалесцентный период наблюдался рост АлТ до $94,12 \pm 6,12$ ед/л, превышая показатели здоровых лиц в 3,32 раза. Активность АлТ снижалась лишь в 14,29% (у 5 больных из 35).

Активность АсТ в олигурический период также была высокой ($86,43 \pm 6,58$ ед/л), превышая в 3,54 раза показатели контрольной группы. К периоду клинического выздоровления наблюдалось снижение активности АсТ ($75,14 \pm 5,34$ ед/л), но оставалась выше значений здоровых лиц в 3,1 раза. Уровень АсТ снижался после проведения базисной терапии в 37,14% (у 13 больных из 35). Показатели общего билирубина не изменялись весь период наблюдения (табл. 2). Изменения функциональных проб печени, выявленные другими исследователями, согласуются с нашими результатами [3, 21, 22].

С целью коррекции цитолитического синдрома гепатоцитов был применен препарат ремаксол. Он не оказал влияния на билирубиновый обмен. Однако отмечено его существенное влияние на такие показатели цитолиза, как АлТ и АсТ, свидетельствующее о гепатотропном эффекте препарата. После проведения 10-дневного курса патогенетической терапии с включением ремаксола отмечено снижение АлТ до $68,97 \pm 5,14$ ед/л, АсТ до $41,02 \pm 6,16$ ед/л по сравнению с группой больных, получавших базисную терапию. Однако при этом показатели активности трансаминаз оставались выше аналогичного показателя группы контроля, что доказывает необходимость дальнейшего проведения коррекции препаратами с гепатопротекторным эффектом (см. табл. 2). В

Таблица 3. Показатели оксидативного стресса у больных ГЛПС при различных методах терапии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые ($n=30$)	5—7 дни болезни ($n=67$)	Группа сравнения ($n=35$)	Основная группа ($n=32$)	P_1	P_2
ДКо, ед/мл	$0,210 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,03$	$<0,05$	$<0,05$
ДКе, ед/мл	$0,070 \pm 0,003$	$0,124 \pm 0,02$	$0,162 \pm 0,02$	$0,091 \pm 0,01$	$<0,01$	$<0,05$
МДАпл, мкмоль/л	$2,18 \pm 0,02$	$7,40 \pm 0,36$	$5,84 \pm 0,26$	$3,34 \pm 0,45$	$<0,001$	$<0,05$
МДАэр, мкмоль/л	$16,36 \pm 0,54$	$39,51 \pm 1,08$	$31,02 \pm 1,01$	$25,12 \pm 1,22$	$<0,001$	$<0,001$

группе больных, получавших ремаксол АлТ снижалась в 81,25% случаях (у 26 больных из 32), АсТ — в 87,5% (у 28 больных из 32).

Таким образом, проводимая коррекция синдрома интоксикации при ГЛПС с включением патогенетически обоснованного средства ремаксола способствовала снижению продолжительности основных периодов заболевания, клинических симптомов интоксикации и лабораторных параметров синдрома цитолиза.

Ведущую роль в формировании синдрома интоксикации при ГЛПС играют мембрано-деструктивные процессы. Известно, что мембраны клеток наиболее чувствительны к влиянию различных повреждающих факторов. В результате чего происходит активация процессов ПОЛ мембран. В настоящее время возрос интерес к исследованиям ПОЛ в развитии многих заболеваний. Среди них особое значение приобретает та патология, при которой одновременно развиваются нарушения системы гемостаза. К этим заболеваниям относится и ГЛПС. О важности этих процессов в патогенезе заболевания свидетельствуют другие работы [18].

Одной из причин затяжного течения заболевания может выступать активность ПОЛ. К периоду ранней реконвалесценции сохранялась высокая интенсивность реакций оксидативного стресса, что подтверждалось повышенным уровнем в крови промежуточных токсических продуктов липопероксидации. Установлено, что уровень первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов в фазу разгара заболевания (5—7-й день болезни) был повышен ($0,41 \pm 0,04$ ед/мл), в период ранней реконвалесценции их показатель оставался выше здоровых лиц и составлял $0,42 \pm 0,05$ ед/мл. Известно, что диеновые конъюгаты являются токсическими метаболитами, вызывающими повреждение липопротеидов, нуклеиновых кислот, белков и ферментов [18, 24]. Диеновые кетоны являются вторичными продуктами ПОЛ, которые также были повышены как в разгар инфекционного процесса, так и в реконвалесцентный период ГЛПС, составляя $0,124 \pm 0,02$ ед/мл и $0,162 \pm 0,02$ ед/мл, соответственно (табл. 3). После общепринятой терапии уровень ДКо снижался в 57,14% (у 20 пациентов из 35) и ДКе в 54,3% (у 19 пациентов из 35).

В фазу разгара заболевания (5—7-й день болезни) уровень МДАпл был повышен в 3,4 раза и составлял $7,40 \pm 0,36$ мкмоль/л. При клиническом

выздоровлении (19—21-е дни болезни) его концентрация также оставалась высокой — $5,84 \pm 0,26$ мкмоль/л, что превышало в 2,7 раза значения здоровых лиц. Величина МДАпл снижалась в 40,0% (у 14 пациентов из 35). Это подтверждает сохранение на высоком уровне активности реакций перекисного гомеостаза.

Малоновый диальдегид эритроцитов у пациентов группы сравнения весь период контроля был высоким — $39,51 \pm 1,08$ и $31,02 \pm 1,01$ мкмоль/л ($p < 0,001$), что свидетельствует об активности реакций липопериокисления (см. табл. 3). Проведенная базисная терапия оказалась эффективной в 42,86% (МДАэр снижался у 15 пациентов из 35).

Исследование процессов СРО в динамике развития ГЛПС отражено в ряде работ. Данные наших работ согласуются с исследователями, выявившими, что у больных ГЛПС развивалась интенсификация процессов ПОЛ, которая характеризовалась ростом уровня продуктов липопериокисления в плазме крови — ДКо, сопряженных триенов и кетодиенов, МДА и шиффовых оснований [20].

В других работах показано, что в разгар ГЛПС усиливалась интенсивность процессов ПОЛ и характеризовалась повышением уровня его продуктов, которые образуются на разных стадиях перекисного каскада на фоне истощения АОЗ. При легкой форме заболевания существенной активации процессов ПОЛ не выявлено [16, 18].

Есть работы, в которых представлено изучение процессов ПОЛ в стадию поздней реконвалесценции и установлена интенсификация СРО. Это свидетельствует о длительном сохранении активности ПОЛ и необходимости пролонгации антиоксидантной терапии [16, 17, 22].

Известно, что избыточная концентрация первичных и вторичных продуктов липопериокисления приводят к деструкции фосфолипидов клеточных мембран. Результатом этих процессов является развитие эндогенной интоксикации, иммунного дисбаланса (фагоцитарная реакция, миграция, пиноцитоз и др.), необратимая инактивация ферментов, что может привести к гибели клетки [25].

Таким образом, в фазу клинического выздоровления ГЛПС реакции оксидативного стресса сохраняли свою выраженную активность, что является обоснованием оптимизации патогенетической коррекции перекисного гомеостаза. Поэтому с целью коррекции дисбаланса между ок-

Таблица 4. Показатели антиоксидантной защиты у больных ГЛПС при различных методах терапии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые ($n=30$)	5–7 дни болезни ($n=67$)	Группа сравнения ($n=35$)	Основная группа ($n=32$)	P_1	P_2
Кпл, мккат/л	$5,10 \pm 0,10$	$2,93 \pm 0,15$	$3,12 \pm 0,15$	$3,94 \pm 0,14$	$<0,001$	$<0,001$
Кэр, мккат/л	$4,23 \pm 0,16$	$2,84 \pm 0,16$	$3,08 \pm 0,15$	$3,54 \pm 0,15$	$<0,05$	$<0,01$
СОД, ед. акт.	$0,61 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,13$	$0,41 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,09$	$<0,05$	$>0,05$

сидантной и антиоксидантной системами необходимы лекарственные средства, обладающие антиоксидантным эффектом. Препарат ремаксол отвечает этим требованиям. В более ранних наших работах показан его дезинтоксикационный, антиоксидантный и гепатотропный эффект [26].

Применение ремаксола в комплексе лечебных мероприятий ГЛПС благоприятно влияло на реакции оксидативного стресса. Включение его в патогенетическую терапию приводило к снижению ДКо в 93,75% (у 30 пациентов из 32), что не отличалось от группы практически здоровых лиц — $0,28 \pm 0,03$ ед/мл ($p > 0,05$). Концентрация ДКе снижалась в 81,25% (у 26 пациентов из 32) и составляла $0,091 \pm 0,01$ ед/мл ($p < 0,001$) (см. табл. 3).

Антиоксидантное действие препарата проявлялось не только в снижении первичных продуктов ПОЛ, но и вторичных продуктов липопероксидации — МДАпл и МДАэр. Концентрация малонового диальдегида плазмы составила $3,34 \pm 0,45$ мкмоль/л ($p < 0,001$), малонового диальдегида эритроцитов $25,12 \pm 1,22$ мкмоль/л ($p < 0,001$). После использования курса патогенетической терапии уровень МДАпл снижался в 71,88% (у 23 больных из 32), МДАэр — в 68,75% (у 22 пациентов из 32). Однако оба лабораторных показателя остались выше значений группы здоровых лиц, что обосновывает удлинение курса вышеуказанной терапии. Влияние на интенсивность ПОЛ при ГЛПС препарата ремаксол не изучено.

При ГЛПС в условиях выраженной интоксикации при развитии оксидативного стресса наблюдали дисбаланс в системе АОЗ. В период разгара болезни и ранний реконвалесцентный период наблюдалась депрессия антиоксидантных ферментов (Кпл, Кэр и СОД). Так, активность Кпл в олигурический период составила $2,93 \pm 0,15$ мккат/л, в ранний реконвалесцентный период — $3,12 \pm 0,15$ мккат/л ($p < 0,001$) (табл. 4). Аналогичная динамика отмечена и в активности Кэр, которая на 5–7-е дни болезни составляла $2,84 \pm 0,16$ мккат/л, на 9–21-е дни болезни — $3,08 \pm 0,15$ мккат/л. В олигурическом периоде зарегистрирована максимальная депрессия активности антирадикальной защиты. При проведении базисной терапии отмечено повышение Кпл у 45,71% больных (у 16 из 35) и Кэр у 48,57% больных (у 17 из 35).

Одним из ключевых ферментов АОЗ является СОД. Отмечено, что в разгар болезни активность данного фермента оставалась неизменной и со-

ставляла $0,69 \pm 0,13$ ед. акт. ($p > 0,05$). Однако в ранний реконвалесцентный период наблюдалась депрессия активности СОД, концентрация которой равнялась $0,41 \pm 0,06$ ед. акт. ($p < 0,05$), что было ниже значений здоровых лиц в 1,5 раза. Базисная терапия способствовала повышению активности СОД у 7 из 35 пациентов (в 20% случаях).

Результаты нашей работы совпадают с исследованиями других авторов, которые также отмечают интенсификацию процессов ПОЛ при одновременной депрессии общей антиокислительной активности плазмы и снижением активности антирадикального фермента каталазы [17, 18].

Другие исследователи напротив выявили активацию каталазы эритроцитов в период олигурии при среднетяжёлой форме и её депрессию у больных тяжёлой формой ГЛПС [20].

Инфузионный препарат с многокомпонентным действием — ремаксол способствовал коррекции патогенетических процессов, в частности, в системе перекисного гомеостаза. Ферментативная активность Кпл в основной группе составляла $3,94 \pm 0,14$ мккат/л и отличалась от значений группы сравнения ($p < 0,001$). Повышение её наблюдалось в 78,13% случаях (у 25 пациентов из 32). Активность Кэр в основной группе была равна $3,54 \pm 0,15$ мккат/л, что выше значений в группе, получающей базисную терапию ($p < 0,05$). Активация этого фермента происходила в 81,25% случаях (у 26 больных из 32). Ремаксол способствовал активации и СОД. Её значения повышались до $0,63 \pm 0,09$ ед. акт., что было сопоставимо с показателем группы контроля.

Включённый в патогенетическую терапию ГЛПС препарат ремаксол активировал фермент СОД в 84,38% случаях (в 27 случаях из 32). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности ремаксола в коррекции оксидативного стресса при ГЛПС. Он увеличивал активность ферментативного звена антиоксидантной системы, что может способствовать нормализации обменных процессов в результате уменьшения повреждающего действия активных форм кислорода и продуктов ПОЛ. Данных по изучению влияния ремаксола на процессы ПОЛ не найдено.

Таким образом, одним из важнейших патогенетических звеньев при ГЛПС с развитием нарушений функции печени является развитие оксидативного стресса, что подтверждается нашими исследованиями и проявляется дисбалансом в прооксидантной и антиоксидантной системах — повышением активности ПОЛ и супрессией АОЗ.

Этот дисбаланс сохраняется в период клинического выздоровления. Наличие печёночной дисфункции утяжеляет патологический процесс, затягивает время выздоровления пациентов, требует назначения не только дезинтоксикационных, антиоксидантных, но и гепатопротекторных средств. Применение ремаксола в патогенетической

кой терапии больных ГЛПС способствует коррекции интоксикационного синдрома, процессов липопероксидации, восстановлению антиоксидантного потенциала организма и оказывает гепатотропный эффект. Включение его в лечение ГЛПС можно считать патогенетически обоснованным и рекомендовать в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В кн. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 548—561. / Sirotnin B.Z., Fazlyeva R.M. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. V kn. Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. N.A. Mukhina. M.: GEOTAR-Media, 2009; 548—561. [in Russian]
2. Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Обзор) Терапевтический архив. — 2012. — №11. — С. 39—42. / Alekseev O.A., Suzdal'tsev A.A., Efratova E.S. Immunnye mekhanizmy v patogeneze gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom (Obzor) Terapevticheskiy arkhiv 2012; 11: 39—42. [in Russian]
3. Иванова М.В., Воробьева Н.Н., Шмагель К.В., Малкова А.М., Костарев А.А. Клинико-эпидемиологические особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Пермском крае. Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3. — № 3. — С. 66—73. / Ivanova M.V., Vorob'eva N.N., Shmagel' K.V., Malkova A.M., Kostarev A.A. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti techeniya gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom v Permskom krae. Zhurnal infektologii 2011; 3: 3: 66—73. [in Russian]
4. Любимов А.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы V Всероссийской междисциплинарной науч. практ. конф. с междунар. участием. Сочи, 2018. — С. 149—151. / Lyubimov A.S. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom v Sankt-Peterburge i Leningradskoy oblasti. Sotsial'no-znachimyye i osobo opasnyye infektsionnyye zabolevaniya: materialy V Vserossiyskoy mezhdistsiplinarnoy nauch. prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem. Sochi, 2018; 149—151. [in Russian]
5. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2017 г. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. М.: 2018. / Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh za 2017 g. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitелей i blagopoluchiya cheloveka. Federal'nyy tsentr gigeny i epidemiologii. M.: 2018. [in Russian]
6. Павелкина В.Ф. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты Вестник Мордовского университета. — 2017. — Т. 27. — № 3. — С. 315—329. / Pavelkina V.F. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom: kliniko-patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty Vestnik Mordovskogo universiteta 2017; 27: 3: 315—329. [in Russian]
7. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Способ лечения больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом при развитии нарушений функции печени. Патент РФ № 2645067; заявл. 28.10.2016; опубл. 15.02.2018, Бюл. №5. 10 с. / Pavelkina V.F., Uskova Yu.G. Sposob lecheniya bol'nykh gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom pri razvitiy narusheniy funktsii pecheni. Patent RF № 2645067; zayavl. 28.10.2016; opubl. 15.02.2018, Byul. №5. 10 s. [in Russian]
8. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Абрашина И.В., Амплеева Н.П., Стенькина Е.Ю. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные аспекты клиники и терапии. Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы II межрегион. науч.-практ. конф. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2018. — С. 133—138. / Uskova Yu. G., Pavelkina V. F., Abrashina I. V., Ampleeva N. P., Sten'kina E. Yu. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom: aktual'nye aspekty kliniki i terapii. Infektsionno-vospalitel'nye zabolevaniya kak mezhdistsiplinarnaya problema: materialy II mezhtregion. nauch.-prakt. konf. Saransk: Izd-vo Mordov. un-ta, 2018; 133—138. [in Russian]
9. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Мордовия: особенности эпидемиологии и клинического течения. XLIV Огарёвские чтения: материалы науч. конф. в 3 ч., Ч. 2: Естественные науки. — Саранск: изд-во Мордов. гос. ун-та, 2016. — С. 156—161. / Uskova Yu.G., Pavelkina V.F. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom v Respublike Mordoviya: osobennosti epidemiologii i klinicheskogo techeniya. XLIV Ogarievskie chteniya: materialy nauch. konf. v 3 ch., Ch. 2: Estestvennyye nauki. — Saransk: izd-vo Mordov. gos. un-ta, 2016; 156—161. [in Russian]
10. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Мордовия. Актуальные вопросы экологии человека: сб. научных статей участников Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием: в 3-х томах, Т. 2. — Уфа: RIO ИЦИПТ, 2015. — С. 146—150. / Uskova Yu.G., Pavelkina V.F. Epidemiologicheskie aspekty gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom v Respublike Mordoviya. Aktual'nye voprosy ekologii cheloveka: sb. nauchnykh statey uchastnikov Vseross. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem: v 3-kh tomakh, T. 2. — Ufa: RIO ITSIP, 2015; 146—150. [in Russian]
11. Павелкина В.Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и её коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии: автореф. дис. д-ра мед. наук. М.: 2010. — С. 48. / Pavelkina V.F. Kliniko-patogeneticheskie aspekty endogennoy intoksikatsii i ee korrektsiya pri zabolevaniyakh virusnoy i bakterial'noy etiologii: avtoref. dis. d-ra med. nauk. M.: 2010; 48. [in Russian]
12. Berk H., Öztoprak N. Hemorrhagic fever with renal syndrome (Hantaviruses). J Microbiol Infect Dis 2014; 1: 41—49.
13. Mäkelä S., Ala-Houhala I., Mustonen J., Koivisto A.M., Kouri T., Turjanmaa V., Vapalahti O., Vaheri A., Pasternack A. Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy. Kidney International 2000; 58: 1711—1718.
14. Евсеев А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато- и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование: монография. Хабаровск: ООО «Омега-Пресс», 2010. — 296 с. / Evseev A.N. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. Pato- i morfogenez, makro- i mikroskopicheskoye issledovanie: monografiya. Khabarovsk: ООО «Omega-Press», 2010; 296. [in Russian]
15. Хунафина Д.Х., Алехин Е.К., Камилев Ф.Х., Галиева А.Т., Абдулова Г.Р. Современные аспекты патогенеза и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. — 2007. — № 5. — С. 50—53. / Khunafina D.Kh., Alekhin E.K., Kamilev F.Kh., Galieva A.T., Abdulova G.R. Sovremennyye aspekty patogeneza i lecheniya gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2007; 5: 50—53. [in Russian]
16. Давлетова Е.А., Ибрагимов Б.А., Алтынова А.Ф., Мирсаева Г.Х., Камилев Ф.Х. Интенсивность перекисного окисления у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 5: 44—47. / Davletova E.A., Ibragimov B.A., Altynova A.F., Mirsaeva G.Kh., Kamilev F.Kh. Intensivnost' perekisnogo oksleniya u rekonvalentsentov gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana 2011; 5: 44—47. [in Russian]
17. Камилев Ф.Х., Ибрагимов Б.А., Алтынова А.Ф., Давлетова Е.А., Мирсаева Г.Х. Интенсивность процессов липопероксидации у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. Медицинская наука и образование Урала. — 2011. — № 2. — С. 136—138. / Kamilev F.Kh., Ibragimov B.A., Altynova A.F., Davletova E.A., Mirsaeva G.Kh. Intensivnost' protsessov lipoperoksidatsii u pereneshikh gemorragicheskuyu likhoradku s pochechnym sindromom. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala 2011; 2: 136—138. [in Russian]
18. Мирсаева Г.Х. Клинико-патогенетическое значение перекисного окисления липидов, уровня простагландинов и внутрисосудистого свертывания крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. д-ра мед. наук. Челябинск, 1999. — 44 с. / Mirsaeva G.Kh. Kliniko-patogeneticheskoye znachenie perekisnogo oksleniya lipidov, urovnya prostaglandinov i vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom: avtoref. dis. d-ra med.nauk. Chelyabinsk, 1999; 44. [in Russian]
19. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Значение активации процессов липопероксидации в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Академический журнал Западной Сибири. — 2014. — Т. 10. — № 1 (50). — С. 51—52. / Uskova Yu.G., Pavelkina V.F., Al'myasheva R.Z. Znacheniye aktivatsii protsessov lipoperoksidatsii v patogeneze gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom. Akademicheskiy zhurnal Zapadnoy Sibiri 2014; 10: 1 (50): 51—52. [in Russian]

20. Шайхуллина Л.Р. Состояние процессов пероксидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением йодантипирина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2004. — 22 с. / *Shaykhullina L.R. Sostoyanie protsessov peroksidatsii u bol'nykh gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom na fone terapii s primeneniem yodantipirina: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ufa, 2004; 22. [in Russian]*
21. Афанасьева В.И., Иванис В.А., Максема И.Г., Компанец Г.Г., Слонова Р.А. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Приморском крае. Дезинфекционное дело. — 2011. — № 2. — С. 22—25. / *Afanasyeva V.I., Ivanis V.A., Maksema I.G., Kompanets G.G., Slonova R.A. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom (GLPS) v Primorskom krae. Dezinfektsionnoe delo 2011; 2: 22—25. [in Russian]*
22. Ибрагимов Б.А. Клинико-биохимическая характеристика функционального состояния печени у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2014. — 23 с. / *Ibragimov B.A. Kliniko-biokhimicheskaya kharakteristika funktsional'nogo sostoyaniya pecheni u lits, perenesshikh gemorragicheskuyu likhoradku s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Izhevsk, 2014; 23. [in Russian]*
23. Davidiyuk Y.N., Kabwe E., Khaiboullina S.F., Ismagilova R.K., Shakirova V.G., Isaeva G.S., Pavelkina, V.F., Uskova Yu.G., Rizvanov A.A., Morzunov S.P. Genetic diversity of puumala virus isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia. *Bio Nano Science* 2016. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12668-016-0331-9> [in Russian]
24. Фигурнов В.А., Марунич Н.А., Гаврилов А.В., Фигурнова Е.В. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжёлом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Тихоокеанский медицинский журнал. — 2008. — № 2. — С. 76—78. / *Figurnov V.A., Marunich N.A., Gavrilov A.V., Figurnova E.V. Osobennosti klinicheskogo proyavleniya i nekotorye zakonomernosti patogeneza pri tyazhelom techenii gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal 2008; 2: 76—78. [in Russian]*
25. Егоров Д.Ю., Козлов А.В. Природа продуктов ПОЛ, определяемая в сыворотке крови по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. М.: 1988. — 11 с. / *Egorov D.Yu., Kozlov A.V. Priroda produktov POL, opredelyaemaya v syvorotke krvi po reaktzii s 2-tiobarbiturovoy kislotoy. M.: 1988; 11. [in Russian]*
26. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2015. — Т. 78. — № 10. — С. 21—26. / *Pavelkina V.F., Uskova Yu.G. Sravnitel'naya effektivnost' dezintoksikatsionnoy aktivnosti remaksola i essentsiale N pri khronicheskikh virusnykh gepatitakh. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2015; 78: 10: 21—26. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ускова Юлия Геннадьевна — аспирантка кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», Саранск

Павелкина Вера Федоровна — д. м. н., заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», Саранск

Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищённых бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва

А. В. АЛЕХИН, Г. П. АРУТЮНОВ, С. Ф. БАГНЕНКО, А. Ж. БАЯЛИЕВА, М. В. ЖУРАВЛЕВА, А. Д. КАПРИН, О. Н. КОТЕНКО, В. В. КРЫЛОВ, Ю. В. МИРОШНИЧЕНКО, И. В. МОЛЧАНОВ, С. В. НАТАРОВ, Е. Е. ПЕТРЯЙКИНА, Ю. С. ПОЛУШИН, Д. Н. ПРОЦЕНКО, А. А. СКОПЕЦ, С. В. СИДОРЕНКО, А. В. ЩЕГОЛЕВ, М. Ш. ХУБУТИЯ, С. М. ЮДИН, С. В. ЯКОВЛЕВ

Council of Experts Resolution on the Use of Inhibitor-Protected Beta-Lactams in the Treatment of Community-Acquired and Nosocomial Infections February 11, 2019, Moscow

A. V. ALEKHIN, G. P. ARUTYUNOV, S. F. BAGNENKO, A. ZH. BAYALIEVA, M. V. ZHURAVLEVA, A. D. KAPRIN, O. N. KOTENKO, V. V. KRYLOV, YU. V. MIROSHNICHENKO, I. V. MOLCHANOV, S. V. NATAROV, E. E. PETRYAYKINA, YU. S. POLUSHIN, D. N. PROTSSENKO, A. A. SKOPETS, S. V. SIDORENKO, A. V. SHCHEGOLEV, M. SH. KHUBUTIA, S. M. YUDIN, S. V. YAKOVLEV

Заседание Совета Экспертов организовано медицинской образовательной организацией «Первый медицинский канал» и межрегиональной общественной организацией «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», при участии Минпромторга России 11 февраля 2019 года под председательством С. В. Яковлева, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Президента МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

В работе Совета приняли участие А. В. Алехин (г. Москва), Г. П. Арутюнов (г. Москва), С. Ф. Багненко (г. Санкт-Петербург), А. Ж. Баялиева (г. Казань), М. В. Журавлева (г. Москва), С. В. Калашников (Москва), А. Д. Каприн (г. Москва), О. Н. Котенко (г. Москва), В. В. Крылов (г. Москва), Ю. В. Мирошниченко (г. Санкт-Петербург), И. В. Молчанов (г. Москва), С. В. Натаров (Москва), Е. Е. Петряйкина (г. Москва), Ю. С. Полушин (г. Санкт-Петербург), Д. Н. Проценко (г. Москва), А. А. Скопец (г. Краснодар), С. В. Сидоренко (г. Санкт-Петербург), А. В. Щеголев (г. Санкт-Петербург), М. Ш. Хубутия (г. Москва), С. М. Юдин (г. Москва), С. В. Яковлев (г. Москва). В настоящее время резистентность к антибиотикам возросла во всём мире. Всё большее количество инфекций становится труднее, а иногда и невозможно излечить из-за снижения эффективности антибактериальных средств. Наибольшую угрозу эффективной антибиотикотерапии представляют грамотрицательные бактерии, устойчивые к карбапенемам. Традиционно в наших стационарах широко распространены энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и устойчивые к пенициллинам и цефалоспорином. Тревожна ситуация в нашей

стране с распространением среди возбудителей внебольничных инфекций полирезистентных пневмококков и уропатогенной кишечной палочки, устойчивой к фторхинолонам.

В 2017 г. ВОЗ приняла стратегию по сдерживанию резистентности к антибиотикам, которая включает в себя использование эффективных противомикробных препаратов, усиление системы контроля за применением антибактериальных средств на законодательном уровне, разработку и внедрение в клиническую практику новых препаратов. В свою очередь, в Российской Федерации были приняты несколько важных нормативных документов, направленных на использование российских лекарственных средств, предупреждение распространения резистентности к антибиотикам, а также внедрение во врачебную практику клинических рекомендаций (Постановление Правительства РФ от 4 августа 2015 г. N 785 «О Правительственной комиссии по импортозамещению», Распоряжение Правительства РФ от 25. 09. 2017 г. № 2045-р «О стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. », Ф3 от 25. 12. 2018 N 489-Ф3 «О внедрении клинических рекомендаций и стандартов лечения в медицинскую практику»). Таким образом, преодоление антибиотикорезистентности микроорганизмов в РФ и разработка, и производство отечественных антибактериальных препаратов стало стратегическим направлением государственной политики.

Участники Совета Экспертов сформулировали следующие рекомендации при определении тактики антибактериальной терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций:

МАКСИКТМ®-АФ

МОЩНЫЙ ОТВЕТ ТЯЖЕЛЫМ ГОСПИТАЛЬНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

Цефепим 1000 мг +
сульбактам 1000 мг



- Защищенный цефалоспори́н IV поколения¹
- Фокус на нозокомиальные инфекции²
- Широкий спектр возбудителей, включая *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, БЛРС-продуценты¹
- Препарат выбора при устойчивости к карбапенемам²
- Уникальная комбинация, защищенная патентом³

РАЗРАБОТАНО И ПРОИЗВЕДЕНО
В РОССИИ

Краткая инструкция по медицинскому применению. РУ: ЛП-005253. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспори́н + ингибитор бета-лакта́маз. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Показания: инфекционно-воспалительные заболевания у взрослых и детей старше 2 месяцев, вызванные чувствительными к цефепиму и сульбактаму микроорганизмами: нижних дыхательных путей (включая пневмонию и бронхит); мочевыводящих путей (осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные); кожи и мягких тканей; брюшной полости (включая перитонит и инфекции желчных путей); органов малого таза; септицемия; фебрильная нейтропения. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства при проведении полостных хирургических операций. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефепиму, а также к другим цефалоспори́нам, пенициллинам, другим бета-лакта́мным антибиотикам, аргинину, сульбактаму. Детский возраст до 2 месяцев. Способ применения и дозы: препарат применяется внутривенно, внутримышечно. Дозы и путь введения зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента. Внутривенное введение рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока. Препарат можно вводить болюсно или в виде инфузий в течение не менее 30 минут. Взрослые и дети с массой тела более 40 кг с нормальной функцией почек: при легкой и средней тяжести (0,5–1 г в/в или в/м каждые 12 часов), тяжелые инфекции (2 г в/в каждые 12 часов). Продолжительность лечения в среднем составляет 7–10 дней. Срок годности: 3 года. Производитель: ООО «Рузфарма». Владелец РУ: ООО «Алкеми Фарма». Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация для специалистов здравоохранения. Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Максиктам®-АФ, ЛП-005253. 2. Российские клинические рекомендации «Программа СКАТ при оказании стационарной медицинской помощи», 2018 г. 3. Патент на изобретение №2377985, 2006 г., <http://bd.patent.su/2377000-2377999/pat/servlet04bb.html> (дата посещения 18.12.2018)

1. При проведении эмпирической антибактериальной терапии как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций необходимо учитывать риски полирезистентных возбудителей. С этой целью при назначении антибиотика следует оценивать пациента по риску инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами в соответствии со шкалой стратификации клинических рекомендаций Стратегии Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ).

2. Бета-лактамы остаются базовыми антибактериальными препаратами в арсенале врача для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций, так как обладают разнообразным спектром антимикробной активности, а также ввиду документированной эффективности, безопасности и предсказуемой фармакокинетики, в том числе у больных сепсисом.

3. Комбинированные препараты бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз по сравнению с незащищёнными цефалоспорином не нарушают экологию стационара за счёт селекции устойчивых грамотрицательных бактерий, прежде всего, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, а по сравнению с карбапенемами не повышают риски инфицирования карбапенеморезистентными энтеробактериями.

4. Новые комбинации цефалоспоринов III и IV поколения с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом имеют важное значение в стационаре для лечения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи с целью уменьшения использования карбапенемов в качестве стартовой эмпирической терапии, что будет способствовать снижению риска селекции карбапенемазопродуцирующих грамотрицательных бактерий.

5. Новые комбинации цефалоспоринов III–IV поколений с ингибитором бета-лактамаз — цефотаксим/сульбактам и цефепим/сульбактам рекомендовано включить в больничный Формуляр для проведения адекватной антибактериальной терапии в соответствии с принципами и рекомендациями СКАТ, что позволит осуществлять качественную медицинскую помощь тяжёлым больным в стационаре.

6. На основании результатов проведённого открытого рандомизированного сравнительного исследования по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита цефепим/сульбактам может быть рекомендован в качестве антибактериального средства при лечении пациентов, требующих госпитализации.

7. Цефалоспорины III поколения с ингибитором бета-лактамаз, например, цефотаксим/сульбактам, рекомендованы для эмпирической терапии различных внебольничных инфекций с риском резистентных возбудителей (пациенты II типа стратификации) и нозокомиальных инфекций без риска синегнойной палочки (пациенты IIIа типа стратификации) в различных отделениях стационара, в том числе ОРИТ: инфекции нижних дыхательных и мочевыводящих путей, брюшной полости, желчных путей и малого таза, инфекции области хирургического вмешательства, сепсис.

8. У больных с нозокомиальными инфекциями в ОРИТ и других отделениях стационара при риске полирезистентных грамотрицательных возбудителей, включая синегнойную палочку и ацинетобактер, в том числе устойчивых к карбапенемам (тип стратификации IIIв) рекомендовано в качестве стартовой эмпирической терапии использовать ингибиторозащищённый цефалоспорин IV поколения цефепим/сульбактам.

9. Целесообразно инициировать проведение в разных регионах России проспективного наблюдательного исследования реальной практики назначения антибиотиков в ОРИТ и распространённости инфекций с целью получения актуальной текущей информации об адекватности применения антибиотиков и оценки реальной ситуации с распространением устойчивых штаммов бактерий и определения необходимых мероприятий для оптимизации применения антимикробных препаратов и сдерживания антибиотикорезистентности.

10. Усилить активность по информированию врачебного сообщества о наличии высокоэффективных антибактериальных препаратов Российского производства для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями.

11. При назначении антибактериальной терапии следует принимать во внимание возможность использования в клинике в настоящее время высокоэффективных и созданных в РФ комбинированных препаратов цефалоспоринов с ингибиторами бета-лактамаз. Отечественные ингибиторозащищённые цефалоспорины цефотаксим/сульбактам и цефепим/сульбактам являются первыми антибиотиками, разработанными и внедрёнными в клинику в рамках Постановления Правительства РФ № 2045-р от 25.09.2017 г.

Резолюция рассмотрена и принята 11 февраля 2019 г.

Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции

Н. И. БРИКО¹, И. В. ФЕЛЬДБЛИУМ², А. В. БИКМИЕВА², С. Н. АВДЕЕВ¹, О. М. ДРАПКИНА³,
Г. Л. ИГНАТОВА⁴, И. В. ДЕМКО⁵, А. В. ЖЕСТКОВ⁶

¹ Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

² Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера МЗ РФ, Пермь

³ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

⁴ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск

⁵ Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, Челябинск

⁶ Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Самара

Vaccine Prophylaxis of the Adult Population against Pneumococcal Infection

N. I. BRIKO¹, I. V. FELDBLIUM², A. V. BIKMIEVA², S. N. AVDEEV¹, O. M. DRAPKINA³,
G. L. IGNATOVA⁴, I. V. DEMKO⁵, A. V. GESTKOV⁶

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm

³ National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁴ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk

⁵ Yuzno-Uralsky State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk

⁶ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

В статье представлен обзор данных зарубежной и отечественной литературы, а также собственных исследований авторов по проблеме вакцинации взрослого населения против пневмококковой инфекции. Определена необходимость расширения контингентов для иммунизации против пневмококковой инфекции, преимущественно взрослого населения из групп риска. Научно обоснована стратегия и тактика вакцинации взрослого населения.

Ключевые слова: вакцинация взрослых, пневмококковая инфекция, группы риска, стратегия и тактика иммунизации.

The article presents an overview of the data of foreign and domestic literature, as well as the authors' own research on the problem of vaccination of the adult population against pneumococcal infection. The need to expand vaccination coverage against adult pneumococcal infection among at-risk populations was identified. The strategy and tactics of vaccination of the adult population against pneumococcal infection have been scientifically justified.

Keywords: adult vaccination, pneumococcal infection, risk groups, strategy and tactics of immunization.

Введение

Заболевания пневмококковой этиологии являются одной из актуальных проблем практического здравоохранения на сегодняшний день. По мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), это наиболее часто возникающие у человека бактериальные инфекции [1–5]. Представляя серьёзную медико-социальную проблему для многих стран мира, пневмококковые инфекции актуальны и для России.

По мнению мирового экспертного сообщества, наиболее эффективным и экономически выгодным средством борьбы с данными заболева-

ниями является вакцинация [6–9]. Доказанная многочисленными исследованиями эффективность вакцинации против пневмококковых инфекций позволила рассматривать её в качестве перспективного и рекомендуемого профилактического мероприятия с высокой социально-экономической эффективностью.

Этиология и патогенез пневмококковой инфекции

Возбудителем пневмококковых инфекции является *Streptococcus pneumoniae* — неподвижные грамположительные факультативно анаэробные бактерии, каталазо- и оксидазоотрицательные.

Главным фактором вирулентности возбудителя является наличие полисахаридной капсулы, выполняющей защитную функцию, которая пре-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ПМГМУ им. И. М. Сеченова

пятствует фагоцитозу клетками иммунной системы хозяина. В тоже время выработка специфических антител в ходе развития инфекционного процесса или в результате вакцинации происходит именно в отношении капсульных полисахаридов пневмококка.

На основании разнообразия состава полисахаридной капсулы пневмококка в настоящее время выделено 96 серологических типов, однако около 90% инфекций вызывают бактерии 20—25 наиболее распространённых из них. Серотиповой состав пневмококковых популяций в различных географических регионах существенно различается и со временем меняется. Различные серотипы преобладают при различных нозологических формах пневмококковых инфекций и у пациентов различных возрастных групп. Огромное воздействие на серотиповой состав пневмококковых популяций оказывает массовое применение конъюгированных вакцин.

Пневмококковые инфекции представляют собой относительно редкий вариант взаимодействия *Streptococcus pneumoniae* и человека, который является по сути единственным хозяином пневмококков. Основным резервуаром пневмококков в человеческой популяции являются дети младшего возраста. В подавляющем большинстве случаев, пребывание пневмококков в носоглотке ребёнка не сопровождается болезненными проявлениями и характеризуется как бессимптомное носительство. Длительность носительства может колебаться от 2—3 нед. до 3—4 мес. Элиминация бактерий происходит в результате формирования специфического иммунного ответа на капсульные полисахариды бактерий, а также на некоторые поверхностные белки. Частота носительства у детей в отдельных регионах может превышать 50%, у взрослых этот показатель, как правило ниже, тем не менее формирование носительства необходимый первый этап любого инфекционного процесса.

Клинические выраженные инфекции на фоне носительства развиваются лишь в незначительной части случаев (менее 5%), их принято делить на поверхностные пневмококковые инфекции (ППИ) и инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ). Критерием инвазивной инфекции является выделение культуры *S.pneumoniae* (или их нуклеиновых кислот) из первично стерильного локуса организма человека (крови, спинномозговой жидкости). К поверхностным формам относят острый отит и синусит, к инвазивным — менингит и бактериемию без явного очага инфекции. Одна из наиболее частых форм пневмококковых инфекций — пневмония может протекать и как поверхностная, и как инвазивная. Механизмы инвазии эпителия различных отделов дыхательных путей окончательно не установле-

ны, очевидно, что значительную роль в этих процессах играют пневмококковые белки с протеолитической активностью. Очевидно также, что развитию как поверхностных, так и инвазивных пневмококковых инфекций способствуют вирусные инфекции дыхательных путей, переохлаждение и другие стрессовые воздействия.

В течение многих лет предметом многочисленных дискуссий являлась взаимосвязь между тяжестью течения пневмонии и серотипом пневмококка. В настоящее время преобладает точка зрения о прямой зависимости между тяжестью течения пневмонии и выраженностью капсулообразования, оцениваемой по толщине капсулы. При этом существует обратная зависимость между инвазивностью и тяжестью течения пневмонии. Изоляты с массивной капсулой эффективно колонизируют слизистые оболочки и проявляют устойчивость к факторам защиты хозяина, но поскольку массивная капсула затрудняет их транслокацию в стерильные локусы организма инвазивный потенциал таких изолятов невысок. Если же изоляты с массивной капсулой все-таки проникают в стерильные локусы, то благодаря устойчивости к факторам защиты хозяина, они вызывают тяжёлые инфекции. Изоляты со слабо выраженной капсулой относительно легко проникают в стерильные локусы, но быстро уничтожаются факторами защиты хозяина. К малоинвазивным, но вызывающим тяжёлые инфекции относят серотипы 3, 6A, 6B, 9N, 19A, 19F, 23F; к высокоинвазивным, но вызывающим лёгкие инфекции относят серотипы 1, 4, 5, 7F, 8.

Таким образом, высокая распространённость *S.pneumoniae*, а также рост устойчивости к ряду антибактериальных препаратов диктуют необходимость использования современных технологий для ранней диагностики пневмококковой инфекции и своевременного применения рациональной антибактериальной терапии. С этой целью применяют методы детекции в различных биологических образцах жизнеспособных культур возбудителей, а также их антигенов и нуклеиновых кислот.

Эпидемиология и особенности клинических форм пневмококковой инфекции

Пневмококковая инфекция относится к одним из наиболее опасных заболеваний, управляемых средствами специфической профилактики и до внедрения универсальной иммунизации ежегодно приводила к смерти более 1,5 млн человек, из которых около 40% — дети в возрасте до 5 лет [10—15].

Самыми опасными являются инвазивные формы заболевания, распространённость которых составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения и зависит от социально-экономических,

генетических особенностей и различий статистического учёта в разных странах [1, 6, 16]. В развивающихся странах показатель летальности при инвазивной пневмококковой инфекции может достигать 20% в случае развития септицемии и 50% — при менингите [17]. Наиболее высокие показатели смертности наблюдаются у пожилых лиц и детей раннего возраста.

Эпидемический процесс пневмококковой инфекции наиболее часто проявляется в виде спорадической и вспышечной заболеваемости, регистрируемой повсеместно и круглогодично. Большинство случаев пневмококковой инфекции являются спорадическими, а вспышки заболевания чаще всего возникают в организованных коллективах закрытого типа, к которым относятся дома ребёнка, детские сады, школы, студенческие общежития, воинские коллективы, учреждения уголовно-исполнительной системы, стационары длительного пребывания, интернаты, дома для престарелых лиц. Кроме того, в этих же коллективах наблюдается наиболее высокий уровень носительства *S.pneumoniae*.

Во внутригодовой динамике заболеваемости пневмококковой инфекцией отмечается неравномерное распределение по месяцам, максимальный уровень заболеваемости приходится на холодное время года (ноябрь–февраль), минимальный — на тёплые месяцы (июль–август). Прослеживается корреляционная зависимость заболеваемости пневмококковой инфекцией с заболеваемостью гриппом и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), при этом рост заболеваемости, как правило, предшествует рост носительства *S.pneumoniae* [18].

Важную роль в развитии эпидемического процесса играют социальные факторы, такие как скученность, нахождение в организованных коллективах, низкий уровень жизни и ряд других.

К группам риска возникновения заболевания относятся взрослые и дети младшего возраста. Факторами риска высокого уровня заболеваемости среди детей является их пребывание в организованных коллективах. Для детей в возрасте до 2 лет это в первую очередь риск развития инвазивных форм заболевания, который возрастает более чем в 2 раза, а в возрасте с 2 до 5 лет — в 3 и более раз. В то же время риск заболеваемости инвазивными формами заболевания у «организованных» детей в сравнении с «неорганизованными» детьми в возрасте 2 лет и старше примерно одинаков. Выше он и среди взрослых, проживающих в семьях с детьми, которые посещают детские образовательные учреждения.

Также к факторам риска возникновения пневмококковых инфекций относится высокая частота носительства *S.pneumoniae*, которая наиболее часто встречается у детей младших возра-

ных групп, при наличии переуплотнённости групп, недостаточной вентиляции и низкого иммунного статуса лиц, подвергающихся воздействию фактора риска. Многократно повышают риск развития пневмококковой инфекции такие вредные привычки как курение и употребление алкоголя. Установлено, что чем хуже условия проживания людей и чем ниже их социальный статус, тем чаще возникают вспышки пневмококковых инфекций.

S.pneumoniae играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмонии. Пожилые пациенты с пневмонией имеют в 3–5 раз более высокий риск развития летального исхода от пневмонии и её осложнений, чем пациенты молодого возраста (5–7% среди молодых взрослых) [19–22]. Пневмококковая инфекция выступает в качестве одной из самых частых причин бактериальных пневмоний [23, 24]. По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель ответственен за возникновение 25–35% внебольничных и 3–5% госпитальных пневмоний [10, 25–27].

Наиболее тяжело внебольничные пневмонии протекают у лиц пожилого возраста, а также на фоне сопутствующих заболеваний (хронические бронхообструктивные заболевания, вирусные инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, заболевания почек и печени, онкогематологические заболевания, ВИЧ-инфекция, алкоголизм и другие).

Так, риск развития инвазивной пневмококковой пневмонии увеличивается в 2 раза у больных бронхиальной астмой, в 4 раза — у больных хронической обструктивной болезнью лёгких, в 5 раз — у пациентов с лёгочным фиброзом и в 2–7 раз — у больных саркоидозом и бронхоэктазами [28].

У лиц, имеющих профессиональный контакт с парами металлов, минеральной или любой другой пылью или газообразными веществами, респираторные инфекции распространяются наиболее быстро и протекают тяжелее. Загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами вносит существенный вклад в развитие и распространение не только спорадических случаев пневмококковых инфекций, но и вспышечной заболеваемости [29].

Пациенты с хроническими обструктивными болезнями лёгких (ХОБЛ) составляют до 25% госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией [31]. Причём смертность в течение первого месяца наступает примерно у 9,6% пациентов. Среди пациентов, поступающих в стационары по поводу пневмоний, до 15,8% имеют в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), 14,3% — хроническую сердечно-сосудистую недостаточность (ХСН), у 9,6% пациентов — сахарный диабет. Летальность при этом составляет от 15 до 30% [30–32]. Доказан патогенез развития кардиальных осложнений при пневмококковой пневмо-

нии, что усугубляет течение хронических сердечно-сосудистых заболеваний, а также может привести к летальному исходу. Пневмония, вызванная *S.pneumoniae*, чаще других осложняется эмпиемой лёгких, что в 2/3 случаев приводит к летальному исходу. Жизнеугрожающей формой пневмококковой инфекции является пневмококковый сепсис с развитием тяжёлого шокового повреждения всех внутренних органов. По статистике от пневмококкового менингита в РФ умирает 60% заболевших взрослых в возрасте старше 65 лет [6].

Постоянно растущая антибиотикорезистентность пневмококка ещё больше усиливает опасность этой инфекции, и основным средством сдерживания распространения пневмококковой инфекции была и остаётся вакцинопрофилактика.

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок в России массовая иммунизация детей против пневмококковой инфекции проводится с конца 2014 года, детям начиная с 2 мес. возраста по схеме «2+1» [33, 34]. Охват прививками (получившие более 1 прививки) против пневмококковой инфекции детского населения РФ по итогам 2017 г. составил 83%, привитость (получившие полный курс иммунизации) — 54% [35].

Календарь прививок по эпидемическим показаниям рекомендует проведение иммунизации против пневмококковой инфекции детям в возрасте от 2 до 5 лет, взрослым из групп риска и лицам в возрасте 60 лет и старше, страдающим хроническими заболеваниями лёгких (Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014).

Между тем ситуация по заболеваемости пневмониями в РФ продолжает оставаться неблагоприятной. Показатель заболеваемости за последние 5 лет составил 375,2 на 100 тыс. населения, с каждым годом отмечается рост заболеваемости (среднегодовой темп прироста +7,71%), при этом 2/3 в структуре заболеваемости представлена взрослым населением. Растёт также и смертность от пневмоний, среднемноголетний показатель — 3,5 на 100 тыс. населения [36]. Поэтому одной из основных задач системы здравоохранения на сегодняшний день является внедрение вакцинации взрослого населения против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок.

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции

Прививки против пневмококковых инфекций взрослого населения включены сегодня в Национальный календарь прививок по эпидемическим показаниям, однако вопрос выбора схемы иммунизации продолжает оставаться предметом многочисленных дискуссий экспертного сообщества. Так, Польша, Словакия, Словения применяют только конъюгированную вакцину ПКВ13. Израиль, Япония, Германия, Италия, Монако, Швеция, Турция

используют только полисахаридную вакцину ППСВ23, а в ряде стран, таких как Италия, Люксембург, Чехия, Финляндия и Греция, применяется комбинированная схема иммунизации с последовательным использованием конъюгированной и полисахаридной вакцин [37, 38]. Стандартная международная практика рекомендует использование ПКВ13 преимущественно для детского возраста, ППСВ23 — для взрослого населения и последовательную вакцинацию с использованием ПКВ13 и ППСВ23 — для иммунокомпрометированных лиц.

Для проведения вакцинации против пневмококковой инфекции в России зарегистрированы и применяются две вакцины: 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13), применяемая у детей, начиная с двухмесячного возраста и далее без ограничения по возрасту, и 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23) для лиц старше 2 лет. Многочисленными исследованиями доказаны хорошая переносимость и иммунологическая эффективность обеих вакцин, при этом было установлено, что полисахаридная вакцина обеспечивает более широкое покрытие серотипов *S.pneumoniae*, но не эффективна у детей младше 2 лет и иммунокомпрометированных лиц, сомнительная эффективность относительно пневмоний без бактериемии, также она не вырабатывает иммунологическую память и не оказывает влияния на уровень носительства *S.pneumoniae*. В отличие от ППВ 23, на введение ПКВ 13 вырабатывается достаточный иммунный ответ у детей двухмесячного возраста и сохраняется иммунологическая память, вакцина также эффективна в снижении носительства *S.pneumoniae* [6, 39].

Согласно позиции ВОЗ, при выборе вакцины для иммунизации против пневмококковой инфекции необходимо руководствоваться следующими критериями: состав циркулирующих на территории штаммов *S.pneumoniae*, наличие у пациента хронических соматических заболеваний и отсутствия либо наличия иммунокомпрометирующих состояний.

Так к «иммунокомпрометированным» лицам могут быть отнесены пациенты с врождёнными и приобретёнными иммунодефицитными состояниями (в т. ч. ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами); пациенты, находящиеся на иммуносупрессивной терапии, включая иммунобиологические препараты, системные глюкокортикостероиды (≥ 20 мг преднизолон в день), противоопухолевые препараты; пациенты, страдающие нефротическим синдромом/хронической почечной недостаточностью и требующие диализа; лица с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации); лица с подтеканием спинномозговой жидкости; лица, страдающие гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию; лица с врождённой или

приобретённой (анатомической или функциональной) аспления; лица, страдающие гемоглобинопатиями (в т. ч. серповидно-клеточной анемией); лица, состоящие в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой.

К «иммунокомпетентным» относятся лица с хроническими бронхолёгочными заболеваниями (ХОБЛ, бронхиальная астма при наличии сопутствующей патологии в виде хронического бронхита, эмфиземы, при частых рецидивах респираторной патологии); лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность и др.); лица с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз); больные сахарным диабетом и ожирением; лица, направляемые и находящиеся в специальных условиях пребывания: организованные коллективы (военнослужащие и призывники, работающие вахтовым методом, находящиеся в местах заключения, пребывающие в социальных учреждениях: домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т. д.); лица, страдающие алкоголизмом; курильщики; работники вредных для дыхательной системы производств (сварщики, пыль, мука и т. п.); медицинские работники; лица от 65 лет и старше и реконвалесценты острого среднего отита, менингита и пневмонии.

В зависимости от наличия либо отсутствия иммунокомпрометирующих состояний ВОЗ, Европейским медицинским агентством, Американским центром по контролю за заболеваниями (CDC), Американским комитетом по практике иммунизации (ACIP), Междисциплинарным советом экспертов РФ на основании многочисленных исследований были даны следующие рекомендации по тактике иммунизации взрослого населения.

Иммунокомпрометированным пациентам любого возраста, ранее не получавших иммунизации против пневмококковой инфекции, рекомендуется последовательное введение вакцин ПКВ13 и ППВ23 с интервалом не менее чем 8 нед., через 5 лет вводится ревакцинирующая доза ППВ23. Если пациенты ранее получали ППВ23, им не ранее, чем через 1 год с момента последней вакцинации ППВ23, рекомендуется однократное введение конъюгированной вакцины (ПКВ13) с последующей ревакцинацией через 5 лет ППВ23 от предшествующего введения ППВ23. Вакцинация пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, проводится на любой стадии заболевания, независимо от уровня CD4-клеток. Наибольший эффект от вакцинации наблюдается при иммунизации на ранней стадии заболевания.

При планировании хирургического вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию ПКВ13 рекомендуется провести заранее, но не позднее 2 нед. до предполагаемого вмешательства. Если по каким-либо причинам вакцинацию

не удалось провести до назначения иммуносупрессивной терапии или хирургического вмешательства, рекомендуется последовательная вакцинация ПКВ13 и ППВ23 через 3–6 мес. после окончания лечения, интервал между введениями вакцин не должен быть меньше 8 нед.

Пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз ПКВ13. Первая серия иммунизации состоит из введения трёх доз вакцины с интервалом 1 мес. Первая доза вводится в период с 3-го по 6-й месяц после трансплантации, далее с интервалом в 1 мес. вводят вторую и третью дозу. Ревакцинацию проводят через 6 мес. после введения третьей дозы.

Иммунокомпетентным лицам в возрасте от 18 до 64 лет, являющихся курильщиками или страдающих алкоголизмом рекомендуется однократное введение ППВ23. Лицам в возрасте от 18 до 64 лет, имеющим профессиональные вредности для дыхательной системы (сварщики, пыль, мука и др.), медицинским работникам, а также лицам, направляемым и находящимся в организованных коллективах как специальных условиях пребывания: лицам работающим вахтовым методом, находящимся в местах заключения, пребывающим в социальных учреждениях (домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т. д.), рекомендуется последовательная вакцинация: первое введение ПКВ13, через год — ППВ23; реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии рекомендуется однократная вакцинация ПКВ13; лицам подлежащим призыву на военную службу или при помещении их в специальные условия содержания заранее (за 1–2 мес.) вводят 1 дозу ППВ23; лицам страдающим хроническими заболеваниями лёгких (ХОБЛ, бронхиальная астма, эмфизема), сердца (ИБС, кардиомиопатия, сердечная недостаточность), сахарным диабетом, печени (в т. ч. цирроз), почек рекомендуется последовательное введение вакцин ПКВ13 и ППВ23 с интервалом не менее 1 года [40, 41].

Лицам в возрасте 65 лет и старше, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний и непривитым против пневмококковой инфекции ранее также показана последовательная иммунизация вакцинами ПКВ13 и ППВ23 с интервалом не менее 1 года. Лицам, получившим иммунизацию ППВ23 в возрасте до 65 лет, в возрасте 65 лет и старше вводят ПКВ13 и с интервалом не менее чем 5 лет от последнего введения ППВ 23, вводят ревакцинирующую дозу полисахаридной вакцины.

Полученные данные обзора источников зарубежной и отечественной литературы подтверждают необходимость внесения изменений в тактику иммунизации взрослого населения групп риска против пневмококковой иммунизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Уч.-метод. пособие для врачей различных специальностей, обучающихся по программам дополнительного профессионального образования по специальности «Эпидемиология» под ред. акад. РАМН, профессора Н. И. Брико. М.: 2013. — 250 с. / Immunoprofilaktika pnevmokokkovy'x infekcij. Uch.-metod. posobie dlya vrachej razlichny'x special'nostej, obuchajushhixsya po programmam dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya po special'nosti «Epidemiologiya» pod red. akad. RAMN, professora N. I. Briko. M.: 2013; 250. [in Russian]
2. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клиничко-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. Лечащий врач. — 2012. — № 4. — С. 79—83. / Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S. Sovremennaya kliniko-e'pidemiologicheskaya karakteristika pnevmokokkovy'x infekcij. Lechashhij vrach 2012; 4: 79—83. [in Russian]
3. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2012; 67: 71—79. doi:10.1136/thx.2009.129502
4. Биличенко Т. Н., Аргунова А. Н., Антонова О. А. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трёх территориях Российской Федерации. Пульмонология. — 2013. — № 4. — С. 29—36. / Bilichenko T. N., Argunova A. N., Antonova O. A. i dr. Chastota pnevmokokkovoj pnevmonii u vzrosly'x bol'ny'x terapevticheskix stacionarov na trex territoriyax Rossijskoj Federacii. Pul'monologiya [Pulmonology] 2013; 4: 29—36. [in Russian]
5. Peto L., Nadim B., Horby P. et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. Transact Royal Soc Trop Med Hygien. June 2014; 108 (6): 326—337. doi:10.1093/trstmh/tru058
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. М.: 2015. — 24 с. / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I. i dr. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoj infekcii. Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii. M.: 2015; 24. [in Russian]
7. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Баранов А.А. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027-11. М.: 2011. — 38 с. / Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Baranov A.A. i dr. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika infekcii, vyzyvaemoj *Streptococcus pneumoniae*. Metodicheskie rekomendacii MR 3.3.1.0027-11. M.: 2011; 38. [in Russian]
8. Костинов М.П., Рыжов А.А., Чебыкина А.В. и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции 23-валентной вакциной — клиническая эффективность у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, проживающих в городе и сельской местности. Пульмонология. — 2012. — № 6. — С. 104—110. / Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Chebykina A.V. i dr. Vakcinaciya protiv pnevmokokkovoj infekcii 23-valentnoj vakcinoj — klinicheskaya e'ffektivnost' u pacientov s khronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkix, prozhivayushhix v gorode i sel'skoj mestnosti. Pul'monologiya [Pulmonology] 2012; 6: 104—110. [in Russian]
9. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. Лечащий врач. — 2012. — № 10. — С. 57—64. / Briko N.I. Ocenka kachestva i e'ffektivnosti immunoprofilaktiki. Lechashhij vrach 2012; 10: 57—64. [in Russian]
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12. — № 5. — С. 550—558. doi: 10.15690/pf.v12i5.1457. / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I. i dr. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoj infekcii u detej. Peditricheskaya farmakologiya 2015; 12 (5): 550—558. [in Russian]
11. Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Сухова В.А. и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — № 5 (96). — С. 16—21. / Briko N.I., Czapkova N.N., Suxova V.A. i dr. E'pidemiologicheskaya ocenka pervy'x rezul'tatov nacional'noj programmy immunizacii detej rannego vozrasta protiv pnevmokokkovoj infekcii v Rossii. E'pidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prevention] 2017; 5 (96): 16—21. [in Russian]
12. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. М.: 2015. — 24 с. / Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoj infekcii. Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii. M.: 2015; 24. [in Russian]
13. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR Recommendation Report 2010; 59: 18.
14. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т. 11. — № 4. — С. 8—15. / Briko N.I., Lobzin Yu.V., Baranov A.A. i dr. Ocenka e'ffektivnosti vakcinacii: osnovny'e podhody i sporny'e voprosy. Peditricheskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology] 2014; 11 (4): 8—15. [in Russian]
15. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковой инфекции. Журнал инфектологии. — 2013. — № 4 (5). — С. 36—42. / Lobzin Yu.V., Sidorenko S.V., Harit S.M. i dr. Serotipy *Streptococcus pneumoniae*, vy'zyvayushhie vedushhie nozologicheskie formy pnevmokokkovoj infekcii. Zhurnal infektologii [Journal Infectology] 2013; 4 (5): 36—42. [in Russian]
16. Bruce M.G., Singleton R., Bulkow L. et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumococcal disease and carriage in Alaska. Vaccine 2015; 33 (38): 4813—4819. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.080
17. Федосеев М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему. Русский медицинский журнал. — 2009. — № 1. С. 36. / Fedoseenko M.V. Perspektiva vakcinoprofilaktiki pnevmokokkovoj infekcii: sovremennyj vzglyad na problemu. Russkij medicinskij zhurnal 2009; 1: 36. [in Russian]
18. Фельдблюм И.В., Голоднова С.О., Семериков В.В. Уровень и внутригодовая динамика носительства *S.pneumoniae* среди разных групп взрослого населения. Журнал Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2015. — № 5. — С. 13—16. / Fel'dblyum I.V., Golodnova S.O., Semerikov V.V. Uroven' i vnutrigodovaya dinamika nositel'stva *S.pneumoniae* sredi razny'x grupp vzroslogo naseleniya. Zhurnal E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni. Aktual'ny'e voprosy 2015; 5: 13-16. [in Russian]
19. Mylotte J.M. Nursing home-acquired pneumonia: update on treatment options. Drugs Aging. 2006; 23: 377—390.
20. Ноников В.Е. Пневмония в пожилом и старческом возрасте: диагностика и лечение. Consillium medicum. — 2003. — № 5(12). — С. 691—695. / Nonikov V.E. Pnevmonii v pozhilom i starcheskom vozraste: diagnostika i lechenie. Consillium medicum 2003; 5 (12): 691—695. [in Russian]
21. Окоченикова Н.С., Китаева Б.Х., Болотнова Т.В. Показатели физического и психологического компонентов качества жизни больных ассоциированной патологией в пожилом возрасте. Академический журнал Западной Сибири. — 2012. — № 3. — С. 23. / Okonechnikova N.S., Kitaeva B.X., Bolotnova T.V. Pokazateli fizicheskogo i psixologicheskogo komponentov kachestva zhizni bol'ny'x associirovannoj patologiej v pozhilom vozraste. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri 2012; 3: 23. [in Russian]
22. Синопальников А.И. и др. Пневмония в домах престарелых. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2007. — № 9 (1). — С. 79—83. / Sinopal'nikov A.I. i dr. Pnevmoniya v domax prestarely'x. Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter 2007; 9 (1): 79—83. [in Russian]
23. Granton J.T., Grossman R.F. Community -acquired pneumonia in the elderly patient. Clinical features, epidemiology and treatment. Clin Chest Med 1993; 14: 537—553.
24. Таточенко В.К. Антибактериальная терапия пневмоний у детей. Фарматека. — 2002. — № 11. — С. 42—46. / Tatochenko V.K. Antibakterial'naya terapiya pnevmonii u detej. Farmateka 2002; 11: 42—46. [in Russian]
25. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. М.: 2015. — 20 с. / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I. i dr. Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii po vakcinoprofilaktike pnevmokokkovoj infekcii u detej. M.: 2015; 20. [in Russian]
26. Harboe Z.B., Dalby T., Weinberger D.M. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Invasive Pneumococcal Disease Incidence and Mortality. Clin Infect Dis 2014; 59 (8): 1066—1073. https://doi.org/10.1093/cid/ciu524
27. van Hoek A.J., Sheppard C.L., Andrews N.J. et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. Vaccine 2014; 32 (34): 4349—4355. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.017
28. Inghammar M., Engstrom G., Kahlmetar G. et al. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. Clin Microbiol Infect 2013; 18, 1148—1154.
29. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых». М.: 2018. — 17 с. / Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N. i dr. Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii «Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoj infekcii u vzrosly'x». M.: 2018; 17. [in Russian]
29. World Health Organization. Chronic Obstructive pulmonary disease. Fact Sheet № 315. Updated 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/html
30. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Практическая пульмонология. —

2015. — № 2. — С. 17—24. / *Dvorcezkij L.I.* Vnebol'nichnaya pnevmoniya u bol'ny'x khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkix. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2015; 2: 17—24. [in Russian]
31. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др.* Анализ отдалённых результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 12. — № 2. — С. 165—174. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912165-174>. / *Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. i dr.* Analiz otдалenny'x rezul'tatov e'fektivnosti i formirovaniya adaptivnogo immuniteta pri primeneni razny'x preparatov i sxem vaktsinatsii protiv pnevmokokkovoy infekcii u bol'ny'x s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkix. *Terapevticheskij arxiv [Therapeutic archive]* 2017; 12 (2): 165—174. [in Russian]
 32. *Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А.* Эпидемиология *S.pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — № 1. — С. 25—32. / *Somova A.V., Romanenko V.V., Golubkova A.A.* Epidemiology of *S.pneumoniae*-associated pneumonia and analysis of the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children under 6 years. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and vaccine prevention]*. 2018; 1: 25—32. [in Russian]
 33. *Харит С.М., Фридман И.В., Павлюкова А.Н., Фролова Е.Я., Рулева А.А.* Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 5. — С. 443—447. doi: 10/15690/pf.v13i5.1639. / *Kharit S.M., Fridman I.V., Pavlyukova A.N., Phrolova E.Ja., Ruleva A.A.* Clinical efficacy of pneumococcal conjugate 13-valent vaccine in young children. *Pediatricheskaya farmakologiya. [Pediatric Pharmacology]* 2016; 13 (5): 443—447. doi: 10/15690/pf.v13i5.1639 [in Russian]
 34. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 г. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2018. — 220 с. / О sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoy Federacii v 2017 g. Gosudarstvenny'j doklad. — М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity' prav potrebitelej i blagopoluchiya che-loveka. 2018; 220. [in Russian]
 35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 г. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2017. — 235 с. / О sostoyanii sani-
 36. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary. Доступно на: <http://apps.who.int/immunizationmonitoring/globalsummary/schedules>.
 37. *Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Батыршина Л.Р. и др.* Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — № 2 (99). — С. 4—15. doi: 10.24411-2073-3046-2018-10001 / *Briko N.I., Zapkova N.N., Baty'rshina L.R. i dr.* Problemy' vaktsinoprofilaktiki vzroslogo naseleniya. *E'pidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2018; 2 (99): 4—15. doi: 10.24411-2073-3046-2018-10001 [in Russian]
 38. *Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Субботина К.А. и др.* Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых. *Журнал инфектологии*. — 2018. — № 2 (10). — С. 5—17. / *Briko N.I., Fel'dblyum I.V., Subbotina K.A. i dr.* Vaktsinoprofilaktika infektsionny'x zabolevanij u vzrosly'x. *Zhurnal infektologii* 2018; 2 (10): 5—17. [in Russian]
 39. *Фельдблюм И.В., Николenco В.В., Воробьева Н.Н., Иванова Э.С., Шмагель Н.Г. и др.* Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журн микробиол. эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2013. — № 3. — С. 52—60. / *Fel'dblyum I.V., Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N., Ivanova E.S., Shmagel' N.G. i dr.* Reaktogennost', bezopasnost', immunogennost' i profilakticheskaya e'fektivnost' polisaxaridnoj pnevmokokkovoy vakciny' pri immunizacii VICH-inficirovanny'x pacientov. *Zhurn Mikrobiol E'pidemiol i immunobiol* 2013; 3: 52—60. [in Russian]
 40. *Протасов А.Д.* Вакцинация против пневмококковой инфекции больных хронической обструктивной болезнью лёгких и бронхиальной астмой. Дис..... докт. мед наук. М.: 2018. / *Protasov A.D.* Vaktsinatsiya protiv pnevmokokkovoy infekcii bol'ny'x khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkix i bronxial'noj astmoj. Dis..... dokt. med nauk. M.: 2018. [in Russian]
 41. *Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.* Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Пульмонология*. — 2018. — № 28 (2). — С. 185—192. / *Ignatova G.L., Antonov V.N.* Pyatiletnij analiz e'fektivnosti vaktsinatsii pnevmokokkovoy infekcii u pacientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkix. *Pul'monologiya* 2018; 28 (2): 185—192. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Брико Николай Иванович (Briko Nikolaj Ivanovich) — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. ORCID: 0000-0002-6446-2744. Идентификатор Скопус (Author ID)- 7004344976

Фельдблюм Ирина Викторовна (Feldblyum Irina Viktorovna) — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Москва. ORCID: 0000-0003-4398-5703. Идентификатор Скопус (Author ID)- 6602091527

Бикмиева Алина Валерьевна (Bikmieva Alina Valerevna) — к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им.ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, Пермь. ORCID: 0000-00023-0517-3424. Идентификатор Скопус (Author ID)- 5719995320

Драпкина Оксана Михайловна (Drapkina Oksana Mihajlovna) — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва. ORCID: 0000-0002-4453-8430. Идентификатор Скопус (Author ID)-6507937399

Авдеев Сергей Николаевич (Avdeev Sergey Nikolaevich) — д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. ORCID: 0000-0002-5999-2150. Scopus Author ID: 7003292838

Игнатова Галина Львовна (Ignatova Galina Lvovna) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск. ORCID: 0000-0002-0877-6554. Идентификатор Скопус (Author ID) — 8899447500.

Демко Ирина Владимировна (Demko Irina Vladimirovna) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им.проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск.

Жестков Александр Викторович (Zhestkov Alexander Viktorovich) — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России, Самара. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>. Scopus Author ID: 25935582600

Фармакотерапия острого бронхита: расставляем приоритеты

А. А. ЗАЙЦЕВ, И. Е. БУДОРАГИН, Е. И. ИСАЕВА, Е. Н. ВЕТРОВА, В. В. ТЮШЕВА, Н. А. ИВАНОВА

Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, Москва

Pharmacotherapy of Acute Bronchitis: Setting Priorities

A. A. ZAITSEV, I. E. BUDORAGIN, E. I. ISAEVA, E. N. VETROVA, V. V. TYUSHEVA, N. A. IVANOVA

Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko

Публикация посвящена анализу данных об этиологии острого бронхита, возможностям определения С-реактивного белка при данном заболевании, изучению клинической эффективности применения индукторов эндогенных интерферонов в терапии острого бронхита. Острый бронхит является заболеванием преимущественно вирусной этиологии (вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы и комбинации различных вирусов). Представленные результаты демонстрируют высокую клиническую целесообразность терапии острого бронхита с использованием препарата Кагоцел® по сравнению с реальной практикой фармакотерапии.

Ключевые слова: острый бронхит, индуктор эндогенных интерферонов.

The publication analyses the data on the etiology of acute bronchitis, the possibilities of determining the C-reactive protein in the disease, and the study of the clinical efficacy of the use of endogenous interferon inducers during the treatment of acute bronchitis. Acute bronchitis is a disease of predominantly viral etiology (influenza and parainfluenza viruses, adenoviruses, and combinations of various viruses). The presented results demonstrate the high practicability of acute bronchitis treatment with Kagocel® in comparison with the actual practice of pharmacotherapy.

Keywords: acute bronchitis, endogenous interferon inducer.

Введение

Острый бронхит (ОБ) — остро или подостро возникшее воспаление бронхиального дерева, преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный) и ассоциированное с характерными признаками инфекции нижних отделов дыхательных путей (одышка, хрипы, дискомфорт в грудной клетке) без возможности их альтернативного объяснения (хронический бронхит, бронхиальная астма) [1–4].

Заболеваемость ОБ достигает 30–40‰ [1–3] в зависимости от времени года, считается, что данное заболевание является лидером по числу обращений за амбулаторной медицинской помощью [3–5]. Известно, что в США ежегодно диагностируется порядка 2,5 млн случаев заболевания [6–7]. В РФ реальные масштабы распространённости ОБ у взрослых оценить крайне сложно, так как нередко нетяжёлые клинические формы заболевания попросту не регистрируются [3, 5].

Этиология ОБ

В подавляющем числе случаев этиологическими агентами ОБ у взрослых являются респираторные вирусы [1–3, 5]: вирусы гриппа А и В, парагриппа, а также респираторно-синцитиальный вирус (как правило, вызывает поражение нижних отделов респираторного тракта у детей), человеческий метапневмовирус, реже ОБ вызывают коронавирусы, аденовирусы и риновирусы [1–3, 5, 8–10]. На долю *Mycoplasma* и *Chlamydomphila pneumoniae* приходится не более 5–7% от всех случаев заболевания [11–12]. *Bordetella pertussis*, по данным зарубежных исследований, встречается у 10–12% больных с длительным кашлем [12–13].

Классификация острого бронхита

В зависимости от этиологического фактора выделяют:

- острый бронхит инфекционного происхождения (вирусный, бактериальный, вызванный вирусно-бактериальной ассоциацией);
- острый бронхит, обусловленный ингаляционным воздействием химических или физических факторов.

В МКБ-10 принят этиологический подход в классификации острого бронхита. В соответствии с этим различают:

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 105229 Москва, Госпитальная пл., д. 3. Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко

J20 — Острый бронхит. Трахеобронхит острый;
J20.0 — Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*;

J20.1 — Острый бронхит, вызванный *Haemophilus influenzae* (палочкой Афанасьева—Пфейффера);

J20.2 — Острый бронхит, вызванный стрептококком;

J20.3 — Острый бронхит, вызванный вирусом Коксаки;

J20.4 — Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа;

J20.5 — Острый бронхит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом;

J20.6 — Острый бронхит, вызванный риновирусом;

J20.7 — Острый бронхит, вызванный эховирусом;

J20.8 — Острый бронхит, вызванный другими уточнёнными агентами;

J20.9 — Острый бронхит неуточнённый;

J21 — Острый бронхиолит;

J21.0 — Острый бронхиолит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом;

J21.8 — Острый бронхиолит, вызванный другими уточнёнными агентами;

J21.9 — Острый бронхиолит неуточнённый;

J22 — Острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей неуточнённая.

Диагностика ОБ и рекомендуемые исследования

Диагноз острого бронхита устанавливается на основании клинических симптомов заболевания. В большинстве случаев подтверждение диагноза не требует привлечения лабораторной и инструментальной диагностики, а проводимые исследования направлены на исключение альтернативного диагноза (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита или бронхиальной астмы) [3, 5].

У пациента с ОБ каких-либо изменений при рентгенографии органов грудной клетки не наблюдается, в случае острого бронхиолита могут наблюдаться повышение прозрачности лёгочных полей, фокальные ателектазы, уплощение диафрагмы, перибронхиальные инфильтраты. При компьютерной томографии при остром бронхиолите определяются зоны так называемого «матового стекла».

Клинический анализ крови является стандартным диагностическим исследованием. Лейкоцитоз более $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции. При ОБ вирусной этиологии в общем анализе крови как правило не отмечается лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в сторону юных форм.

Говоря о диагностике ОБ следует также упомянуть о тестах, позволяющих предположить

бактериальную природу заболевания или, напротив, высказаться в пользу преимущественно вирусной этиологии ОБ. Речь идет об определении биомаркеров воспалительного ответа, а именно о количественном определении С-реактивного белка (СРБ) [14—15]. Так, при пороговом значении С-реактивного белка менее 20 мг/л в подавляющем числе случаев ОБ можно предположить вирусную этиологию заболевания и отказаться от применения антибиотиков [15]. В то же время следует признать, что российских данных об уровнях повышения концентрации биомаркеров в плазме крови у больных ОБ недостаточно.

Пульсоксиметрия с целью оценки оксигенации крови (SpO_2) должна проводиться всем больным ОБ, в том числе в амбулаторной практике. Пульсоксиметрия — неинвазивный метод определения степени насыщения крови кислородом.

Диагностические исследования с целью исключения постназального затёка, бронхиальной астмы, эзофаго-гастрального рефлюкса следует проводить в тех случаях, когда по результатам проведённого врачебного осмотра выявляются особенности клинической картины заболевания, либо при наличии у пациента кашля, продолжительностью более 4 нед.

Для определения этиологии ОБ в ряде случаев может быть востребовано определение методом полимеразно-цепной реакции ДНК респираторных вирусов, *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae*, *B.pertussis* и *B.parapertussis*.

Применение антибактериальных препаратов при ОБ, до настоящего времени является краеугольным камнем практической медицины [3, 5, 16—17]. Так, в целом ряде клинических исследований был сделан вывод о том, что антибиотики не оказывают никакого влияния на состояния пациентов [18—20]. В то же время сообщается о высокой частоте нежелательных явлений, которые сопутствуют антибиотикотерапии [18—19]. Данные фармакоэпидемиологических исследований говорят о чрезвычайно высокой частоте применения антибиотиков при ОБ [21]. Между тем, данный подход приводит лишь к увеличению затрат на медицинскую помощь, повышает вероятность развития нежелательных реакций и является важным фактором формирования и распространения антибиотикорезистентности [4, 21].

Вирусы гриппа А и В являются одними из наиболее актуальных возбудителей острого бронхита, что в ряде случаев требует назначения противовирусной терапии (ингибиторы нейроминидазы — осельтамивир, занамивир) [3, 10]. Применение блокаторов M_2 -каналов (амантадин, римантадин) не рекомендуется, учитывая высокую резистентность вирусов гриппа к адамантанам [21]. Противогриппозные препараты целесообразно

назначать, если с момента появления симптомов заболевания прошло не более 48 ч. Применение осельтамивира и занамивира наиболее рекомендовано у пожилых пациентов, при наличии факторов риска развития бактериальных осложнений (сахарный диабет, сердечная недостаточность, иммуносупрессии, заболевания печени и почек); в случае предполагаемого инфицирования вирусом H5N1 (птичий грипп) и вирусом H1N1 [21].

Важнейшим недостатком ингибиторов нейроминидазы является воздействие лишь на вирусы гриппа, в то время как частыми возбудителями ОБ являются другие респираторные вирусы, в отношении которых до настоящего времени не существует эффективных средств этиотропного лечения. В этой связи особую актуальность приобретают препараты, относящиеся к группе интерферонов и индукторов синтеза интерферонов. Преимущества данных препаратов основаны на противовирусном действии интерферонов (ИФН) вне зависимости от вида возбудителя инфекции, а также на иммуномодулирующих свойствах ИФН [3, 22].

Эффективность применения интерферонов с целью профилактики ОРВИ подтверждена целым рядом клинических исследований [23–24]. Однако убедительных данных об эффективности интраназальных форм ИФН в лечении острых респираторных инфекций недостаточно [24]. Есть данные одного исследования, в котором применение рекомбинантного ИФН у больных с ОБ сопровождалось меньшими сроками купирования симптомов заболевания и сокращением сроков временной нетрудоспособности пациентов [25]. С практической точки зрения важно знать, что возможности препаратов ИФН реализуются только при их применении в ранние сроки (первые 2–3 суток от появления симптомов заболевания) [25].

Ещё одной группой препаратов, эффективных в отношении респираторных вирусов, являются индукторы эндогенных интерферонов (кагоцел, циклоферон, тилорон и др.) [10, 23, 24–26]. Механизм действия препаратов данной группы связан с индукцией синтеза в организме человека собственных интерферонов в концентрациях, обладающих противовирусной активностью и циркулирующих в течение длительного времени. Препараты данной группы обладают не только антивирусным, но и иммунокорректирующим эффектами. Одним из перспективных препаратов для лечения ОБ является Кагоцел [24, 26]. В настоящее время опубликованы результаты масштабного исследования «реальной» клинической практики лечения ОРВИ и гриппа, где было показано, что использование препарата приводит к улучшению клинической картины заболевания, сокращению числа пациентов с осложнениями, получавших системные антибактериальные препара-

ты в полтора раза, а также к ускорению сроков выздоровления, главным образом, у больных с тяжёлым течением заболевания, у которых сокращение сроков лечения составило в среднем на 1 день с 8 до 7 сут ($p < 0,01$), что сопровождалось улучшением качества жизни больных [27].

Таким образом, можно выделить несколько проблемных моментов при ведении больных с ОБ. Так, до настоящего времени недостаточно российских данных по этиологии ОБ, что, очевидно, оказывает решающее влияние на выбор лечения с использованием антимикробных препаратов. Недостаточно свидетельств о возможности использования СРБ при ведении пациентов с ОБ и отсутствуют объективные данные об эффективности индукторов интерферонов при ОБ.

Цель — изучение этиологии острого бронхита, уровня С-реактивного белка при данном заболевании, анализ сравнительной эффективности применения индуктора интерферонов (Кагоцел) и реальной клинической практики, включающей применение антибактериальных препаратов.

Материал и методы

Для определения эффективности купирования симптомов ОБ при использовании различных режимов терапии нами проанализированы более 115 историй болезни пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу ОБ. Для анализа отобрано 87 историй болезни пациентов с острым бронхитом, в том числе карты 42 больных, которым была назначена фармакотерапия с использованием индуктора интерферонов Кагоцел (группа 1), и карты 45 пациентов, которым была назначена антимикробная терапия (группа 2). Кагоцел, согласно инструкции по применению препарата, принимался больными согласно схеме лечения ОРВИ в первые два дня по 2 табл. 3 раза в день, затем по 1 табл. 3 раза в день в течение 2 сут. Из антимикробных препаратов чаще всего назначались амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и кларитромицин.

Все пациенты также получали стандартную симптоматическую терапию [3, 28], включающую мукоактивные средства (как правило, назначались ацетилцистеин или карбоцистеин), обильное питье, по показаниям — жаропонижающие препараты, бронхолитики (фенотерол/ипратропия бромид).

Для определения этиологии ОБ в 56 случаях до начала терапии было проведено вирусологическое исследование методом ОТ-ПЦР с гибридизационной-флюоресцентной детекцией в реальном времени с использованием коммерческих тест-систем. Для выделения и обратной транскрипции РНК/ДНК применяли тест-системы «РИБО-преп» и «Реверта-Л». После обратной транскрипции проводили ПЦР в реальном времени с использованием набора «ОРВИ-АмплиСенсОРВИ скрин -FL» для определения РНК риновируса, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов OC43, E229, NL63, HKU1, ДНК аденовирусов групп В, С и Е, бокавируса и «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL» для выявления вирусов гриппа А и В.

Оценку клинической эффективности исследуемых режимов фармакотерапии ОБ проводили на основании анализа сроков купирования всех симптомов острого бронхита в период наблюдения, сроки купирования лихорадки, длительность сохранения других симптомов заболевания, в том числе в виде суммарной оценки по шкале BSS (Bronchitis Severity Score [29]), продолжительность периода временной нетрудоспособности пациента, развитие осложнений заболевания

Таблица 1. Этиология острого бронхита по данным вирусологического исследования (n=50)

Вирусы	%
Аденовирус	40
2 вируса: РСВ и риновирус, РСВ и вирус гриппа А, РСВ и метапневмовирус и пр.	30
Вирусы гриппа А и В	10
Вирусы парагриппа	6
РСВ	6
Бокавирус	4
Риновирус	2
Метапневмовирус	2

Таблица 2. Структура комбинаций респираторных вирусов у больных острым бронхитом (n=15)

Вирусы	%
Аденовирус + риновирус	20,0
РСВ + риновирус	13,3
Парагрипп + риновирус	13,3
Метапневмовирус + РСВ	13,3
Аденовирус + РСВ	6,7
РСВ + грипп А	6,7
Аденовирус + парагрипп	6,7
Риновирус + метапневмовирус	6,7
Бокавирус + риновирус	6,7
Грипп А + риновирус	6,6

(пневмония). Оценивались все нежелательные явления в процессе лечения.

Средний возраст включенных в анализ больных с диагнозом ОБ составил $22,5 \pm 5,7$ года, из них 84 — мужчины, 3 — женщины. У всех больных заболевание начиналось остро, и подавляющее число пациентов обратились за медицинской помощью в период до 72 ч от начала заболевания.

Чаще всего больные предъявляли жалобы на повышение температуры тела — 100%, продуктивный кашель — 100%, общую слабость и недомогание — 89,7% (78), дискомфорт в грудной клетке — 73,5% (64), одышку при физической нагрузке — 26,4% (23). У всех пациентов определялись аускультативные признаки заболевания — жесткое дыхание или сухие свистящие/жужжащие хрипы.

При анализе лабораторных данных отмечено, что при обращении за медицинской помощью средний уровень С-реактивного белка составил $12,3 \pm 8,2$ мг/л. Количество лейкоцитов — $7,2 \pm 3,4$ ($\times 10^9$ /л). У всех пациентов суммарный балл по шкале BSS — $8,8 \pm 1,2$ (в группе 1 — $8,8 \pm 1,3$; в группе 2 — $8,8 \pm 1,2$).

Анализ клинической картины заболевания и лабораторных данных пациентов до назначения лечения не выявил каких-либо существенных различий между группами.

Результаты исследования

По результатам ПЦР-диагностики в 50 случаях (89,3%) была обнаружена РНК и ДНК различных респираторных вирусов. Этиология ОБ, по данным вирусологического исследования, представлена в табл. 1. В 35 случаях определялась моноинфекция, в 15 случаях (30%) определялись РНК и ДНК двух вирусов (РСВ и риновирус, РСВ и вирус гриппа А, РСВ и метапневмовирус и пр.) (табл. 2).

При использовании препарата Кагоцел (группа 1) в составе комплексной терапии ОБ средняя продолжительность гипертермии составила $4,1 \pm 0,9$ сут., во 2-й группе — $4,3 \pm 1,2$. На 3-й день от начала лечения нормотермия наблюдалась у 26,2% больных 1-й группы, а у пациентов, получающих антимикробную терапию, в 22,2%.

Сроки купирования кашля также были сравнимыми (все пациенты получали адекватную мукоактивную терапию). Средняя длительность продуктивного кашля в группе 1 составила $7,4 \pm 1,4$ дня, во 2 группе данный показатель составил $7,7 \pm 1,3$ сут.

Полный регресс физических признаков заболевания («сухие» хрипы, выслушиваемые при аускультации лёгких) наблюдался к 6—8-м суткам от начала лечения у всех пациентов. Средняя длительность до купирования физических признаков в первой группе составила $6,3 \pm 1,5$ сут., во второй группе — $6,7 \pm 1,3$ сут.

В ходе анализа динамики СРБ оказалось, что к 6—7-м суткам от начала лечения практически у всех пациентов наблюдалось снижение этого показателя до нормальных значений (< 5 мг/л).

При анализе динамики суммарного балла по шкале BSS оказалось, что в группе 1 этот показатель к 6-м суткам составил — $3,1 \pm 0,9$ балла, в группе 2 — $3,3 \pm 0,9$ балла.

Назначение дополнительной антибактериальной терапии на 4—6-е сутки лечения в первой группе, по данным историй болезней, указано в 28,5% случаев (12 пациентов). Однако анализ клинико-лабораторных данных, включая уровень СРБ, на наш взгляд не требовал подключения антимикробных препаратов.

В группе 1 у 2 пациентов (4,8%) на 4—6-е сутки диагностирована нетяжелая пневмония, в группе 2 также у 2 пациентов (4,5%) наблюдалось развитие пневмонии, что потребовало модификации лечения.

В процессе лечения в первой группе у двух больных (4,8%) наблюдались нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боли в эпигастриальной области

Таблица 3. Анализ эффективности и безопасности режимов фармакотерапии острого бронхита

Показатель	Группа 1	Группа 2
Сроки купирования лихорадки, сут.	4,1±0,9	4,3±1,2
Суммарный балл по шкале BSS на 6-е сут.	3,1±0,9	3,3±0,9
Длительность временной нетрудоспособности, дни	9,7±1,0	9,9±1,1
Частота нежелательных явлений, %*	4,8%	17,8%

Примечание. *— $p < 0,05$.

(вероятно, данные реакции связаны с приёмом симптоматических препаратов — жаропонижающие средства, мукоактивные препараты, так как для кагоцела подобного рода нежелательных явлений в инструкции по применению не отмечено). Напротив, в группе 2 нежелательные явления были зарегистрированы у 8 пациентов (17,8%). В 5 случаях пациенты предъявляли жалобы на «дискомфорт», боли в эпигастральной области, тошноту, у 2 больных отмечено развитие антибиотик-ассоциированной диареи, в одном случае наблюдалась аллергическая реакция по типу крапивницы (табл. 3).

Сроки временной нетрудоспособности пациентов были сравнимы по группам — $9,7 \pm 1,0$ и $9,9 \pm 1,1$ сут, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

- Bartlett J., Dowell S., Mandell L. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infect Dis Soc Amer Clin Infect Dis 2000; 31: 347.
- Wenzel R., Fowler A. Acute Bronchitis. Clinical practice. New Engl J Med. 2006; 355: 2125–2130.
- Зайцев А.А. Острый бронхит: диагностика и лечение. Терапия. — 2017. — № 1. — С. 31–35. / Zaytsev A.A. Ostryy bronhit: diagnostika i lechenie. Terapiya 2017; 1: 31–35. [in Russian]
- Albert R. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. Am Fam Physician 2010; 82 (11): 1345–1350.
- Миронов М.Б., Зайцев А.А., Синопальников А.И. Диагностика и лечение острого бронхита. Лечащий врач. — 2007. — № 8. — 28. / Mironov M.B., Zaytsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Diagnostika i lechenie ostrogo bronhita. Lechashchiy vrach 2007; 8: 28. [in Russian]
- Worrall G. Acute bronchitis. Can Fam Physician 2008; 54 (2): 238–239.
- Knutson D., Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. Am Fam Physician 2002; 65 (10): 2039–2044.
- Gwaltney J. The common cold. In: Mandell G.L., Bennet J.F., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; 651–65.
- Ott S., Rohde G., Lepper P., Hauptmeier B. et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. Pneumologie 2010; 64 (1): 18–27.
- Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Русский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17. — № 23. — С. 1525–1529. / Zaytsev A.A. Napravleniya farmakoterapii i profilaktiki ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2009; 17: 23: 1525–1529. [in Russian]
- Wadowsky R., Castilla E., Laus S. et al. Evaluation of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. J of Clin Microbiol 2002; 40: 637.
- Nennig M. et al. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. JAMA 1996; 275: 1672.
- Strebel P. et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996. J Infect Dis 2001; 183 (9): 1353–1359.
- Flanders S. et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. Amer J Med 2004; 116: 529–535.
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. — 2014. — Т. 16. — № 11. — С. 36–41. / Zaytsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondrat'eva T.V. Biologicheskie markery vospaleniya pri vnebol'nichnoy pnevmonii. Consilium Medicum 2014; 16: 11: 36–41. [in Russian]
- Franck A., Smith R. Antibiotic use for acute upper respiratory tract infections in a veteran population. J Am Pharm Assoc 2010; 50 (6): 726–729.
- Wark P. Bronchitis (acute). Clin Evid 2011; 1508.
- Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R., McIsaac W. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst. Rev 2000; 4: 245.
- Mainous A., Saxena S., Hueston W. et al. Ambulatory antibiotic prescribing for acute bronchitis and cough and hospital admissions for respiratory infections: time trends analysis. Journal R Soc Med 2006; 99: 7: 358–362.
- Smith S. et al. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD000245
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10. — № 10. — С. 80–86. / Zaytsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Ratsional'naya farmakoterapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy. Consilium Medicum 2008; 10: 10: 80–86. [in Russian]
- Зайцев А.А., Горелов А.В., Клочков О.И. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. Вестник семейной медицины. — 2009. — № 5. — С. 18. / Zaytsev A.A., Gorelov A.V., Klochkov O.I. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: perspektivy protivovirusnoy terapii. Vestnik semeynoy meditsiny 2009; 5: 18. [in Russian]
- Jefferson T., Tyrrell D. Antivirals for the common cold. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 3: 2743.
- Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Острый бронхит. Фарматека. — 2015. — Т. 307. — № 14. — С. 89–95. / Zaytsev A.A., Kulagina I.TS. Ostryy bronhit. Farmateka. 2015; 307; 14: 89–95. [in Russian]
- Зайцев А.А., Кулагина И.Ц., Передельский С.В., Алпендзэ Д.Н. Современные возможности фармакотерапии острого бронхита. Военно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 332. — № 10. — С. 39–44. / Zaytsev A.A., Kulagina I.TS., Peredel'skiy S.V., Alpenidze D.N. Sovremennyye vozmozhnosti farmakoterapii ostrogo bronhita. Voenno-meditsinskiy zhurnal 2011; 332:10: 39–44. [in Russian]
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 356 с. / Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ih induktory (ot molekul do lekarstv). M.: GEOTAR-Media, 2005; 356. [in Russian]
- Фазылов В., Ситников И.Г., Силина Е.В. с соавт. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88. № 11. — С. 68–75. / Fazylov V., Sitnikov I.G., Silina E.V. s soavt. Lechenie bol'nykh ORVI i grippom v povsednevnoy klinicheskoy praktike (rezul'taty mnogotsentrovogo mezhdunarodnogo nablyudatel'nogo issle-

- dovaniya FLU-EE). *Terapevticheskiy arhiv* 2016; 88: 11: 68—75. [in Russian]
28. *Зайцев А.А., Тропик А.В., Лукашкин Р.В., Яцук В.Р., Седых Ю.П., Клочков О.И.* Лечение острых респираторных инфекций у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. — 2007. — Т. 328. — № 11. — С. 15—19. / *Zaytsev A.A., Tropik A.V., Lukashkin R.V., Yatsuk V.R., Sedyh Yu.P., Klochkov O.I.* Lechenie ostrykh respiratornykh infektsiy u voennosluzhashchih. *Voenno-meditsinskiy zhurnal* 2007; 328: 11: 15—19. [in Russian]
 29. *Matthys H., Kamin W.* Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (10): 1383—1390.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, главный пульмонолог ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко», главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации, Москва

Будорагин Иван Евгеньевич — ординатор пульмонологического отделения ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко», Москва

Исаева Елена Ивановна — к. б. н., ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России, Москва

Иванова Нина Андреевна — ординатор пульмонологического отделения ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко», Москва

Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях

Б. С. БЕЛОВ, Г. М. ТАРАСОВА, Д. В. БУХАНОВА

НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

Comorbid Infections in Rheumatic Diseases

B. S. BELOV, G. M. TARASOVA, D. V. BUKHANOVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

В современной ревматологии проблема коморбидных инфекций (КИ) по-прежнему сохраняет свою значимость. Последняя существенно возросла в связи с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применение которых ассоциируется с нарастающим риском развития КИ разнообразной природы и локализации, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.) а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулёза (ТБ). Помимо этого, регистрируются случаи тяжёлых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе — с летальным исходом. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы, преимущественно, последних 5 лет, касающиеся частоты и локализации инфекций у больных ревматологического профиля, в том числе при лечении ГИБП. Охарактеризована значимость различных инфекций (ТБ, пневмонии, хронические вирусные гепатиты, герпес-вирусные инфекции и др.) в тактике курации указанных больных. Подчёркнута необходимость более широкого применения иммунизации различными вакцинами (в первую очередь, против гриппа и пневмококковой инфекции) пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматические заболевания, синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, инфекции.

The problem of comorbid infections (CI) still retains its significance in modern rheumatology. It has significantly increased due to the introduction of genetically engineered biological products (GIBP) into practice, the use of which is associated with the growing risk of developing CIs of various nature and localization, including opportunistic (invasive mycoses, pneumonia, etc.) and an increased risk of reactivation of latent infections, primarily tuberculosis (TB). In addition, cases of severe infections (pneumonia, sepsis, bacterial arthritis, skin and soft tissue damage, etc.), including fatal cases, are recorded. This review analyzes the literature data, mainly of the last 5 years, concerning the frequency of occurrence and localization of infections in patients with rheumatologic profile, including during treatment with GIBP. Various infections (TB, pneumonia, chronic viral hepatitis, herpes viral infections, etc.) are characterized by the importance in the tactics of treatment of these patients. The need for wider use of immunization with various vaccines (primarily against influenza and pneumococcal infection) of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases is emphasized.

Keywords: rheumatic diseases, synthetic basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs, infections.

Введение

В наступившем XXI веке инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свою значимость как в медицинском, так и в социальном плане. Возрастающее число вновь открываемых инфекционных болезней, возрождение ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов.

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема коморбидных

инфекций (КИ), которые оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при диффузных болезнях соединительной ткани. Формирование КИ обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения лекарственных средств с иммуносупрессивным действием, включая глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Данная проблема в последние годы стала ещё более важной в связи с активным и нарастающим внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ (табл. 1). Применение ГИБП позволило достичь больших успехов, в первую очередь, в лечении ревматоидного артри-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А. НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой

Таблица 1. Предварительная номенклатура базисных противовоспалительных препаратов [1]*

Синтетические		БПВП	
Таргетные		Биологические (генно-инженерные биологические препараты**)	
Стандартные	Таргетные	Оригинальные ГИБП (биологические ГИБП)	Биоаналоги ГИБП (биологических БПВП)
• метотрексат	• тофацитиниб	• Ингибиторы ФНО- α :	
• лефлуномид		- инфликсимаб	
• сульфасалазин		- адалимумаб	
• гидроксихлорохин		- голимумаб	
• другие		- цертолизумаба пэгол	
		- этанерцепт	
		• ГИБП с другим механизмом действия:	
		- ритуксимаб	
		- абатацепт	
		- тоцилизумаб	

Примечание. * — общепринятая в России номенклатура противоревматических препаратов, эквивалентная термину «болезнь-модифицирующие противоревматические препараты» (DMARDs — Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs), принятому за рубежом. ** — принятый в России термин, определяющий биологические ГИБП.

та (РА). Однако с накоплением мирового клинического опыта стало понятно, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений (включая тяжёлые) различной этиологии и локализации,

На сегодняшний день до конца не распознаны механизмы, лежащие в основе нарастающего риска инфекционных осложнений, связанных с применением ГИБП. Однако повышенная восприимчивость больных к инфекциям, возможно, объясняется тем, что «мишенями» для указанных препаратов служат компоненты, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, -17, -23, В- и Т-лимфоциты и др.

Туберкулёзная инфекция

Частота туберкулёза (ТВ) у больных системной красной волчанкой (СКВ) весьма различна в зависимости от выборки и встречаемости данной инфекции в конкретном регионе. Так, в Индии и странах Юго-Восточной Азии встречаемость ТВ при СКВ в 7-10 раз превосходит таковую в популяции и достигает внушительных показателей [2]. Обращает на себя внимание высокая частота внелёгочных проявлений ТВ-инфекции. Так, в исследовании турецких авторов внелёгочные ТВ-поражения наблюдались в 45% случаев и включали спондилит, менингит, артрит и поражение мягких тканей. В группе больных СКВ в сочетании с ТВ значимо чаще встречались люпус-нефрит и люпус-артрит ($p=0,045$ и $p=0,009$, соответственно) [3]. Показатели смертности от ТВ при СКВ колеблются от 5 до 31%. В когорте российских больных СКВ ТВ-инфекция фигурировала в качестве причины смерти в 7% случаев [4].

В отличие от ТВ, инфекции, вызванные нетуберкулёзными микобактериями (НТМ), у больных СКВ значительно чаще ($p=0,006$) поражают кожу и

мягкие ткани, развиваются преимущественно у пациентов старших возрастных групп ($p<0,001$) с большей продолжительностью заболевания ($p<0,001$) и более высокой кумулятивной дозой преднизолона ($p=0,01$). В целом НТМ-инфекции чаще развиваются у больных СКВ с выраженной иммуносупрессией и более склонны к хронизации [5, 6].

Активное внедрение ГИБП, в первую очередь ингибиторов ФНО- α (иФНО- α) в клиническую практику привело к нарастанию числа случаев гранулематозных инфекций у больных РЗ. Так, в результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO) выявлено 69 новых случаев ТБ у больных РЗ, получавших иФНО- α . Из них 36 больных получали инфликсимаб (ИНФ), 28 — адалимумаб (АДА) и 5 — этанерцепт (ЭТЦ). При анализе методом «случай—контроль» оказалось, что применение ИНФ или АДА сопровождалось повышением риска ТБ-инфекции, по сравнению с ЭТЦ, в 13,3 и 17,1 раза, соответственно. Данный факт обусловлен различиями в механизме действия двух видов иФНО- α на мембранно-связанный ФНО и, следовательно, различным влиянием на эффекторные и регуляторные Т-клетки. Другими факторами риска развития ТБ были возраст, первый год лечения иФНО- α и проживание в эндемичном регионе [7]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активная ТБ-инфекция была диагностирована у 40 больных, получавших иФНО- α . По сравнению с ЭТЦ, риск развития ТБ возрастал в 2,84 раза для ИНФ и в 3,53 — для АДА [8]. Полагают, что реактивация латентного ТБ-процесса происходит на ранних этапах лечения иФНО- α , а развитие ТБ-инфекции *de novo* — в более поздние сроки. При этом могут возникнуть проблемы в лечении ТБ, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

На современном этапе развитие ТБ отмечено при лечении практически всеми ГИБП (в боль-

Таблица 2. Схемы превентивного лечения поверхностных форм кандидоза [14]

Локализация кандидоза	Доза флуконазола	Длительность лечения
Ротоглоточный	100–200 мг/сут	7–14 дней
Пищеводный		
— острый	200–400 мг/сут	
— рецидивирующий	100–200 мг	3 раза в неделю
Вульвовагинальный		
— острый	150 мг	Однократно
— острый выраженный	150 мг	Каждые 72 ч (всего 2–3 дозы)
— рецидивирующий	150 мг	Индукционная местная терапия (миконазол, клотримазол) или флуконазол внутрь, затем еженедельно

шей или меньшей степени) [9, 10]. Опасность развития ТБ на фоне биологической терапии непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим в Российской Федерации были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [11]. Авторы подчеркивают, что с учётом расширения показаний к применению биологической терапии, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции.

Микозы

В последние годы нередко публикуются сообщения о развитии коморбидных микозов у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, в первую очередь, СКВ. Частота инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) у этих пациентов составляет 0,29–3,24%. Как правило, ИГИ развиваются в течение первых двух лет от начала болезни (39% — в течение первого года) на фоне высокой активности процесса. На момент начала ИГИ поражения почек диагностированы у 87% больных СКВ, центральной нервной системы (ЦНС) — 19%, лёгких — 34%, гематологические и иммунологические нарушения — 67 и 90%, соответственно. 90% больных получали ГК в средней дозе 30 мг/сут. в перерасчёте на преднизолон (из них 34% ≤60 мг/сут.). У 21% больных в ближайшем анамнезе фигурировала пульс-терапия ГК. Более чем у половины больных проводилась терапия цитотоксическими препаратами, включая азатиоприн, циклофосфамид (ЦФ), микофенолата мофетил и др. Показатели летальности колебались от 25 до 70% [12].

Об актуальности проблемы кандидоза в ревматологии также свидетельствуют данные испанского регистра биологических препаратов BIOBADASER, в соответствии с которыми частота грибковых инфекций у больных РА, принимавших иФНО-α, составила 6,2%, из них 70% случаев были обусловлены кандидами [13].

В настоящее время в качестве одного из перспективных подходов к лечению иммуновоспалительных заболеваний рассматривается ингибция биологических эффектов интерлейкина-17 (ИЛ-17). Разработано, проходит клинические испытания и активно внедряется в клиническую практику несколько моноклональных антител к данному цитокину (секукинумаб, бродалумаб, иксекизумаб). Однако следует отметить, что ИЛ-17 играет ведущую роль в формировании иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых оболочек) против *Candida albicans*. Следовательно, нарастающее применение этих препаратов может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций [14, 15]. С учётом этого, рекомендуется проведение предварительного скринингового обследования пациентов-кандидатов на лечение ингибиторами ИЛ-17 в отношении *Candida spp.* и при необходимости — курса местного или системного лечения противогрибковыми препаратами. В последнем случае средством выбора является флуконазол (табл. 2).

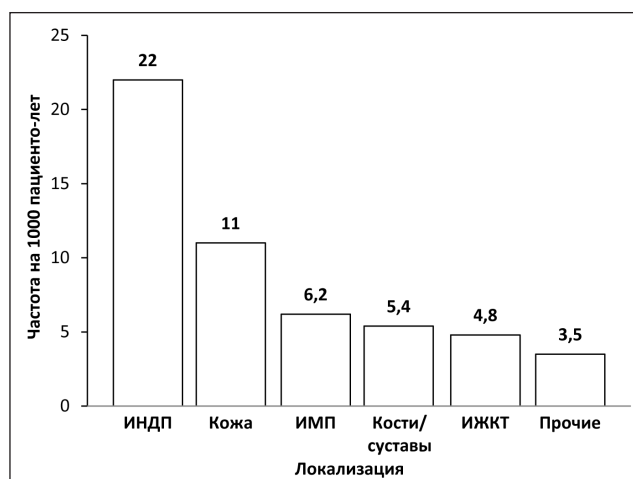
В ходе ретроспективного исследования, проведённого в эндемичном по кокцидиоидомикозу Юго-Западном регионе США, было выявлено 44 случая этой инфекции у пациентов с РЗ (в т.ч. 33 больных с РА, 4 — с анкилозирующим спондилитом, 3 — с псориатическим артритом). На момент диагностики кокцидиоидоза 11 больных получали ГИБП, 8 — сБПВП, 25 — ГИБП+сБПВП. При этом ИНФ был задействован в 21 случае, АДА — 8, ЭТЦ — 6, абатацепт (АБЦ) — 1. Среди сБПВП чаще назначали метотрексат (МТ) (26 случаев), реже азатиоприн (5) и лефлуномид (2). Наиболее частой комбинированной схемой лечения было сочетание ИНФ с МТ (11 случаев) [16].

Наряду с изложенным, описано более 100 случаев развития гистоплазмоза и криптококкоза у больных РЗ на фоне лечения ИНФ, АДА и ЭТЦ [17, 18, 20, 21].

Пневмония

Не менее важной частью рассматриваемой проблемы являются Пн, которые занимают лидирующее место в структуре серьёзных¹ КИ (СКИ) среди пациентов с РЗ. По данным Германского регистра RABBIT, Пн значимо чаще встречались среди больных РА, получавших ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4), чем у пациентов, получавших сБПВП [21]. Среди пациентов с РА, включенных в Британский регистр биологических препаратов, поражение респираторного тракта также превалировало в структуре СКИ как в целом (рисунок), так и при рецидивах инфекций [22, 23]. В Итальянской региональной когорте пациентов, получавших ГИБП по поводу воспалительных заболеваний суставов, СКИ респираторного тракта встречались наиболее часто (45,3%) [24]. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20814 больных РА, М. А. Lane и соавт. продемонстрировали, что частота СКИ, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития СКИ были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО- α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Пн развивалась гораздо чаще других СКИ независимо от вида применяемой терапии [25]. При анализе отдалённой безопасности ритуксимаба (РТМ) у 1071 больного РА (в т. ч. 569 пациентов с длительностью наблюдения более 5 лет), включённого в американское проспективное наблюдательное исследование SUNSTONE, Пн также была наиболее частой СКИ (5,6%) [26]. По данным японских исследователей, активное внедрение в клиническую практику тоцилизумаба (ТЦЗ) привело к значимому росту числа серьёзных респираторных инфекций у больных РА. Среди пациентов, получавших ТЦЗ, частота инфекций нижних дыхательных путей была втрое выше, чем в контроле и составила 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет, соответственно. После стандартизации по возрасту и полу риск развития СКИ указанной локализации в когорте ТЦЗ составил 3,64 (95% ДИ 2,56–5,01) [27]. В ретроспективной когорте больных РА, включенных в базу данных Medicare, Пн была ведущей СКИ при лечении каждым из 8 ГИБП [28].

При лечении ГИБП необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной Пн, которая по клиническим и рентгенологическим характеристикам может практически не отличаться от «метотрексатного пневмонита». Подчёркивается, что в целом летальность от пневмоцистной Пн среди ВИЧ-негативных пациентов втрое выше, чем у



Частота СКИ среди больных РА, получающих ГИБП [22].

Примечание. ИНДП — инфекции нижних дыхательных путей; ИМП — инфекции мочевыводящих путей; ИЖКТ — инфекции желудочно-кишечного тракта.

больных СПИДом (30–60 и 10–20%, соответственно). Исходя из этого, считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной Пн при РЗ с чётким определением показаний и лекарственных схем [29].

Гепатиты В и С

Весьма актуальной клинической проблемой представляется курация больных РЗ в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV). По данным литературы последних 5 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 66% [30–35]. С другой стороны, случаи реактивации HBV-инфекции описаны практически для всех биологических препаратов, включая развитие фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии ИНФ [36, 37]. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ($p=0,008$) [38]. По данным тайваньских авторов, назначение РТМ больным РА значимо повышало риск HBV-реактивации (ОШ 16,51 95% ДИ 1,82–149,67, $p=0,01$) [39].

В настоящее время большинство авторов, включая экспертов Европейской Антиревматической Лиги, полагают, что у неактивных HBV-носителей терапия ГИБП может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [40–43]. Эта точка зрения подкрепляется данными недавно опубликованного систематического обзора [44]. Выбор противовирусного препарата и длитель-

¹ К серьёзным относят КИ, требующие, как минимум, парентерального введения антибиотиков или госпитализации пациента.

ность его применения зависят от планируемой продолжительности ГИБП-терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 нед. до начала ГИБП-терапии и продолжают, по меньшей мере, 6–12 мес. после её окончания. В процессе терапии необходимо осуществлять мониторинг титров HBs-антител, уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 нед.

Проблема применения ГИБП у носителей вируса гепатита С (HCV) по-прежнему привлекает внимание исследователей. В частности, известно, что ФНО- α наряду с другими провоспалительными цитокинами вырабатывается при HCV-инфекции и, следовательно, играет важную роль в естественном течении болезни. Показано, что ФНО- α может индуцировать продукцию бета-фактора трансформации роста, экспрессия которого тесно связана с гистологической выраженностью активности процесса и долькового некроза у больных с хронической HCV-инфекцией. Более того, высокие уровни ФНО- α оказывают негативное влияние на ответ макроорганизма больного HCV при терапии интерфероном [45]. Следовательно, блокирование ФНО- α могло бы иметь благоприятные последствия для больных с HCV-инфекцией. Показано, что комбинация ЭТЦ со стандартной противовирусной терапией (интерферон + рибавирин) приводила к более благоприятному результату ($p=0,04$) [46]. Однако длительность терапии в этом исследовании не превышала 3–9 мес.

У всех больных перед началом терапии иФНО- α необходимо проводить обследование на HCV. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов от 2015 г., больным с признаками хронической HCV-инфекции, которые получают или получили эффективную противовирусную терапию, условно рекомендуется назначать лечение по поводу РА, протекающего с умеренной и высокой активностью, по общим правилам. Если же пациент с РА и признаками активной HCV-инфекции не получает противовирусную терапию по каким-либо причинам, в этих случаях условно рекомендуется не назначать иФНО- α , а из с-БПВП выбирать сульфасалазин или гидроксихлорохин (но не МТ и не лефлуномид). Также подчёркивается необходимость совместной курации таких пациентов ревматологом и инфекционистом (или гастроэнтерологом) с целью мониторинга состояния больных и оценки адекватности противовирусной терапии. Последнее обстоятельство представляется чрезвычайно важным с учётом недавнего появления на рынке препаратов для высокоэффективной терапии гепатита С [47]. Указанные положения также поддерживаются в рекомендациях итальянских экспертов ревматологов и инфекционистов [48].

В целом для окончательной оценки безопасности применения иФНО- α и других ГИБП при РА с коморбидной HCV-инфекцией необходимы крупномасштабные проспективные исследования с более длительными сроками лечения и наблюдения.

Герпес-вирусные инфекции

Частота развития герпес-вирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНО- α , более чем в 10 раз превышала таковую при лечении БПВП и составляла 5,3 и 0,4 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно [49]. В рамках Германского регистра биологических препаратов, инфекция, вызванная вирусом *Herpes zoster* (HZ) у больных РА, получавших иФНО- α , развивалась достоверно чаще чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случаев на 1000 пациенто-лет, соответственно, $p=0,01$). При этом в 18% случаев HZ-инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [50]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития HZ-инфекции у больных РА, получавших иФНО- α , составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжёлых форм данного заболевания у таких пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при лечении сБПВП (4,29–20,9% и 2,0–5,5%, соответственно) [51].

Следует отметить, что проблема реактивации HZ-инфекции у пациентов с РА с каждым годом становится всё более актуальной. В. М. Veetil и соавт. отметили выраженную тенденцию к нарастанию частоты HZ-инфекции с течением времени, что совпадает с данными популяционных исследований. Так, риск возникновения герпетической инфекции в когорте пациентов с РА, которым диагноз поставлен в период 1995–2007 гг., был значимо выше, чем в когорте 1980–1994 гг. (ОР=1,9, 95% ДИ 1,1–3,2) [52].

J. R. Curtis и соавт. проанализировали частоту HZ на основании баз данных Medicare и MarketScan, включавших пациентов с РА, находившихся на терапии ГИБП (иФНО α , РТМ, ТЦЗ, АБЦ) и тофацитинибом (ТОФА). Значения заболеваемости HZ колебались от относительно низких для АДА (1,95 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 1,65–2,31) до высоких для ТОФА (3,87 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 2,82–5,32). Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития HZ-инфекции значительно повышен у пациентов, получающих терапию ТОФА, в сравнении с ГИБП. Примечательно, что между ГИБП существенных отличий в частоте развития HZ-инфекции авторы не получили. Опоясывающий герпес чаще встречался у пациентов пожилого возраста, женского пола, при наличии инфекций в анамне-

зе и приёме преднизолона в дозе более 7,5 мг/сут, в то время как вакцинация против НЗ приводила к снижению заболеваемости [53].

Анализ глобальной базы данных, включавшей 6192 больных РА, получавших ТОФА, также продемонстрировал высокую частоту НЗ-инфекции, равную 4,0 на 100 пациенто—лет. При этом данный параметр существенно колебался в зависимости от региона — от 2,4 в Западной Европе до 8,0 и 8,4 в Японии и Корее, соответственно. Наряду с указанным, значимыми факторами риска НЗ-инфекции были возраст, сопутствующее применение ГК и суточная доза ТОФА [54]. Сходные данные получены в когорте больных, получавших ТОФА по поводу язвенного колита [55].

Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ)

Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), могут быть нередким осложнением у больных СКВ. Эти инфекции отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Бразильские авторы показали, что при СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем в контрольной группе (20,2 и 7,3%, соответственно; $p=0,0001$). Прослежены значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией. В группе ВПЧ-положительных больных СКВ, в отличие от таковых без инфекции, были выявлены более высокие средние кумулятивные дозы циклофосфамида (10,1 и 7,67 г, соответственно; $p=0,049$) и преднизолона (38,1 и 20,2 г, соответственно; $p=0,02$) [56]. В работе L. D. Lugo и соавт. [57] риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95% ДИ 2,9–17,8; $p=0,0001$). Результаты других исследований также показывают, что распространённость ВПЧ среди пациенток с СКВ высока [58], а при применении иммуносупрессоров уровень заболеваемости нарастает в большей степени [59]. Это свидетельствует о необходимости увеличения числа плановых гинекологических обследований женщин, страдающих СКВ, а также решения вопроса о ВПЧ-вакцинации.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ — это тяжёлое, как правило, фатальное демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызываемое папавирусом JC, принадлежащим к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Частота серопозитивных лиц в популяции составляет около 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Данная инфекция относится к разряду оппортунистических с 80% частотой серопозитивных лиц в

популяции и реактивируется с развитием клинически манифестного заболевания только при нарушении клеточного иммунитета. Согласно современным эпидемиологическим данным, в 2% случаев ПМЛ развивается на фоне воспалительных ревматических заболеваний — СКВ (0,44%), системной склеродермии, РА и дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ). Несомненного внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП у больных РЗ. По состоянию на 27.08.2012. в базе данных AERS (Adverse Effects Reporting System) Американской комиссии по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) имелись сведения о 30 случаях верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках РЗ (СКВ — 11, РА — 11, ДМ/ПМ — 5, прочие — 3). В 24 случаях проводили лечение РТМ, в 6 — иФНО- α . Симптоматика ПМЛ развивалась в среднем через 15 и 5 мес. от момента первой и последней инфузии РТМ, соответственно [60]. В 2014 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения РФ опубликовала письмо с сообщением о 2 случаях ПМЛ у пациентов с СКВ, получавших лечение анти-В-клеточным препаратом белимумабом в пострегистрационном периоде [61]. Опубликованы сообщения о возникновении ПМЛ при лечении РА другими ГИБП [62–65]. Основные клинические симптомы ПМЛ: головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройства чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепно-мозговых нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при МРТ (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение не разработано. В связи с изложенным, подчёркивается необходимость более тщательного наблюдения за больными РЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики [66].

Вакцинация

На сегодняшний день в ходе многочисленных исследований подтверждены иммуногенность и безопасность вакцинации, в первую очередь, против гриппа и пневмококковой инфекции при РА и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию указанными вакцинами всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Несмотря на то, что при терапии ГИБП наблюдается определённое снижение титров поствакцинальных антител,

вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом. Большинство исследователей по-прежнему подчёркивают необходимость иммунизации указанными вакцинами не менее, чем за 4 нед. до начала лечения ГИБП. В первую очередь, это относится к РТМ, обладающему среди всех ГИБП наибольшим ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [67–69].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн. Российские рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С.17–57. / *Nasonov E.L., Karateev D.E. Revmatoidnyy artrit. V kn. Rossiyskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. E.L. Nasonova. M., GEOTAR-Media, 2017; 17–57. [in Russian]*
2. Erdozain J.G., Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V. et al. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2006; 15 (4): 232–235.
3. Sayarlioglu M., Inanc M., Kamali S. et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus* 2004; 13 (4): 274–278.
4. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Соловьев С.К., Иванова М.М. Структура летальных исходов при системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. Российская ревматология. — 1998. № 3. — С. 2–9. / *Luchikhina E.L., Karateev D.E., Solov'ev S.K., Ivanova M.M. Struktura letal'nykh iskhodov pri sistemnoy krasnoy volchanke po dannym Instituta revmatologii RAMN. Rossiyskaya revmatologiya* 1998; 3: 2–9. [in Russian]
5. Kadavath S., Zapantis E., Henriquez W. et al. Effectiveness of combining tuberculin skin test and interferon gamma release assays as a screening strategy for detecting latent tuberculosis infection in high risk patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: Suppl 3: A478.
6. Mok M.Y., Wong S.S., Chan T.M. et al. Non-tuberculous mycobacterial infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007; 46 (2): 280–284.
7. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (7): 1884–1894.
8. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (3): 522–528.
9. Souto A., Maneiro J.R., Salgado E. et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology* 2014; 53 (10): 1872–1885.
10. Handa R., Upadhyaya S., Kapoor S. et al. Tuberculosis and biologics in rheumatology: A special situation. *Int J Rheum Dis* 2017; 20 (10): 1313–1325.
11. Лукина Г.В., Борисов С.Е. Скрининг и мониторинг туберкулёзной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. В кн. Российские рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С. 394–410. / *Lukina G.V., Borisov S.E. Skrininy i monitoring tuberkuleznoy infektsii u bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniyami, poluchayushchimi genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. V kn. Rossiyskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2017; 394–410. [in Russian]*
12. Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H. et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus* 2003; 12 (9): 672–676.
13. Pérez-Sola M.J., Torre-Cisneros J., Pérez-Zafra B. et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)* 2011; 137 (12): 533–540.
14. Saunte D.M., Mrowietz U., Puig L., Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017 Jul; 177 (1): 47–62.
15. Winthrop K.L., Mariette X., Silva J.T. et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018 Jun; 24: Suppl 2: 21–40.
16. Taroumian S., Knowles S.L., Lisse J.R. et al. Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (12): 1903–1909.
17. Olson T.C., Bongartz T., Crowson C.S. et al. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998–2009. *BMC Infect Dis* 2011; 23 (11): 145.
18. Vergidis P., Avery R.K., Wheat L.J. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (3): 409–417.
19. Tsioutras S., Samonis G., Boumpas D.T., Kontoyiannis D.P. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (2): 181–194.
20. Liao T.L., Chen Y.M., Chen D.Y. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 (9): 815.e1–815.e3.
21. Listing J., Strangfeld A., Kary S. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (11): 3403–3412.
22. Rutherford A.I., Subesinghe S., Hyrich K.L., Galloway J.B. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (6): 905–910.
23. Subesinghe S., Rutherford A.I., Byng-Maddick R. et al. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis—results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57 (4): 651–655.
24. Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S. et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res* 2018; 15: 87–93.
25. Lane M.A., McDonald J.R., Zeringue A.L. et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine* 2011; 90 (2): 139–145.
26. Winthrop K.L., Saag K., Cascino M.D. et al. Long-Term Safety of Rituximab in Rheumatoid Arthritis: Analysis From the SUNSTONE Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018 Oct 8. doi: 10.1002/acr.23781.
27. Hoshi D., Nakajima A., Inoue E. et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012; 22 (1): 122–127.
28. Yun H., Xie F., Delzell E. et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (1): 56–66.
29. Stamp L.K., Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for *P. firoveci* pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol* 2010; 37 (4): 686–688.
30. Caporali R., Bobbio-Pallavicini F., Atzeni F. et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62 (6): 749–754.
31. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2011; 21 (6): 621–627.
32. Urata Y., Uesato R., Tanaka D. et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2011; 21 (1): 16–23.
33. Tan J., Zhou J., Zhao P., Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (8): 1169–1175.
34. Vukata G., Gamal N., Trevisani M. et al. Serological prevalence of hepatitis B virus infection among patients with different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: Suppl 3: 310.
35. Lan J.L., Chen Y.M., Hsieh T.Y. et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (10): 1719–1725.

36. Michel M., Duvoux C., Hezode C., Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30 (7): 1624–1625.
37. Ostuni P., Botsios C., Punzi L. et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (7): 686–687.
38. Urata Y., Uesato R., Tanaka D. et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2011; 21 (1): 16–23.
39. Chen M.H., Chen M.H., Liu C.Y. et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis* 2017; 215 (4): 566–573.
40. Sebastiani M., Atzeni F., Milazzo L. et al. Italian consensus Guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct; 84 (5): 525–530.
41. Kato M., Atsumi T. Reactivation of occult hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases: pathogenesis, risk assessment and prevention. *Rheumatol Int* 2016; 36 (5): 635–641.
42. Lunel-Fabiani F., Masson C., Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine* 2014; 81 (6): 478–484.
43. Nard F.D., Todoerti M., Grosso V. et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol* 2015; 7 (3): 344–361.
44. Lin T.C., Yoshida K., Tedeschi S.K. et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70 (5): 724–731.
45. Peterson J.R., Hsu F.C., Simkin P.A., Wener M.H. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1078–1082.
46. Zein N.N. and Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315–322.
47. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (1): 1–26.
48. Sebastiani M., Milazzo L., Atzeni F. et al. Italian Consensus Recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018 Dec 22; 1–23. doi: 10.1080/14397595.2018.1558918.
49. Inanc N., Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 27 (1): 67–71.
50. Strangfeld A., Listing J., Herzer P. et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301 (7): 737–744.
51. Che H., Lukas C., Morel J., Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014; 81 (3): 215–221.
52. Veetil B.M., Myasoedova E., Matteson E.L. et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65 (6): 854–861.
53. Curtis J.R., Xie F., Yun H. et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (10): 1843–1847.
54. Winthrop K.L., Curtis J.R., Lindsey S. et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (10): 1960–1968.
55. Winthrop K.L., Melmed G.Y., Vermeire S. et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Sep 15; 24 (10): 2258–2265.
56. Klumb E.M., Pinto A.C., Jesus G.R. et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010; 19 (13): 1485–1491.
57. Lyrio L.D., Grassi M.F., Santana I.U. et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013; 33 (2): 335–340.
58. Santana I.U., Gomes Ado N. et al. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2011; 30 (5): 665–672.
59. Mendoza-Pinto C., Garcia-Carrasco M., Vallejo-Ruiz V. et al. The impact of glucocorticoids and anti-cd20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68 (12): 1475–1480.
60. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies *Arthritis Rheum* 2012; 64 (9): 3043–3051.
61. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. № 02И-110/14 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста» Данные на сайте: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>. / Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. № 02И-110/14 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста» Данные на сайте: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>. [in Russian]
62. Yamamoto M., Takahashi H., Wakasugi H. et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17 (1): 72–74.
63. Kobayashi K., Okamoto Y., Inoue H. et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2009; 48 (15): 1307–1309.
64. Ray M., Curtis J.R., Baddley J.W. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (7): 1429–1430.
65. Kumar D., Bouldin T.W., Berger R.G. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (11): 3191–3195.
66. Molloy E.S., Calabrese C.M., Calabrese L.H. The Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Biologic Era: Prevention and Management. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43 (1): 95–109.
67. Westra J., van Assen S., Wilting K.R. et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol* 2014; 178 (1): 40–47.
68. Meroni P.L., Zavaglia D., Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (2): 317–328.
69. Subesinghe S., Bechman K., Rutherford A.I. et al. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2018; 45 (6): 733–744.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

Тарасова Галина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфек-

ций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

Буханова Дарья Валерьевна — аспирант лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

Мировой опыт регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике

*Е. В. МЕЛЬНИКОВА, О. В. МЕРКУЛОВА, А. А. ЧАПЛЕНКО, О. А. РАЧИНСКАЯ, В. А. МЕРКУЛОВ

Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, Москва

International Practices of Registration and Use of Drugs for Gene Therapy in Clinical Practice

*E. V. MELNIKOVA, O. V. MERKULOVA, A. A. CHAPLENKO, O. A. RACHINSKAYA, V. A. MERKULOV

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, полученных с использованием методов генетической инженерии, обеспечивает развитие такого современного направления биомедицины, как генная терапия, прежде всего, онкологических, генетических, орфанных заболеваний и жизнеугрожающих состояний, для лечения которых на сегодняшний день не существует традиционных лекарственных препаратов. Генная терапия представляет собой совокупность методов, направленных на модификацию генетического материала человека: вне организма (генная терапия *ex vivo*) или при введении генно-инженерной конструкции непосредственно в организм человека (генная терапия *in vivo*). В законодательстве большинства стран (США, стран Европейского союза, Японии, Южной Кореи) препараты для генной терапии регулируются как биологические лекарственные препараты, в Российской Федерации препараты для генной терапии *in vivo* (генотерапевтические) относятся к биологическим, а для генной терапии *ex vivo* — к биомедицинским клеточным продуктам. На сегодняшний день в мире проводится более 2800 клинических исследований препаратов для генной терапии. Разрешены к медицинскому применению регуляторными органами 9 препаратов, среди которых «прорывом» в онкоиммунологии последних двух лет считаются препараты для адоптивной иммунотерапии рака крови (Kymriah, Novartis; Yescarta, Kite Pharma, Gilead) на основе технологии химерных антигенных рецепторов для пациентов, не отвечающих на стандартные методы лечения. Значимым является создание и вывод на фармацевтический рынок стран Европейского союза препарата Strimvelis (GSK) для лечения генетического заболевания, связанного с мутацией в гене аденозиндеаминазы и приводящего к тяжёлому комбинированному иммунодефициту. В Российской Федерации на сегодняшний день внесён в государственный реестр лекарственных средств (с 2011 г.) только один генотерапевтический препарат — «Неоваскулген» (ОАО «Институт стволовых клеток человека») на основе плазмидной ДНК для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. В настоящем обзоре рассмотрен опыт применения в мировой клинической практике препаратов для генной терапии, а также механизмы осуществления их поддержки при вводе в обращение зарубежными регуляторными органами.

Ключевые слова: генная терапия, генотерапевтический препарат, биомедицинский клеточный продукт, регулирование, приоритетное рассмотрение.

The introduction of innovative products obtained using genetic engineering methods into clinical practice ensures the development of such a modern biomedicine area as gene therapy for, primarily, oncological, genetic, orphan diseases and other life threatening conditions, which have no effective treatment at present. Gene therapy is a combination of methods aimed at modifying patient's genetic material: outside the body (*ex vivo* gene therapy) or when the genetic engineered construct is introduced directly into the human body (*in vivo* gene therapy). In the legislation of most countries (USA, European Union, Japan, South Korea), products for gene therapy are regulated as biological drugs, whereas in the Russian Federation products for gene therapy *in vivo* are considered as biological drugs, and for *ex vivo* therapy — as biomedical cell products. Nowadays, more than 2,800 clinical trials of drugs for gene therapy have been conducted in the world. Regulators authorized 9 drugs for medical use, among which are the drugs for adoptive immunotherapy of blood cancer (Kymriah, Novartis; Yescarta, Kite Pharma, Gilead) based on chimeric antigen receptor technology for patients not responding to standard treatment methods. Development and marketing authorization of the drug Strimvelis (GSK) in the EU is a significant event in gene therapy. Strimvelis is used for the treatment of a genetic disease associated with mutation in the adenosine deaminase gene and leading to severe combined immunodeficiency. In the Russian Federation, to date, only one gene therapy drug, Neovascugen (JSC Human Stem Cell Institute), based on plasmid DNA, for the treatment of atherosclerotic lower limb ischemia, has been included in the State Register of Medicines (since 2011). This review describes the experience of using drugs for gene therapy in international clinical practice, as well as the mechanisms for their marketing support after authorization by foreign regulatory authorities.

Keywords: gene therapy, genotherapeutic drug, biomedical cell product, regulation, priority marketing authorization

Введение

На современном этапе развития биомедицины происходит активное внедрение в клиническую практику достижений молекулярной биологии и генетической инженерии для создания инновационных препаратов с целью лечения тяжёлых заболеваний или состояний, одним из направлений которых является генная терапия. Появление новых технологий редактирования генома, совершенствование инструментов доставки генов для заместительной терапии в лечении генетических заболеваний, сочетание потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов с направленным действием моноклональных антител (CAR-T терапия) в лечении онкологических заболеваний обуславливают современные тенденции разработки препаратов генной терапии [1–4]. Однако на сегодняшний день только единичные препараты для генной терапии в мире официально зарегистрированы и могут применяться в медицине на коммерческой основе, а продолжительность их использования (с момента регистрации первого препарата) составляет около 15 лет. Это связано не только со сложностью разработки и ограниченным контингентом пациентов, нуждающихся в подобных препаратах, но и более длительным сроком наблюдения для доказательства их эффективности и безопасности, необходимых для регистрации. В зарубежной регуляторной практике существует возможность поддержки препаратов генной терапии, начиная с ранних этапов их разработки, в виде научных консультаций (scientific advice) [5] и присвоения определённых статусов приоритетного рассмотрения [6–9]. Кроме того, в Европейском союзе возможно получение «условного разрешения на торговлю» (conditional marketing authorisation) препаратом, предназначенным для удовлетворения необеспеченной медицинской потребности, когда польза для здоровья населения от вывода на рынок не в полной мере исследованного препарата превышает риск, связанный с недостаточностью данных о его эффективности и безопасности. Владельцу условного разрешения на торговлю необходимо ежегодно его продлевать, предоставляя новые результаты расширенного клинического изучения [10]. В Российской Федерации подобные механизмы поддержки инновационных препаратов в настоящее время находятся только на стадии обсуждения. Кроме того, актуальность ускоренного развития генетических технологий, в том числе для «разработки биологических препаратов, диагностических систем и иммунобиологических средств для сферы здравоохранения» подчёркивается Указом президента Российской Федерации от 28 ноября 2018 г. № 680 «О развитии генетических технологий в Российской Федерации».

Целью исследования — обзор мирового опыта регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике.

Генная терапия: определение, регулирование

В законодательстве большинства стран (США, стран ЕС, Канады, Японии, Южной Кореи) препараты генной терапии определяются как биологические лекарственные препараты (ЛП), в которых «активное вещество содержит или состоит из рекомбинантной нуклеиновой кислоты, используемой для регулирования, замены, добавления или удаления генетической последовательности» [11]. В странах Евросоюза (ЕС), Китае и США обращение препаратов клеточной и генной терапии регулируется с конца 90-х годов. Если генетические манипуляции осуществляются *ex vivo* с клетками, которые впоследствии вводятся пациенту, то это также одна из форм терапии соматическими клетками и к таким препаратам применяются соответствующие законодательные акты и руководства [12–14].

В Японии в соответствии с Законом «О безопасности Регенеративной медицины» (the Act on the Safety of Regenerative Medicine № 85/201) все препараты для генной и клеточной терапии с 2013 г. определены как продукты регенеративной медицины (РМ). В соответствии с классификацией, которая основывается на рисках применения данных продуктов, генно-модифицированные клетки относятся к высокому (1 класс) риску применения [15].

Южная Корея в настоящее время является лидером по разрешенным к применению препаратам на основе клеток и тканей человека, однако зарегистрированных препаратов для генной терапии в стране пока нет: проводится более 50 клинических исследований (КИ) подобных препаратов (всего 28 продуктов), из которых преобладают КИ препаратов для генной терапии *in vivo* [16].

Существует и практика признания препаратов для генной терапии, например, Малайзия, полностью принимает руководящие принципы обращения препаратов генной терапии регулирующих органов ЕС, США, Канады. На данный момент (с 2016 г.) в Малайзии заявка на регистрацию продукта генной терапии будет принята только в том случае, если продукт уже был одобрен одним из референтных регулирующих органов США, ЕС или Канады [17].

В России понятие генной терапии законодательно закреплено в Федеральном законе (ФЗ) от 5 июля 1996 г. № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности»: генная терапия (генотерапия) — совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесе-

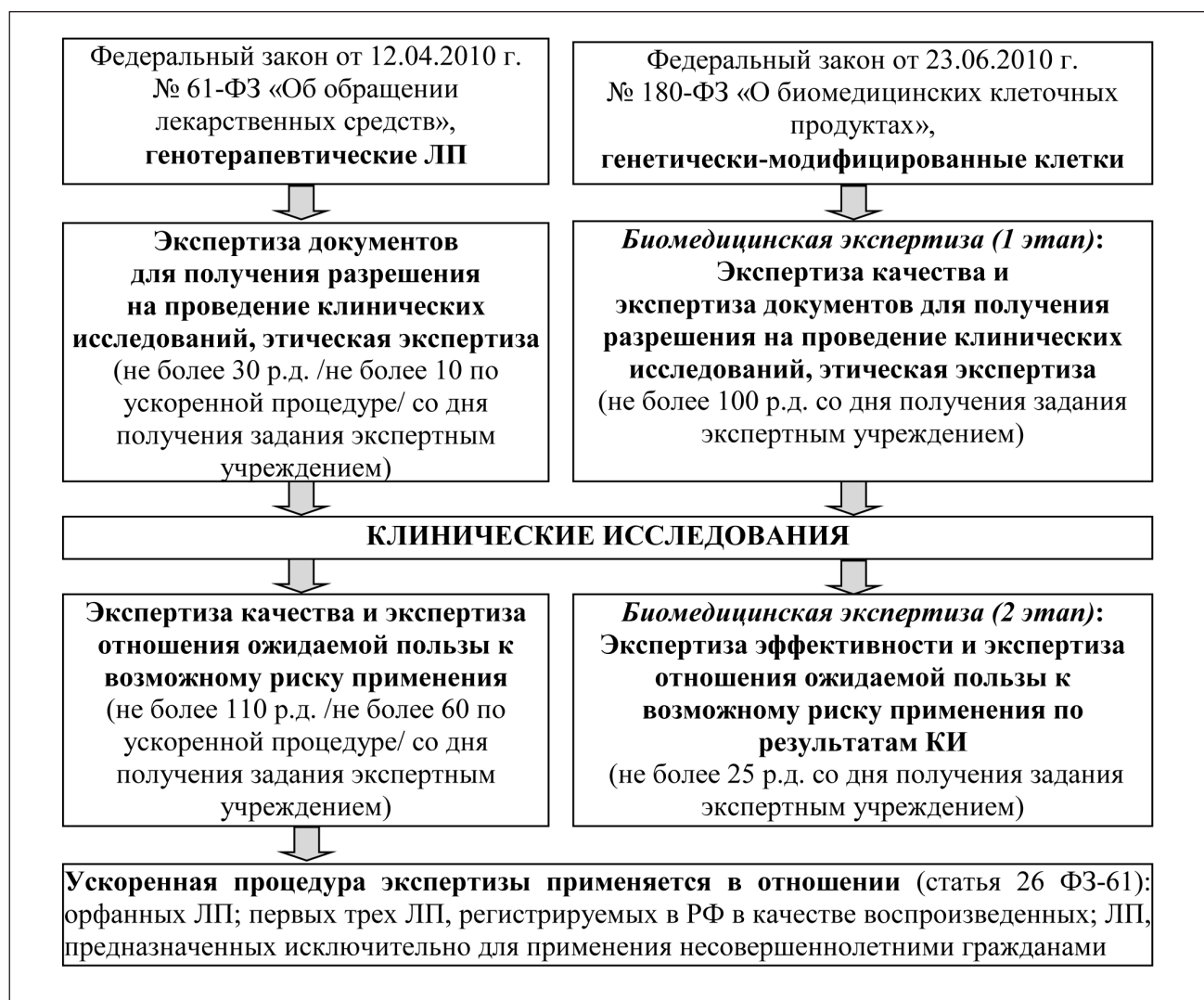


Рис. 1. Особенности государственной регистрации препаратов для генной терапии в РФ.

ние изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний. Генотерапевтические лекарственные средства (ЛС), представляющие собой или включающие в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности (генная терапия *in vivo*), являются объектами регулирования ФЗ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в части разработки, доклинических исследований (ДКИ), КИ и государственной регистрации. ФЗ от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» регулирует разработку, производство, ДКИ, КИ и государственную регистрацию, в том числе, препаратов для генной терапии *ex vivo* — генетически-модифицированных клеток человека.

Принципиальное отличие в регулировании разных типов препаратов генной терапии в РФ (в соответствии с №№ 180-ФЗ и 61-ФЗ) заключает-

ся в видах и последовательности этапов экспертизы при государственной регистрации (рис. 1).

Кроме того, необходимо отметить, что также как и производство лекарственных препаратов (ЛП), производство биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) отнесено к лицензируемым видам деятельности, однако сфера лицензионного контроля (полномочия по выдаче лицензий на производство БМКП) отнесена к функции Росздравнадзора (лицензии на производство ЛС выдает Минпромторг).

На сегодняшний день в мире проводится более 2800 КИ препаратов для генной терапии. Лидерами по КИ препаратов для генной терапии и по проводимым разработкам подобных препаратов на сегодняшний день являются США, где проводится более 1700 КИ, страны Европы (в частности Германия, Великобритания), а также Китай. Почти в 95% проводятся 1–2 фазы КИ, в 5% — 2–3 фазы КИ, постмаркетинговые исследования проводятся лишь для 5 препаратов (дан-



Рис. 2. Клинические исследования препаратов генной терапии.

Таблица 1. Препараты для генной терапии, разрешенные к клиническому применению в мире

Препараты	Страна	Вектор	Год	Стоимость курса лечения
Генная терапия <i>in vivo</i>				
Gendicine	Китай	Аденовирус	2003	н.д.
Oncorine			2005	
Glybera	ЕС	Аденоассоциированный	2012—2017*	1,2 млн. долл.
Imlygic	ЕС, США	Вирус простого герпеса	2015	65 тыс. долл.
Luxturna	США, ЕС	Аденоассоциированный	2017, 2018	850 тыс. долл.
Неоваскулген	Россия	Плазмидная ДНК	2011	Около 100 тыс. руб./уп.
Генная терапия <i>ex vivo</i>				
Strimvelis	ЕС	Ретровирус (гаммаретровирус, лентивирус)	2016	665 тыс. долл.
Kymriah	США, ЕС		2017, 2018	475 тыс. долл.
Yescarta				373 тыс. долл.

Примечание. н. д. — нет данных; * — год окончания маркетинговой авторизации, которая не продлевалась.

ные он-лайн библиотеки Wiley на август 2018 г., <http://www.abedia.com/wiley/indications.php>).

Первое место по количеству КИ занимают препараты генной терапии для лечения онкологических заболеваний (рис. 2); также онкология является первой областью медицины, в которой появились официальные (зарегистрированные) препараты для генной терапии больных [18].

В настоящее время в мире разрешено к применению регуляторными органами 9 препаратов для генной терапии (табл. 1).

Первым коммерческим продуктом для генной терапии в мире стал Gendicine®, разработанный компанией SiBiono GeneTech Co. и одобренный регуляторными органами Китая в 2003 г. для лечения злокачественных новообразований головы и шеи с мутациями гена p53. Препарат представляет собой репликационно-дефектный рекомбинантный аденовирус человека 5 серотипа, в котором область E1a, отвечающая за репликацию аденовируса, заменена на последовательность гена p53 человека дикого типа.

Gendicine применяется путём инъекций непосредственно в опухоль на фоне химиотерапии в течение от 4 до 8 нед. при кратности введения 1

инъекция в неделю. Стандартная доза — 1×10^{12} вирусных частиц. В период с 2004 по 2013 гг. компания SiBiono GeneTech изготовила 41 серию (169 571 флакон) препарата Gendicine. За 12 лет коммерческого использования Gendicine у более чем 30 000 пациентов (10% из которых проживали за пределами Китая) в 30 опубликованных КИ, показана безопасность и эффективность при совмещении с химиотерапией и лучевой терапией по сравнению с использованием только стандартной терапии. Наиболее часто препарат был применен при носоглоточной карциноме. Общая частота ответов, полная ремиссия (CR) + частичная ремиссия (PR) при лечении с Gendicine составляла более 90 %, что значительно выше, чем для стандартного лечения. В дополнение к лечению опухолей головы и шеи, Gendicine успешно применяется для лечения других видов рака на различных стадиях (рак печени, рак легких, рак репродуктивных органов, рак пищеварительного тракта, рак мозга и рак мягких тканей) [19].

В 2005 г. в Китае был разрешён к медицинскому применению препарат Oncorine™ на основе рекомбинантного онколитического аденовируса (H-101 с делецией области E1B-55kDa и частичной де-

лечением области ЕЗ). В ходе КИ Oncorine™ применяли путём внутримышечных и внутриопухолевых инъекций в течение 5 дней каждые 3 недели. Стандартная доза — 5×10^{11} вирусных частиц. При сочетании с цитостатиками лечения объективный эффект был получен у 78 % больных, а у больных контрольной группы (при одной химиотерапии) — только в 39 % случаев. В ходе клинического применения более 600 больных получили лечение препаратом Oncorine™, при этом выраженных побочных эффектов не наблюдалось [20, 21].

Европейское медицинское агентство в 2012 г. одобрило препарат для генной терапии Glybera (alipogene tiparvovec) (uniQure), который представляет собой репликационно-дефектный адено-ассоциированный вирус первого серотипа с геном липопротеинлипазы и предназначен для лечения наследственного дефицита этого фермента при однократном внутримышечном введении в дозе 1×10^{12} геномных копий рекомбинантного вируса на кг массы тела пациента в несколько точек. Учитывая, что препарат предназначен для лечения орфанного заболевания, количество КИ было ограниченным при регистрации: три неконтролируемых открытых КИ на 27 пациентах [22]. Данных о коммерческом применении препарата в открытых источниках не встречается. В конце 2017 г. разработчики Glybera приняли решение не продлевать регистрацию в ЕС из-за отсутствия спроса на лечение данным препаратом и высокой стоимости как самого препарата, так и производственной инфраструктуры.

Препарат IMLYGIC (talimogene laherparepvec) (BioVex, Inc., филиал Amgen Inc.) был одобрен к применению в США и в странах ЕС в октябре 2015 г., представляет собой живой аттенуированный генетически модифицированный репликационно-компетентный вирус простого герпеса 1 типа, экспрессирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) человека для лечения больных с нерезектабельными из-за множественности, но доступными для внутриопухолевого введения очагами меланомы кожи и метастатически поражёнными лимфатическими узлами. Безопасность и эффективность применения препарата IMLYGIC оценивали в многоцентровом, открытом, рандомизированном КИ у 295 пациентов с III и IV стадиями меланомы, которая считается не операбельной. В качестве препарата в группе сравнения (141 пациент) использовали ГМ-КСФ. IMLYGIC вводили в очаг поражения в концентрации 10^6 БОЕ/мл в 1-й день, затем в концентрации 10^8 БОЕ/мл на 21-й день и затем каждые 2 нед. в объёме до 4 мл. ГМ-КСФ вводили подкожно в течение 28-дневного цикла, т. е. 125 мкг/м^2 ежедневно в течение 14 дней. Эффективность оценивали по показателю длительного ответа (DRR), определяемому как

процент пациентов с полным или частичным ответом, поддерживаемым непрерывно в течение как минимум 6 мес., который составил 16,3% в группе IMLYGIC и 2,1 % в группе ГМ-КСФ. Медиана времени до ответа составила 4,1 (от 1,2 до 16,7) мес. в группе IMLYGIC. Статистически значимых различий в общей выживаемости между IMLYGIC и ГМ-КСФ не наблюдалось. Серьёзные побочные эффекты отсутствовали [23, 24].

В декабре 2017 г. в США и в сентябре 2018 г. в ЕС разрешён к применению первый генотерапевтический препарат для лечения наследственного заболевания сетчатки глаза — препарат Luxturna (Spark Therapeutics), предназначенный для терапии редкой формы дистрофии сетчатки, вызванной биаллельной мутацией в гене RPE65 (амавроз Лебера). Препарат представляет собой адено-ассоциированный вирусный вектор, несущий нормальную копию гена RPE65 и вводится в виде раствора, содержащего модифицированный вирус, субретинально однократно [25]. Luxturna может быть применена у пациентов, которые имеют жизнеспособные клетки сетчатки [26].

Безопасность и эффективность нового терапевтического метода были продемонстрированы исследованиями на 41 пациенте в возрасте 4—44 лет: у 93% участников КИ наблюдалось улучшение зрения после введения препарата в среднем в течение месяца после применения [27, 28]. В качестве побочных реакций отмечались: покраснение глаз (конъюнктивная гиперемия), катаракта, повышение внутриглазного давления и разрыв сетчатки. Необходимо отметить, что при рассмотрении заявки на регистрацию препарата Luxturna регуляторный орган рассматривал в качестве доказательства эффективности лечения — улучшение в функциональном зрении (т. е., улучшение в выполнении действий, которые требуют визуальной функции, и как следствие, повышение качества жизни) в связи с тем, что при врождённом амаврозе Лебера, возможно, не удастся достичь статистически значимых изменений остроты зрения [26, 29, 30]. Данный подход впоследствии нашёл отражение в проекте Руководства по ускоренным программам рассмотрения препаратов регенеративной медицины для лечения тяжёлых заболеваний [7]. В настоящее время регулятором США одобрено 7 медицинских организаций для применения терапии данным препаратом. 20 марта 2018 г. хирургами детской больницы Лос-Анджелеса (Children's Hospital Los Angeles) была проведена первая процедура коммерческого применения препарата Luxturna™ для восстановления зрения у пациента с дегенерацией сетчатки [31].

Препарат Неоваскулген разработан ОАО «Институт стволовых клеток человека», включён в государственный реестр лекарственных средств

для медицинского применения РФ в 2011 г. и в настоящее время является единственным в мире разрешённым к применению в клинической практике препаратом на основе невирусной ДНК. Неоваскулген предназначен для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Препарат восстанавливает кровообращение, обогащает обеднённые кислородом и питательными веществами клетки и ткани. Препарат представляет собой высокоочищенную кольцевую ДНК, несущую ген факторов роста сосудистого эндотелия 165 [32]. На сегодняшний день представлены результаты 5-летнего сравнения традиционного лечения (на 46 пациентах) и лечения в сочетании с применением препарата генной терапии (46 пациентов). Эффективность лечения препаратом Неоваскулген в сочетании с консервативным лечением выражается в увеличении дистанции безболевого ходьбы в среднем до 500% ($p=0,007$), а также у 65% пациентов получено значительное/умеренное улучшение (уменьшение степени ишемии по классификации А.В. Покровского—Фонтейна или увеличение дистанции безболевого ходьбы более чем на 100% от исходных значений/сохранение прежней степени ишемии с увеличением дистанции безболевого ходьбы от 50 до 100%) по сравнению с улучшением у 3% пациентов, получавших только традиционное лечение [33]. Кроме того, ранее в ходе регистрационного клинического исследования на 100 пациентах (25 из которых составляли контрольную группу без применения генной терапии) было показано увеличение безболевого ходьбы через три года после применения Неоваскулгена на 290% по сравнению с сокращением на 27% данного параметра у пациентов, не получавших препарат [34]. В ходе КИ ClinicalTrials.gov (NCT02369809) на 210 пациентах (контрольная группа, не получавшая Неоваскулген, составляла 60 пациентов, опытная группа ($n=150$) получала лечение препаратом в виде двух внутримышечных инъекций в общей дозе 2,4 мг) с хронической ишемией конечностей II—III стадии в 33 медицинских учреждениях России и Украины были получены следующие результаты: дистанция безболевого ходьбы в опытной группе через 6 мес. после начала исследования увеличилась на 177% ($p=0,0001$), тогда как в контрольной группе среднее значение не изменилось ($p=0,218$); наибольший терапевтический эффект наблюдался при III стадии заболевания; побочных эффектов не зарегистрировано [35].

Препарат для генной терапии *ex-vivo* Strimvelis, разрешённый к медицинскому применению Европейским медицинским агенством в 2016 г. для лечения тяжёлого комбинированного иммунодефицита, связанного с дефектом гена аденозиндезаминазы (ADA-SCID). Препарат представляет со-

бой генетически модифицированные ретровирусным вектором, кодирующим аденозиндезаминазу, гематопоэтические стволовые клетки. КИ проводились в общей сложности на 18 пациентах (2000—2011 гг.), для 10 пациентов результаты были обобщены в 2009 г. и показали улучшение иммунной функции. Результаты наблюдения после лечения всех 18 пациентов в течение среднего периода 6,9 лет (2,3—13,4 лет) показали 100% выживаемость. За первым пациентом были проведены наблюдения в течение 16,5 лет. Основное КИ по изучению эффективности лечения препаратом Strimvelis обобщило данные 12 пациентов от 6 мес. до 6 лет с ADA-SCID. Пациентам, участвовавшим в исследовании, не удалось найти подходящего донора костного мозга, поэтому трансплантация ГСК была невозможна. Все пациенты были живы через 3 года после лечения, 86% из которых не требовалась трансплантация гематопоэтических стволовых клеток или ферментная терапия. Выявленные серьёзные нежелательные явления были преимущественно связаны с восстановлением иммунитета, но не с препаратом [36]. Первый пациент получил коммерческое лечение Strimvelis в марте 2017 г.

В 2017 г. в США и в 2018 г. в ЕС были одобрены два препарата для генной терапии *ex-vivo* на основе технологии химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor, CAR-T).

Kymriah (Novartis) — для лечения двух форм рака крови — острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и молодых людей до 25 лет, а также диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБККЛ) у взрослых пациентов, которым противопоказана аутологичная трансплантация стволовых клеток. Препарат представляет собой аутологичные Т-клетки, генетически модифицированные лентивирусным вектором, в который встроен ген, ответственный за синтез CAR к CD19 (маркер-мишень В-лимфоцитарных лимфом). Kymriah показан для лечения пациентов, не ответивших на две или более линий терапии. Разовая доза Kymriah может содержать до $2,5 \times 10^8$ CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток для внутривенного введения, препарат вводится однократно.

Эффективность препарата в лечении ОЛЛ проверяли в открытом мультицентровом КИ NCT02228096. Из 63 пациентов в возрасте 3—23 года с ОЛЛ 52 человека (83%) достигли полной или частичной ремиссии заболевания в течение 29 дней (среднее значение), у 13 из которых отмечалось развитие рецидива. Оценка эффективности препарата Kymriah для лечения ДБККЛ (КИ NCT02445248) проводилась на 68 пациентах: 50% пациентов имели полный или частичный ответ в среднем через 0,9 мес. (0,7—3,3 мес.). Наиболее распространённым (более чем в 70% случаях) тяжёлым серьёзным нежелательным явлением был син-

дром высвобождения цитокинов (высокая температура, затруднённое дыхание, озноб/судороги, тошнота, рвота, боли в мышцах, суставах, снижение артериального давления, головокружение). В общем случае при КИ Kymriah сообщалось об 11 случаях смерти пациентов: семь случаев были связаны с болезнями, три были связаны с инфекциями, а один — с внутричерепным кровоизлиянием. Два случая смерти пациентов произошли в течение месяца после применения препарата (один пациент умер от синдрома высвобождения цитокинов и прогрессивного лейкоза, а второй после синдрома высвобождения цитокинов в результате развития коагулопатии, почечной недостаточности и кровоизлияний). Через 12 мес. после лечения пациентов с ОЛЛ процент выживания составил 70%, пациентов с ДБККЛ — 40%. Большинство пациентов, ответивших на лечение Kymriah, сохраняли ответ после 19 мес. [37, 38].

Yescarta (Kite Pharma, Gilead co) предназначен для генной терапии В-клеточной лимфомы. Также как и в случае Kymriah основан на использовании генетически-модифицированных Т-клеток, синтезирующих CAR-T. По решению регулятора, новая CAR-T терапия может использоваться для лечения взрослых пациентов, не ответивших минимум на два курса стандартной терапии.

Безопасность и эффективность Yescarta изучали в мультицентровых КИ NCT02348216 (около 100 участников) при внутривенном введении препарата в дозе 2×10^6 CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг. Средний возраст в исследуемой популяции составил 58 лет (диапазон: от 23 до 76 лет); 68% были мужчины. Полная ремиссия после терапии Yescarta наблюдалась в 51% случаев в течение в среднем 2,1 мес. (от 1,6 до 5,3 мес.). Среди серьёзных нежелательных реакций, также как и в случае с Kymriah, наиболее часто встречается синдром высвобождения цитокинов. В КИ было зарегистрировано 34 случая смерти пациентов, 4 из которых были связаны с препаратом [39, 40].

Необходимо также отметить ещё один препарат Zalmoxis (MolMed S.p.A.) на основе аллогенных Т-клеток, генетически модифицированных репликационно-дефектным γ -ретровирусным вектором, кодирующим укороченную последовательность рецептора фактора роста нервов человека (Δ LNGFR) и последовательность гена тимидинкиназы вируса простого герпеса I типа (HSV-TK Mut2), который применяется в качестве вспомогательной терапии при лечении пациентов больных лейкозией или лимфомами после трансплантации ГСК для восстановления иммунной системы пациента. Zalmoxis получил условную маркетинговую авторизацию ЕМА в 2016 г. При рассмотрении «прямой» связи между эффектом и используемой генетической последовательностью

(или экспрессируемым продуктом) данный препарат был классифицирован как препарат терапии соматическими клетками, учитывая что лечение было вспомогательным. Однако необходимо отметить, что к препаратам терапии генетически модифицированными соматическими клетками могут также относиться большинство принципов и требований, как правило, касающихся препаратов генной терапии (т.е. классификация не освобождает от выполнения релевантных и применимых регуляторных требований, применяемых по отношению к препаратам, классифицированным как препараты для генной терапии) [41].

Результаты КИ для 37 пациентов, получивших лечение Zalmoxis (23 из основного исследования NCT00423124 и 14 из текущего исследования NCT00914628) были сопоставлены с показателями из базы данных 140 пациентов, которым была выполнена трансплантация ГСК ранее. При ретроспективном сравнении были получены следующие результаты: число пациентов, которые выжили через год после применения препарата составило 51% по сравнению с 34–40% пациентов, которые не получали Zalmoxis. Наиболее частыми нежелательными явлениями было возникновение инфекционных заболеваний [42].

Механизмы приоритетного рассмотрения препаратов для генной терапии

На сегодняшний день мировые научные подходы, используемые при вводе в обращение препаратов генной и клеточной терапии базируются на взаимодействии спонсоров (разработчиков) подобных препаратов с регуляторными органами, начиная с ранних стадий разработки, представлением и согласованием программ ДКИ и КИ в рамках научного консультирования [5] и программ поддержки инновационных ЛС, и включают [6–8]:

1. Присвоение препаратам особого статуса для приоритетного рассмотрения и ускоренного ввода в медицинскую практику (табл. 2). В РФ на сегодняшний день подобные механизмы отсутствуют, за исключением ускоренной процедуры рассмотрения при экспертизе, которая может быть применена для генотерапевтических препаратов в некоторых случаях (см. рис. 1).

2. Совершенствование нормативной базы в соответствии с накопленным опытом. Например, на сайте американского регулятора в июле–августе 2018 г. опубликованы проекты руководств, касающиеся тех или иных аспектов разработки, проведения КИ, ДКИ препаратов для генной терапии, например:

- а) Проект руководства по долгосрочным наблюдениям [43], в частности, содержит алгоритм

Таблица 2. Механизмы приоритетного (ускоренного) рассмотрения препаратов для генной терапии [6—9]

Страна	Механизм/год начала применения	Условие для приоритетного рассмотрения препарата	Примеры препаратов	
			разрешенных к применению	на рассмотрении [46]
США	1) Приоритетное рассмотрение (Priority Review designation) заявки на лицензирование препаратов для лечения орфанных заболеваний/ с 1997 г.	Fast Track designation/ с 1997 г.	IMLYGIC [23]	ADVM-022 (Adverum Biotechnologies) (2018) — для лечения возрастной макулярной дегенерации сетчатки. FCX-013 (Fibrocell) (2018) — для лечения склеродермии. AAV-CNGB3(Meira GTx) (2018) — для лечения ахроматопсии, ассоциированной с дефектом гена CNGB3
	2) Ускоренное утверждение (Accelerated Approval) препаратов для лечения жизнеугрожающих состояний, орфанных и онкологических заболеваний/ с 1992 г.	Breakthrough Therapy designation/ с 2012 г.	Kymriah [47], Yescarta [48], Lixtuga [27]	Н.д.
		Regenerative Medicine PM; предназначен для лечения/улучшения серьёзного состояния; препарат может удовлетворить необеспеченные медицинские потребности конкретного состояния с 2016 г.	Нет (по состоянию на 26 октября 2018 г.) [49]	AT132 (Audentes Therapeutics) (2018) — для лечения X-сцепленной миопатии
Страны ЕС		PRIME/ с 2016 г.	Kymriah, Yescarta	В 2017—2018 гг. комитетом по передовой терапии (CAT) (первые препара- определены для приоритетного рассмотрения: статусом PRIME, то вируса и аденовируса для лечения гемофилии А (BMN 270), гемофилии В (PF-06838435/SPK-9001, AMT-060, к применению в ЕС) [38,40]
				— препараты для генной терапии <i>ex vivo</i> на основе Т-клеток, трансдуцированных лентивирусными векторами для лечения например β - талассемии (Lentiglobin), а также препараты на основе технологии химерных антигенных рецепторов (JCAR017, bb2121)
Япония	SAKIGAKE/ с 2016 г.	Forerunner review assignment/ с 2016 г.	Нет	— препарат CTL019 (Novartis) на основе CAR-T (2016); — онколитический генно-модифицированный вирус простого герпеса 1 типа для лечения злокачественных глиом (2016)
Южная Корея	Программы расширенного доступа, ускоренного одобрения или предварительного рассмотрения	Препараты: — для лечения генетических, онкологических заболеваний, иммунодефицитных и других жизнеугрожающих состояний; — для лечения заболеваний, не отвечающих на стандартную терапию или при прогнозе большей эффективности генной терапии по сравнению с другими методами лечения	Нет	Н.д.

Таблица 3. Аспекты регулирования препаратов генной терапии в США (примеры) [23, 27, 45, 46]

Этап	Kymriah	Yescarta	Luxturna	IMLYGIC
Консультации в рамках предварительного рассмотрения	2 (2013, 2014 гг.)	—	1 (2005 г.)	—
Заявка на исследование нового ЛС (IND)	2014 г.	2014 г.	2007 г.	2008 г. (III фаза КИ)
Присвоение статуса препарата для лечения орфанного заболевания	2014 г.	2014 г., 2016 г.	2016 г.	2011 г.
Присвоение статуса: Fast Track designation (FTd)/ Breakthrough Therapy designation	2016 г. (BTd)	2015 г. (BTd)	2014 г. (BTd)	2011 г. (FTd)
Количество промежуточных встреч (pre-BLA) с регуляторным органом (предоставление и оценка промежуточных результатов ДКИ и КИ)	5 (3 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	4 (2 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	3 (1 — 2016 г., 2 — 2017 г.)	5 (3 — 2014 г., 2 — 2015 г.)
Заявка на регистрацию (BLA)	28.03.2017	31.03.2017	14.07.2017	11.2014
Регистрация препарата	03.10.2017	29.11.2017	12.01.2018	04.2015
Период активного регулирования	4,5 года	3 года	более 12 лет	более 7 лет

Примечание. Жирным шрифтом выделены годы начала периода активного регулирования, регистрации и его продолжительность.

включения долгосрочных КИ в программу, примеры использования данных доклинического изучения для оценки рисков отложенных нежелательных явлений. Долгосрочные наблюдения необходимы для препаратов генной терапии:

- 15 лет для интеграционных векторов, таких как гамма-ретровирусные и лентивирусные векторы, и элементов транспозонов;
- до 15 лет для продуктов, полученных на основе технологий редактирования генома;
- до пяти лет для векторов на основе аденоассоциированного вируса.

б) В проекте руководства «Тестирование продукта генной терапии при производстве и наблюдении за пациентами после применения препаратов генной терапии на основе ретровирусов на предмет наличия репликационно-компетентного ретровируса (RCR)» [44] представлены рекомендации по интервалам мониторинга пациентов на наличие ретровирусной инфекции после введения препаратов генной терапии: во время предварительного лечения, а затем тестирование в течение трёх, шести и двенадцати месяцев после лечения и ежегодно в течение пятнадцати лет. Однако, если в течение первого года после лечения, все анализы окажутся отрицательными, сбор последующих ежегодных проб может быть прекращён. Для проведения тестирования рекомендуется два метода, которые в настоящее время используются для выявления признаков ретровирусной инфекции у пациентов:

- серологическое обнаружение специфичных для RCR антител;
- анализ мононуклеаров периферической крови пациента методом ПЦР на последовательности ДНК, специфичные для RCR.

в) Проект руководства по генной терапии редких заболеваний [45] был разработан вследствие ограниченной численности пациентов с редкими заболеваниями и небольшого количества произведённых партий, что может затруднить

следование традиционным стратегиям разработки продуктов. Регуляторный орган в рамках консультаций перед подачей заявки на исследование нового ЛС рассматривает разработку конкретных продуктов, обращая внимание на следующее:

- вариабельность продуктов, которая зависит от различий клеток, получаемых от разных индивидов, что может оказывать влияние на интерпретируемость результатов исследований небольших по количеству пациентов редких заболеваний;

— анализ функциональной активности продукта, устойчивости, стабильности имеет решающее значение для обеспечения сопоставимости после изменений в производственном процессе, поэтому рекомендуется проводить оценку нескольких характеристик продукта;

— ограниченная доступность исходных материалов (например, аутологичных клеток) и стандартных образцов для разработки подходящих анализов для определения критических параметров качества могут затруднять исследования по сопоставимости и валидации процесса. Разработчики должны продемонстрировать сопоставимость продуктов при масштабировании производства до начала клинических испытаний.

Несмотря на существующие механизмы приоритетного рассмотрения препаратов генной терапии в целях коммерциализации, сроки активного регулирования (взаимодействия разработчиков с регуляторными органами для получения маркетинговой авторизации) остаются достаточно продолжительными, учитывая предназначение и сложность состава таких препаратов (табл. 3).

Что касается ЕС, то всем зарегистрированным препаратам генной терапии был присвоен статус «для лечения орфанных заболеваний». Препарат Strimvelis рассматривался регуляторным органом в общем порядке без применения приоритетных механизмов. В ходе фаз активного регулирования (с 2014 по 2017 гг.) препаратов

Kymriah и Yescarta европейским регуляторным органом было проведено 5 и 4 научных консультаций, соответственно.

Заключение

Таким образом, в настоящее время опыт применения в медицинской практике зарегистрированных препаратов генной терапии ограничивается преимущественно клиническими предрегистрационными исследованиями. Данных о коммерческом использовании таких препаратов на сегодняшний день в открытых источниках информации практически не содержится, за исключением единичных сообщений. Это объясняется в первую очередь особенностями разработки (проведение ДКИ и КИ) и назначением препаратов генной терапии — для лечения тяжёлых (в основном жизнеугрожающих) генетических и онкологических заболеваний. КИ препаратов генной терапии, как правило, проводятся на небольшом числе пациентов, а исследования долгосрочной эффективности проводятся уже после их регистрации. На сегодняшний день для большинства препаратов генной терапии отсутствуют исследова-

ния долгосрочной эффективности и безопасности. Однако при оценке отдалённых последствий применения препаратов генной терапии необходимо учитывать, что и традиционные эффективные методы лечения могут обладать негативными отсроченными реакциями. Сдерживающим фактором коммерческого применения препаратов генной терапии является также их высокая стоимость. Что касается вывода на рынок препаратов генной терапии, то в мире существуют приоритетные программы рассмотрения подобных препаратов, несмотря на которые продолжительность активного регулирования может составлять от 3 до 15 лет. Кроме того, важную роль при этом играет и взаимодействие разработчиков препаратов генной терапии с регуляторными органами в рамках научного консультирования (ЕС) и предрегистрационных встреч (США).

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР АААА-А18-118021590045-2).

ЛИТЕРАТУРА

- Ginn S.L., Amaya A.K., Alexander I.E., Edelstein M., Abedi M.R. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med* 2018; 20: e3015.
- Горяев А.А., Савкина М.В., Мефед К.М., Бондарев В.П., Меркулов В.А., Тарасов В.В. Редактирование генома и биомедицинские клеточные продукты: современное состояние, безопасность и эффективность. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2018. — Т. 18. — № 3. — С. 140–149. / Goryaev A.A., Savkina M.V., Mefed K.M., Bondarev V.P., Merkulov V.A., Tarasov V.V. Redaktirovanie genoma i biomeditsinskie kletochnye produkty: sovremennoe sostoyanie, bezopasnost' i effektivnost'. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2018; 18: 3: 140–149. [in Russian]
- Morinet F., Larghero J. *Ex vivo* gene therapy in France. *Curr Res Transl Med* 2016; 64: 3: 121.
- Yamamoto M., Tani K. Current status and recent advances of gene therapy in hematological diseases. *Int J Hematol* 2016; 104: 4–5.
- EMA/630043/2008; 25 January 2018. Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-evaluation-advanced-therapy-medicinal-product-accordance-article-8-regulation-ec/2007_en.pdf.
- European Medicines Agency Guidance for Applicants Seeking Access to PRIME Scheme (EMA/191104/2015). European Medicines Agency; 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/03/WC500202630.pdf
- Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research; 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM585414.pdf>.
- Strategy of SAKIGAKE. Leading the world in the practical application of innovative medical products and devices, 17 June, 2014. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf>.
- Han E., Shin W. Regulation of Cell Therapy Products in Korea. *ISBT Science Series* 2015; 10: S1: 129–133.
- EMA-H-19984/03 Rev. 77, Human Medicines Evaluation Division, 15 August 2018. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralized procedure. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf.
- Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on

- the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm.
- US FDA. Guidance for Industry. Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. US Department of Health and Human Services, Rockville, MD, USA, 1, 30 (1998). Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm081670.pdf>.
- CPMP/BWP/3088/99. Примечание к руководству по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям препаратов для переноса генов. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/note-guidance-quality-preclinical-clinical-aspects-gene-transfer-medicinal-products_en.pdf. / CPMP/BWP/3088/99. Primechanie k rukovodstvu po kachestvu, doklinicheskim i klinicheskim issledovaniyam preparatov dlya perenosa genov. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/note-guidance-quality-preclinical-clinical-aspects-gene-transfer-medicinal-products_en.pdf. [in Russian]
- SFDA. Guidance for application of clinical trials for human gene therapy. Beijing: 1999 May 1.
- Pharmaceutical administration and regulations in Japan. Available from: <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2017.pdf>.
- Joung J. Understanding the basis of framework and process in Asia for advanced therapies/ Update from Korea MFDS. Advanced Therapies Workshop, Centre of Regulatory Excellence, Duke-NUS Medical School, 17–19 July, 2017.
- Ghani A. Malaysia's frame work for regulating advanced therapy. Advanced Therapies Workshop, Centre of Regulatory Excellence, Duke-NUS Medical School, 17–19 July, 2017.
- Немцова Е.Р., Безбородова О.А., Якубовская Р.И., Каприн А.Д. Генно-терапевтические препараты в онкологии: современное состояние. Исследования и практика в медицине. — 2016. — Т. 3. — №4. — С. 33–43. / Nemtsova E.R., Bezborodova O.A., Yakubovskaya R.I., Kaprin A.D. Genno-terapevticheskie preparaty v onkologii: sovremennoe sostoyanie. *Issledovaniya i praktika v meditsine* 2016; 3: 4: 33–43. [in Russian]
- Zhang W.W., Li J., Li D., Li X. et al. The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. *human gene therapy*. © Mary Ann Liebert Inc DOI: 10.1089/hum.2017.218.
- Kaptein L.C.M., Li Y., Wagemaker G. Gene Therapy in China. From a Dutch perspective, 2010. Available from: <http://www.genetherynet.com/download/GeneTherapy-in-China-Dutch-Perspective.pdf>.
- Li J. L., Liu H. L., Zhang X. R., Xu J. P., Hu W. K., Liang M. et al. A phase I trial of intratumoral administration of recombinant oncolytic adenovirus overexpressing HSP70 in advanced solid tumor patients. *Gene Ther* 2009; 16: 3: 376–382.

22. Summary of product characteristics. Glybera. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/glybera-epar-product-information_en.pdf.
23. Summary Basis for Regulatory Action: IMLYGIC. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM473103.pdf>.
24. Summary of product characteristics. IMLYGIC. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002771/WC500201079.pdf.
25. Luxturna. Highlights of prescribing information. Available from: http://sparktx.com/LUXTURNA_US_Prescribing_Information.pdf.
26. Russell S., Bennett J., Wellman J.A. et al. Efficacy and safety of voretigene neparovector (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 10097: 849–860.
27. Summary Basis for Regulatory Action: LUXTURNA. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM592083.pdf>.
28. EMA/479502/2018. Summary of opinion. Luxturna. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004451/WC500255715.pdf.
29. Bennett J., Wellman J., Marshall K.A. et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: A follow-on phase 1 trial. *Lancet* 2016; 388: 10045: 661–672.
30. Weleber R.G., Pennesi M.E., Wilson D.J. et al. Results at 2 years after gene therapy for RPE65-deficient Leber congenital amaurosis and severe early-childhood-onset retinal dystrophy. *Ophthalmology* 2016; 123: 7: 1606–1620.
31. Children's Hospital Los Angeles: <https://www.chla.org/press-release/children-s-hospital-los-angeles-treats-first-patient-the-west-coast-using-gene-therapy>.
32. Деев Р.В. Генная терапия в России: три года опыта. *Химия и жизнь*. — 2013. — № 12. — С. 26–29. / Deev R.V. Gennaya terapiya v Rossii: tri goda opyta. *Khimiya i zhizn'* 2013; 12: 26–29. [in Russian]
33. Червяков Ю.В., Власенко О.Н. Эффективность генной терапии и стандартного консервативного лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. *Вестник хирургии*. — 2018. — Т. 177. — № 2. — С. 64–69. / Chervyakov YU.V., Vlasenko O.N. Effektivnost' gennoy terapii i standartnogo konservativnogo lecheniya khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey ateroskleroticheskogo geneza. *Vestnik khirurgii* 2018; 177: 2: 64–69. [in Russian]
34. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Плакса И.Л., Мжаванадзе Н.Д., Поздеев Д.В., Далгатов Г.Д., Исаев А.А. Отдалённые результаты применения при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2015. — Т. 8. — № 4. — С. 43–49. / Deev R.V., Kalinin R.E., Chervyakov Yu.V., Staroverov I.N., Plaksa I.L., Mzhavanadze N.D., Pozdeev D.V., Dalgatov G.D., Isaev A.A. Otdalennyye rezul'taty primeneniya pri khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey vsledstvie obliteriruyushchego ateroskleroza. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2015; 8: 4: 43–49. [in Russian]
35. Deev R., Plaksa I., Bozo I., Isaev A. Results of an international postmarketing surveillance study of pl-vegfl65 safety and efficacy in 210 patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 235–242.
36. Summary of product characteristics. Strimvelis. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/strimvelis-epar-product-information_en.pdf.
37. Summary basis for regulatory action. KYMRIAH. Food and Drug Administration, 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606836.pdf>.
38. Assessment report. Kymriah (EMA/462626/2018). European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf.
39. Summary basis for regulatory action. YESCARTA. Food and Drug Administration, 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM584335.pdf>.
40. Assessment report. Yescarta (EMA/CHMP/396710/2018). European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf.
41. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. — EMA/CAT/600280/2010.
42. Summary of product characteristics. Zalmoxis. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zalmoxis-epar-product-information_en.pdf.
43. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products / Draft Guidance for Industry, July 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM610797.pdf>.
44. Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up / Draft Guidance for Industry. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM610800.pdf>.
45. Human Gene Therapy for Rare Diseases / Draft Guidance for Industry. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM610802.pdf>.
46. The Alliance for Regenerative Medicine, Q3 2018 Data Report, Highlighting Sector Trends and Metrics. Available from: http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2018/10/ARM_Q3_2018_Web-1.pdf.
47. Summary Basis for Regulatory Action: Kymriah. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM577221.pdf>.
48. Summary Basis for Regulatory Action: Yescarta. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM584335.pdf#46>.
49. CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Approvals. Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ucm587023.htm>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мельникова Е. В. — к. б. н., главный эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ИЦЭКЛС ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Меркулова О. В. — к. м. н., ведущий эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ИЦЭКЛС ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Чапленко А. А. — эксперт 2 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ИЦЭКЛС ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Рачинская О. А. — к. б. н., эксперт 1 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ИЦЭКЛС ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Меркулов В. А. — д. м. н., проф., заместитель генерального директора ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва

Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ
МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ

Способствует:

- купированию церебральной ишемии у новорожденных¹
- восстановлению неврологических функций после комы²
- улучшению показателей респираторной поддержки³
- оптимальному сочетанию с большинством препаратов⁴



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Цитофлавин®
2. А.П. Скоромец с соавторами //Журнал Неврологии и психиатрии, 4 (2), 2016
3. С.О. Рогаткин с соавторами// Журнал Неврологии и психиатрии, 1, 2011
4. В.И. Струнов с соавторами//Журнал Неврологии и психиатрии, 10, 2015

Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат инициальной терапии
при поражениях печени
различного генеза

- Воздействует на основные механизмы развития повреждения печени:
 - митохондриальную дисфункцию
 - повреждение клеточных мембран
 - оксидативный стресс
- активирует клеточное дыхание, повышает энергообеспечение
- стимулирует синтез нуклеотидов и обменные процессы в клетках
- способствует увеличению текучести мембран гепатоцитов, восполняет запасы глутатиона



включен в перечень*
ЖНВЛП

ПРОИЗВЕДЕНО
ПО GMP

РЕМАКСОЛ. Рег. № ФСР-009343/09 от 21.08.2017



Инфузионный гепатотропный препарат

* Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р

www.polysan.ru