

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 64



3-4'2019

Научно-практический журнал

astellas

**№1 в назначениях
антибиотиков**

ФЛЕМОКСИН СОЛЮБАТ® Регистрационное наименование: ЛС-001852. Торговое наименование: Флемоксин Солобат®*. Международное непатентованное наименование: ацилсульбаклам. Лекарственная форма: таблетки для диспергирования.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, в том числе:

- острые и хронические бронхиты, острый средний отит, острый синусит, острый тонзиллит и фарингит;
- острого бактериального воспаления нижних дыхательных путей, включая пневмонию;
- инфекции верхних дыхательных путей у беременных; острых пиелонефритов, цистита и параназальной антралита;
- дентальный абсцесс с воспалением подожной клетчатки, инфекцию протезированных суставов;
- болезни Лайма; профилактика бактериальной эндокардита при хирургических процедурах в ротовой полости и верхних дыхательных путях.

В комбинации с другими препаратами согласно схеме эрадикации применяют для лечения заболеваний пищеварительного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. При выборе антибиотика следует принимать во внимание официальные клинические руководства по антибактериальной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к амоксицилину, другим пенициллинам или к любому другому компоненту препарата. Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа в анамнезе (например анафилактика); на другой бета-лактамыый антибиотик (например цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Аллергические реакции (в т.ч. бронхиальная астма, полиппоз), повышенная чувствительность к ацилсульбаклатной кислоте в анамнезе, заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно колит, связанный с применением антибиотиков), почечная недостаточность, инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, беременность, период грудного вскармливания, неродственность, пожилой возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Флемоксин Солобат® применяют внутрь независимо от приема пищи.

Недостаточно предпринятое применение таблеток следует развести в воде (не менее чем в 50 мл) и тщательно перемешать. Полученную смесь, имеющую легкий фруктовый вкус, необходимо принять сразу после приготовления Дозы. При выборе дозы препарата Флемоксин Солобат® для лечения определенных инфекций следует учитывать следующие факторы: предполагаемые патогены и их вероятная чувствительность к антибактериальным препаратам; тяжесть и локализация инфекции; возбудитель, массу тела и функцию почек пациента, как описано ниже. Продолжительность лечения зависит от типа инфекции и клинического ответа пациента и должна быть как можно более короткой. Некоторые инфекции подлежат более длительному лечению.

Показания к применению*	Дозы*
Острый бактериальный сепсис	250–500 мг каждые 8 часов или 750 мг — 1 г каждые 12 часов
Бессимптомный бактериуриоз во время беременности	500 мг — 1 г каждые 8 часов
Острый пиелонефрит	При тяжелых инфекциях 750 мг — 1 г каждые 8 часов
Острый цистит с воспалением подпочечной железы	Для лечения острого цистита возможны приемы по 3 г два раза в сутки
Острый уретрит	500 мг — 1 г каждые 8 часов
Острый средний отит	500 мг с каждые 8 часов или 750 мг — 1 г каждые 12 часов
Острый синусит	При тяжелых инфекциях 750 мг — 1 г каждые 8 часов в течение 10 дней
Острое воспаление бронхов	500 мг — 1 г каждые 8 часов
Воспалительная пневмония	500 мг — 1 г каждые 8 часов
Пневмония	500 мг — 1 г каждые 8 часов
Инфекция респираторных путей	500 мг — 1 г каждые 8 часов
Профилактика бактериального эндокардита при хирургических процедурах в ротовой полости и в верхних дыхательных путях	2 г перорально, однократно за 30–60 минут до хирургической процедуры (в ротовой полости и верхних дыхательных путях)
Эндокринные заболевания	750 мг — 1 г два раза в сутки в комбинации с ингибитором протонной помпы (например омепразол) и другими антибиотиками (например кларитромицин, меропенем) в течение 7 дней
Бактерии Helicobacter	Например, схема: 500 мг — 1 г каждые 8 часов, максимальная суточная доза 4 г, разделение на несколько приемов, в течение 14 дней (или 10–20 дней)
Показания специализированные	Поздняя стадия (системная инфекция): 500 мг — 2 г каждые 8 часов, максимальная суточная доза 6 г, разделение на несколько приемов, в течение 10–30 дней

Дети с массой тела <40 кг:

Показания к применению*	Доза*
Острый бактериальный синусит	
Острый средний отит	
Воспалительная пневмония	20–90 мг/кг/сутки, разделенная на 2–3 приема**
Острый мастит	
Острый плевнорфрит	
Длительный абсцесс с вовлечением подкожной клетчатки	
Острый септосептический тонзиллит и фарингит	40–90 мг/кг/сутки, разделенная на 2–3 приема**
Острый септосептический тонзиллит и фарингит (гной и паратонзиллярный абсцесс)	100 мг/кг/сутки, разделенная на 3 приема
Профилактика бактериального эндокардита при хирургических процедурах в ротовой полости и венозных доступных путях	50 мг/кг перорально, однократная доза
Острый сепсис	30–60 мг/кг до хирургического вмешательства в ротовой полости и венозных доступных путях
Острый сепсис	15–50 мг/кг/сутки, разделенная на 3 приема, в течение 10–21 дней
Повышенная свертываемость (системная инфекция), 100 мг/кг/сутки, разделенная на 3 приема, в течение 10–21 дней	

* Следует принимать во внимание фармакокинетические данные для каждого из показаний.

** В течение 4 часов после инъекции ампициллина в венозный диализол до следует рассмотреть возможность применения два раза в сутки.

Режим дозирования у отдельных категорий пациентов. Пациенты пожилого возраста. Корректировка дозы не требуется. Пациенты с почечной недостаточностью

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)	Взрослые и дети > 40 кг	Дети < 40кг*
Более 30	Необходимость в корректровке отсутствует	Необходимость в корректровке отсутствует
10–30	Максимум 500 мг два раза в сутки	15 мг/кг два раза в сутки (максимум 500 мг два раза в сутки)
Менее 10	Максимум 500 мг в сутки	15 мг/кг один раз в сутки (максимум 500 мг в сутки)

* При наличии списка предпочтительных доз для педиатрического лечения.

Пациенты, получающие гемодиализ. Ампициллин может быть выведен из крови в процессе гемодиализа.

Пациенты, получающие гемодиализ. Амоксициллин может быть выведен из крови в процессе гемодиализа.

		гемодиализ
Взрослые и дети	15 мг/кг/сутки однократно	
≥ 40 кг	Перед гемодиализом необходимо введение одной дополнительной дозы из расчета 15 мг/кг. Для восстановления уровня циркуляции лекарственного средства после гемодиализа необходимо ввести дополнительную дозу из расчета 15 мг/кг.	
Пациенты, получающие перитонеальный диализ. Максимальная доза амоксицилина — 500 мг в сутки. Пациенты с нарушениями функции печени. Следует проявлять осторожность и регулярно контролировать функцию печени. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее распространенными побочными эффектами являются диарея, тошнота и кожная сыпь. Частота побочных эффектов определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/100, часто (≥ 1/100, < 1/10), нередко (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/10000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (не может быть оценено на основании имеющихся данных).		
Инфекционные и паразитарные заболевания		
очень редко	инфекции кожи и слизистых оболочек	
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы		
очень редко	обратимая лейкопения (включая тяжелую нейтропению или агранулоцитоз), обратимая тромбоцитопения, гемолитическая анемия, обратимые нарушения свертываемости крови	

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

The image displays four boxes of Flemoxin Solutab, which is amoxicillin in a dispersible tablet form. Each box is white with a blue and green design. The Astellas logo is at the top. The text on each box indicates the number of tablets (20) and the strength (125 mg, 250 mg, 500 mg, or 1000 mg). A barcode is visible on the side of each box. The bottom of each box has a colored band: green for 125 mg, yellow for 250 mg, green for 500 mg, and blue for 1000 mg.

Под основными респираторными инфекциями понимаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*; ** при не тяжелых острых респираторных инфекциях у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний и факторов риска наличия устойчивых к ампициллину возбудителей; а. Антибиотики в лекарственной форме (таблетки диспергируемые) могут способствовать созданию в крови концентрации активного вещества, сопоставимых с инъекционными лекарственными формами и, как следствие, демонстрировать «инъекционную эффективность», т.е. эффективность, сопоставимую с таковой парентеральных лекарственных форм; в. препараты при лечении тяжелых инфекций; в. Согласно данным ООО «Иско Комикс» по заказу АО «Астелас Фарма» на основании исследования PrindetIM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного осенью 2017 года, препараты компании Астелас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупных городах России; с. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕАС-III по оценке антибиотикорезистентности основных возбудителей респираторных инфекций: *S. pneumoniae* (n=715), *H. influenzae* (n=433), *S. pyogenes* (n=410) в России за период 2006-2009 гг. Возбудители были выделены в различных городах (Центральной, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского, Сибири и Дальнего-восточного федеральных округов России. Чувствительность к антибиотикам препаратам определялась методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями Института клинических лабораторных стандартов (CLSI). Чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к ампициллину составила 99,6% и 97,2% соответственно, чувствительность *S. pyogenes* к пенициллину составила 100%. 1. Юваев С.В., Догань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Сравнение полипептидного ядра, ПМ6, 2014 г. с 4-5,2. Козлов Р.С. и соавт. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Исследование ПЕАС, 2010, том 72, №4, с. 329-347); 2. Азюкова О.В., Козлов Р.С., Кречкович А.М., Иванкин Н.Н. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999-2009 гг. (Исследование ПЕАС, 2012, том 74, №4, с. 309-321); 4. Сивая О.В., Козлов Р.С. и соавт. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕАС-III, 2010, том 76, №1, с. 57-69; 5. Звярян С.К. и соавт. «Препараты ампициллины: как сделать правильный выбор?», Лечащий Врач, Апрель 2015 г. с. 87-90; 6. Стратегия и тактика рационального применения антибиотиков средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Юваева, С.В. Сидорова, Н.В. Рафаэлова, Т.В. Спичак. М.: Прецедент Пр. 2016. – 144 с.

Нарушения со стороны иммунной системы	
очень редко	тяжелые аллергические реакции, такие как ангионевротический отек, анафилактический шок, анафилактическая реакция
неизвестно	реакция Жирны-Григорьева, острый коронарный синдром, (связанный с гиперчувствительностью (синдром Кукса))
Нарушения со стороны нервной системы	
очень редко	гиперемия, головокружение, судороги
неизвестно	астенический менингит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
данные клинических исследований	
*часто	диарея и тошнота
редко	рвота
Пострегистрационные данные	
очень редко	колит, связанный с приемом антибиотиков (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), черный «волосистый» язык, поверхностное обесцвечивание зубов**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
очень редко	гепатит, холестатическая желтуха, умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в плазме крови
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
данные клинических исследований	
*часто	кожная сыпь
редко	крапивница, зуд
Пострегистрационные данные	
очень редко	кожные реакции, такие как многоформная экзема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный и эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	
очень редко	интратрастечный нефрит, кристаллурия
* частота указанных побочных реакций была получена на основании клинических исследований, которые в общей сложности охватили около 6000 взрослых и детей, принимавших ассоциацию. ** частота указанных побочных реакций была получена на основании постмаркетинговых исследований, основанных на сообщениях о побочных реакциях, полученных в ходе постмаркетингового наблюдения.	

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Пробенецид. Одновременное применение амоксициллина и пробенецида не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Проблемы. Одновременное применение амоксицилина и гл-осебедона не рекомендуется. Проблемы. Следует избегать сексуальной активности в первые 3-5 дней. Осторожно. Одновременное применение пробенецида может привести к повышению концентрации амоксицилина в крови. Аллопуринол. Одновременное применение аллопуринола во время лечения амоксициллином повышает вероятность развития аллергических кожных реакций. Тетрациклины. Тетрациклины и другие бактериостатические антибиотики могут оказывать влияние на бактерицидное действие амоксицилина. Пероральные антациды. Пероральные антациды и антибиотики на основе пенициллина на практике часто применяются совместно, при этом сообщения о взаимодействии отсутствуют. Однако в литературе описан случай повышения микробного нормализованного отношения у пациентов, получающих пероральную ацидоукорекцию или антациды на фоне назального курса амоксицилина. При применении амоксицилина одновременно с препаратами необходимо тщательно контролировать протекание болезни или межкурсовое нормализованное отношение в назначенные и после прекращения лечения амоксициллином. Кроме того, могут потребоваться коррективы дозы пероральных антацидов. Метотрексат. Антибиотики пенициллинового ряда могут снижать экскрецию метотрексата, что может сопровождаться усилением токсичности. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Реакция гиперчувствительности. Перед началом лечения амоксициллином следует обратить внимание на наличие реакции гиперчувствительности на пенициллин, цефалоспорины или другие бета-лактамные антибиотики в анамнезе (см. раздел «Противопоказания» и «Побочное действие»). Тяжелые и иногда заканчивающиеся летальным исходом реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и тяжелые кожные реакции) отмечались у пациентов, получающих терапию пенициллинами. Развитие данных реакций более вероятно у людей с гиперчувствительностью к пенициллинам в анамнезе и у лиц с астмой. При возникновении аллергической реакции следует прекратить лечение амоксициллином и назначить соответствующее альтернативное лечение. Острый коронарный синдром. Связанный с гиперчувствительностью (синдром Кукена). В редких случаях при лечении амоксициллином сообщалось о реакциях гиперчувствительности (острый коронарный синдром, связанный с гиперчувствительностью). При возникновении данной реакции следует отменить амоксициллин и назначить соответствующее лечение. Нечувствительные микроорганизмы. При некоторых типах инфекций перед назначением амоксицилина необходимо предварительно установить возбудителя и его чувствительность к препарату, либо удостовериться, что с высокой вероятностью возбудитель поддается лечению амоксициллином. В частности, это относится к пациентам с инфекциями мочевых путей и тяжелыми инфекциями уха, носа и горла. Судороги. Судороги могут возникать у пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов, получающих высокие дозы препарата, а также у пациентов с судорожными факторами. Наличие судорог в анамнезе, лечение эпилепсии или менингита и др. (см. раздел «Побочное действие»). Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью дозу следует скорректировать в соответствии со степенью почечной недостаточности (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кожные реакции. Возникновение генерализованной эритемы с лихорадкой, сопровождающейся пустулами, на начальном этапе лечения может являться симптомом ОЭП (см. раздел «Побочное действие»). В этом случае прием амоксицилина необходимо прекратить, а последующее его применение будет противопоказано при любой ситуации. Следует избегать применения амоксицилина пациентам, у которых есть подозрение на инфекционный мононуклеоз, поскольку возможно появление кореподобной сыпи (экзантемы), связанной с применением амоксицилина при данной патологии. Реакция Ритца-Герксгеймера. Реакция Ритца-Герксгеймера наблюдалась после применения амоксицилина у пациентов с болезнью Лайма. Заболевание связано с бактериальным действием амоксицилина на возбудителя болезни Лайма, спирохету *Borrelia burgdorferi*. Пациентам следует объяснить, что данная реакция является частью лечебного эффекта от лечения болезни Лайма антибиотиками, и обычно она проходит самостоятельно. Прочие меры для улучшения чувствительных микроорганизмов.

Длительное использование препарата иногда может привести к чрезмерному росту чувствительных к амиксикампилилу микроорганизмов (суперинфекция). При применении практически всех антибактериальных препаратов возможно развитие колита, связанного с приемом антибиотиков. Его степень может быть от легкой до тяжелой (представлять угрозу для жизни). Поэтому важно учитывать возможность наличия данного диагноза у пациентов в случае развития диареи во время или после применения антибиотиков. В случае развития диареи пациент следует немедленно прекратить прием амиксикампилила, обратиться к врачу и начать соответствующее лечение. Лекарственные препараты, антибиотические кристаллы, противокислотные в данной ситуации. Длительное лечение. При длительной терапии необходимо периодически проводить контроль состояния функций органов кровообращения, почек и печени. Сообщалось о повышении активности «связанных» ферментов и изменении числа форменных элементов крови. Антикоагулянты. У пациентов, получающих амиксикампилил, сообщалось о снижении уровня свертываемости крови. Поэтому при приеме амиксикампилила с антикоагулянтами следует проводить тщательный контроль свертываемости крови. Пациенты, принимающие препарат, должны избегать приема других пероральных антикоагулянтов, содержащих варфарин, до тех пор, пока уровень свертываемости крови (с разделом «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). Кристаллурия. У пациентов со сниженным диурезом отмечено редко образование кристаллурия, преимущественно при парентеральной терапии. При применении высоких доз амиксикампилила рекомендуется поддерживать адекватное потребление жидкости и диурез для уменьшения вероятности развития кристаллурии, связанной с применением амиксикампилила. У пациентов с катетеризованным мочевым пузырем необходимо регулярно проверять проходимость катетера. Влияние на диагностические исследования. Увеличение уровня амиксикампилила в сыворотке крови и мочи может оказать влияние на некоторые лабораторные исследования. Из-за высоких концентраций амиксикампилила в моче химические методы часто дают ложноположительные результаты. При определении глюкозы в моче во время лечения амиксикампилилом рекомендуется использовать ферментативные глюкозооксидазные тесты. Применение амиксикампилила может влиять на результаты количественного определения эстрадиола в моче у беременных женщин. С полной версией инструкции по применению можно ознакомиться на сайте: <http://orls.rsmnizdrav.ru>



Информация для специалистов здравоохранения
для размещения в специализированных изданиях

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 А. Б. Смирнова
Корректор: А. Н. Лобусева
Сайт: www.antibiotics-chemotherapy.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

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

3—4'2019

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. Кочеровцев 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.	Зуева Л. П.
Бибикова М. В.	Клясова Г. А.
Васильев А. Н.	Ленёва И. А.
Волжанин В. М.	Митрохин С. Д.
Дмитриева Н. В.	Сычев Д. А.
Долгова Г. В.	Теу В. В.
Захарова Ю. А.	Ших Е. В.

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

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

Оригинальные статьи

Original Papers

Синёва О. Н., Иванкова Т. Д., Терехова Л. П.
Низкотемпературное хранение актиномицетов —
представителей рода *Streptomyces*

3 Sinyova O. N., Ivankova T. D., Terekhova L. P.
Low Temperature Storage of Actinomycetes —
Members of the Genus *Streptomyces*

В помощь практикующему врачу

Guidelines for Practitioners

Веревищников В. К., Шемякина Е. К.,
Сабитов А. У., Хаманова Ю. Б.
Возможности этиотропной терапии при гриппе
и ОРВИ с учётом срока госпитализации больных
в стационар и риска развития вторичных осложнений
Мазина Н. К., Мазин П. В., Хафизьянова Р. Х.
Клиническая эффективность Циклоферона
в составе комплексной терапии туберкулёза.
Систематический обзор и результаты метаанализа
Питулина Ю. Г., Филь Г. В.,
Корниенко С. В., Плохотнюк Н. В.
Применение гепатопротектора «Ремаксол»
в терапии больных туберкулёзом в сочетании
ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С
Кисина В. И., Романова И. В.,
Жукова О. В., С. В. Яковлев С. В.
Сравнительный анализ современных подходов к лечению
M.genitalium-инфекции в клинической практике
Рачина С. А., Захаренков И. А.,
Яцышина С. Б., Бобылев А. А., Хрулева Ю. В.
Антибактериальная терапия тяжёлой внебольничной
пневмонии у взрослых — нужны ли новые препараты?
Яковлев С. В.
Новая концепция рационального применения
антибиотиков в амбулаторной практике

9 Verevshchikov V. K., Shemyakina E. K.,
Sabitov A. U., Khamanova Yu. B.
The Possibilities of Etiotropic Therapy for Influenza
and ARVI, Taking into Account the Period of Hospitalization
and the Risk of Developing Secondary Complications
14 Masina N. K., Masin P. V., Khafizyanova R. Kh.
Clinical Efficacy of Cycloferon in The Complex Therapy
of Tuberculosis: Systematic Review
and Meta-Analysis Results
24 Pritulina Yu. G., Fil G. V.,
Kornienko S. V., Plokhotnyuk N. V.
Application of Hepatoprotector Remaxol
in the Treatment of Patients Co-Infected with Tuberculosis,
HIV, and Chronic Hepatitis C
30 Kisina V. I., Romanova I. V.,
Zhukova O. V., Yakovlev S. V.
Comparative Analysis of Modern Approaches
to the Treatment of *M.Genitalium* Infection in Clinical Practice
37 Rachina S. A., Zakharenkov I. A.,
Yatsyshina S. B., Bobylev A. A., Khruleva Yu. V.
Antibacterial Therapy of Severe Community-Acquired
Pneumonia in Adults — Is There a Need for New Drugs?
47 Yakovlev S. V.
New Concept of Rational Use of Antibiotics
in Outpatient Practice

Обзоры

Reviews

Беседнова Н. Н., Крыжановский С. П.,
Звягинцева Т. Н., Персиянова Е. В., Корнеева И. А.
Полисахариды морских водорослей в коррекции
нарушений, связанных с метаболическим синдромом
Яковлев С. В., Суворова М. П.
Цефотаксим/сульбактам: важное пополнение в арсенале
ингибиторозащищённых бета-лактамов антибиотиков
Зырянов С. К., Байбулатова Е. А.
Использование новых лекарственных форм антибиотиков
как путь повышения эффективности
и безопасности антибактериальной терапии
Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В.
Роль прокальцитонинового теста в диагностике
бактериальных инфекций
при ревматических заболеваниях

58 Besednova N. N., Kryzhanovskiy S. P., Zvyagintseva T. N.,
Persiyanova Ye. V., Korneeva I. A.
Polysaccharides of Marine Algae in the Correction
of Disorders Associated with Metabolic Syndrome
70 Yakovlev S. V., Suvorova M. P.
Cefotaxime/Sulbactam: an Important Addition
to the Arsenal of Inhibitor-Protected Beta-Lactam Antibiotics
81 Zyryanov S. K., Baybulatova E. A.
The Use of New Dosage Forms of Antibiotics
as a Way to Improve the Effectiveness
and Safety of Antibiotic Therapy
91 Belov B. S., Tarasova G. M., Muravyova N. V.
The Role of Procalcitonin Test
in the Diagnosis of Bacterial Infections
in Rheumatic Diseases

* 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.

Низкотемпературное хранение актиномицетов — представителей рода *Streptomyces*

*О. Н. СИНЁВА, Т. Д. ИВАНКОВА, Л. П. ТЕРЕХОВА

НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва

Low Temperature Storage of Actinomycetes — Members of the Genus *Streptomyces*

*O. N. SINOVA, T. D. IVANKOVA, L. P. TEREKHOVA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

Проведены исследования в области долгосрочного хранения актиномицетов — представителей рода *Streptomyces* в условиях низких температур (-70°C). Установлено сохранение высокого уровня жизнеспособности исследуемых культур актиномицетов в течение 3 лет, отмечена стабильность морфологических характеристик данных культур и сохранение антибиотической активности в отношении тест-микроорганизмов в течение всего периода хранения. Споры стрептомицетов сохраняют высокий уровень жизнеспособности как с использованием 10% раствора глицерина в качестве криопротектора, так и без него. Показана эффективность консервирования спор актиномицетов рода *Streptomyces* методом низкотемпературного замораживания.

Ключевые слова: долгосрочное хранение, жизнеспособность, актиномицеты, *Streptomyces*, антибиотическая активность.

Studies have been carried out in the field of long-term storage of actinomycetes, representatives of the genus *Streptomyces*, at low temperatures (-70°C). It has been established that a high level of viability of the studied cultures of actinomycetes is maintained for 3 years, the stability of the morphological characteristics of these cultures and the preservation of antibiotic activity against test microorganisms during the entire storage period are noted. Spores of streptomycetes retain a high level of viability, both with and without 10% glycerol solution as a cryoprotector. The effectiveness of spore preservation of genus *Streptomyces* actinomycetes by the method of low-temperature freezing is shown.

Keywords: long-term storage, viability, actinomycetes, *Streptomyces*, antibiotic activity.

Введение

Актиномицеты — продуценты разнообразных по химическому строению биологически активных соединений, обладающих антибактериальным, противогрибковым и противоопухолевым действием. Большинство антибиотиков выделено из актиномицетов широко распространённого рода *Streptomyces*. Стрептомицеты — грамположительные бактерии, характеризующиеся наличием субстратного и воздушного мицелия и способностью формировать цепочки спор [1–4].

Несмотря на достижения в области открытия новых антибиотиков, а также развитие методов их производства, инфекционные заболевания по-прежнему остаются второй ведущей причиной смерти во всем мире, а бактериальные инфекции ежегодно приводят примерно к 17 млн случаев смерти, затрагивая главным образом детей и пожилых людей. Самолечение и чрезмерное использование антибиотиков является ещё одним

важным фактором, который способствует развитию устойчивости, сокращая срок службы антибиотика, тем самым вызывая постоянную потребность в исследованиях и разработке новых антибиотиков [5–8].

Поиск новых антибиотиков включает в себя такие этапы, как поиск продуцентов, изучение химического строения вторичных метаболитов и их антибиотической активности в отношении тест-микроорганизмов. На всех этапах изучения очень важно сохранить жизнеспособность культур и их способность к синтезу антибиотиков. Известно, что в процессе хранения может наблюдаться дифференциация колоний, что в свою очередь может привести к сохранению колоний, не обладающих нужными свойствами.

В настоящее время в большинстве коллекций микроорганизмов используют методы длительного хранения, такие как лиофилизация, криоконсервация и низкотемпературное замораживание. Выбор способа хранения конкретного объекта основывается на сохранении микроорганизмами жизнеспособности, морфологических признаков, физиологических характеристик, биохимической и генетической стабильности. Нужно

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1. НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе

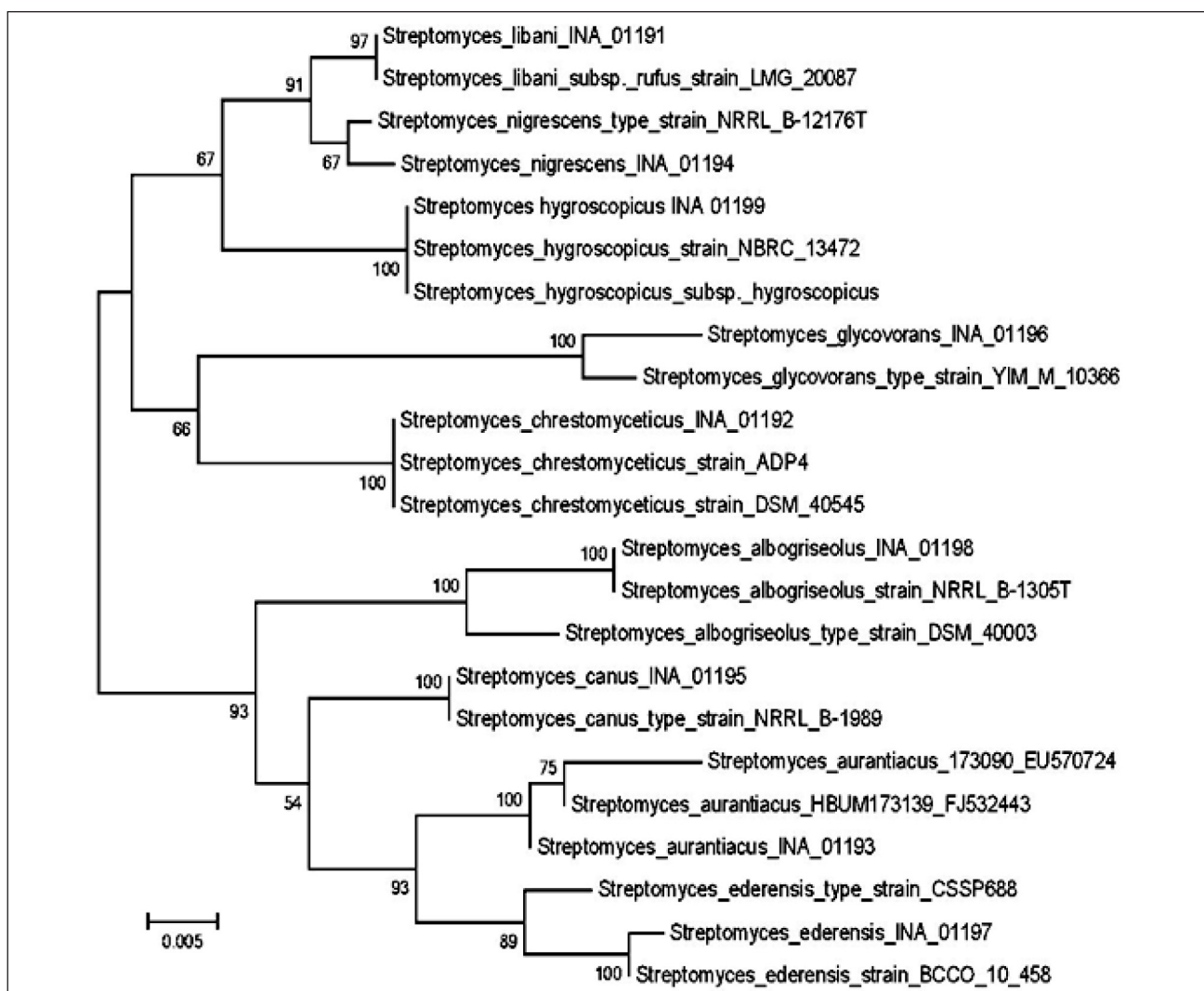


Рис. 1. Филогенетическое дерево актиномицетов рода *Streptomyces*, основанное на сиквенс-анализе нуклеотидных последовательностей 16S рРНК. Дендрограмма построена с помощью алгоритма «ближайшего соседа» (neighbor-joining). Масштаб соответствует 5 нуклеотидным заменам на каждые 1000 нуклеотидов.

также учитывать максимально возможное время хранения культуры и надёжность данного метода. Состав среды, температура, условия аэрации и другие факторы оказывают существенное влияние на устойчивость микроорганизмов к стрессам, возникающим при длительном хранении. Для повышения устойчивости микроорганизмов к воздействию низких температур применяются защитные вещества — криопротекторы [9—17].

Жизнеспособность микроорганизмов во время замораживания и хранения также зависит от вида и штамма микроорганизма, размера клеток и их формы, состава клеточной стенки. Известно, что микроорганизмы, способные к формированию спор, хорошо переносят замораживание без применения криопротекторов, но в большинстве случаев добавление криопротекторов существенно увеличивает выживаемость микроорганизмов [13, 18, 19].

Низкотемпературная консервация по сравнению с другими методами хранения (лиофилизация

и криоконсервация) микроорганизмов более универсальна в связи с наличием и доступностью низкотемпературных холодильников, способных надёжно поддерживать низкие температуры в течение длительного времени. Кроме того, данный метод менее трудоёмкий и безопасный по сравнению с криоконсервацией в жидком азоте [10].

Материал и методы

Объектами исследования явились 9 культур актиномицетов рода *Streptomyces*, выделенные из почвы. Антибиотическую активность изучаемых актинобактерий в отношении ряда тест-организмов определяли методом штриха [20].

Штаммы актинобактерий выращивали в пробирках при температуре 28°C до стадии спороношения на овсяной агаризованной среде: овсяная мука — 20,0 г, вода — 1000 мл, агар — 20,0 г; pH 7,2—7,4 [21]. Для отделения спор от мицелия производили их смыв стерильной дистиллированной водой со скошенной агаризованной среды. Полученные суспензии фильтровали через стерильный бумажный фильтр «зелёная лента» ГОСТ 12026-76 ООО «МЕЛИОР» (Россия). Споровые суспензии были использованы в следу-

Таблица 1. Антибиотическая активность актиномицетов *Streptomyces libani* INA 01191, *Streptomyces aurantiacus* INA 01193, *Streptomyces chrestomyceticus* INA 01192, *Streptomyces nigrescens* INA 01194 в отношении тест-организмов

Тест-организм	Антибиотическая активность (зона подавления роста, мм)			
	<i>S.libani</i> INA 01191	<i>S.aurantiacus</i> INA 01193	<i>S.chrestomyceticus</i> INA 01192	<i>S.nigrescens</i> INA 01194
<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00985 (209P)	5	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00761 (MRSA)	—	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00762 (209P/УФ-2)	—	—	—	—
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	8	18	35	10
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6533	—	—	—	—
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	—	—	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	—	—	—	—
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ИНА 01042	—	20	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 2: «—» отсутствие зоны подавления тест-организма.

Таблица 2. Антибиотическая активность актиномицетов *Streptomyces canus* INA 01195, *Streptomyces glycovorans* INA 01196, *Streptomyces ederensis* INA 01197, *Streptomyces albogriseolus* INA 01198, *Streptomyces hygroscopicus* INA 01199 в отношении тест-организмов

Тест-организм	Антибиотическая активность (зона подавления роста, мм)				
	<i>S.canus</i> INA 01195	<i>S.glycovorans</i> INA 01196	<i>S.ederensis</i> INA 01197	<i>S.albogriseolus</i> INA 01198	<i>S.hygroscopicus</i> INA 01199
<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00985 (209P)	5	20	5	3	20
<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00761 (MRSA)	—	10	11	3	20
<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00762 (209P/УФ-2)	—	3	12	14	20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	12	15	8	—	> 25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6533	—	5	8	15	5
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	—	—	8	—	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	—	—	3	—	—
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ИНА 01042	—	—	—	10	10

ющих концентрациях — 10–10⁸ КОЕ/мл. В качестве криопротектора применяли глицерин («Реахим», РФ) в концентрации 10%. Для заморозки споровых суспензий использовали криопробирки («Greiner bio-one», Германия). Замораживание и хранение образцов проводилось в низкотемпературном морозильнике Revco («Thermo Scientific», США) при –70°C. Процесс восстановления замороженных клеточек осуществляли путём оттаивания при комнатной температуре. Высев культур производили на агаризованную среду 2 Гаузе (модификация): триптон — 3,0 г, пептон — 5,0 г, глюкоза — 10,0 г, NaCl — 5,0 г, агар — 20,0 г, вода 1000 мл; pH 7,2–7,4 [21]. Процент выживших КОЕ актинобактерий рассчитывали относительно числа КОЕ до криоконсервации. Высев проб проводили каждый месяц в течение 1,5 лет, далее каждые 6 мес. до 3 лет хранения.

Антибиотическую активность определяли методом штриха до заморозки и в течение всего периода хранения. В качестве тест-организмов для определения антибиотической активности использовали следующие культуры: *Staphylococcus aureus* ИНА 00985 (FDA 209P), *Staphylococcus aureus* ИНА 00761 (MRSA), *Staphylococcus aureus* ИНА 00762 (209P/УФ-2), *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Saccharomyces cerevisiae* ИНА 01042.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждения

В течение трёх лет проводилось изучение выживаемости культур стрептомицетов, свежевыделенных из образцов дерново-подзолистой почвы г. Москвы и чернозёма Оренбургской области. Выделенные культуры были отнесены на основании морфологических, фенотипических и гено-

систематических признаков к следующим видам: *Streptomyces libani* INA 01191, *Streptomyces chrestomyceticus* INA 01192, *Streptomyces aurantiacus* INA 01193, *Streptomyces nigrescens* INA 01194, *Streptomyces canus* INA 01195, *Streptomyces glycovorans* INA 01196, *Streptomyces ederensis* INA 01197, *Streptomyces albogriseolus* INA 01198, *Streptomyces hygroscopicus* INA 01199 (рис 1).

Все культуры обладали антибиотической активностью в отношении тест-микроорганизмов (табл. 1, 2). В течение 3 лет проводилась оценка выживаемости культур стрептомицетов и сохранения ими антибиотической активности при хранении в условиях низких температур (–70°C).

Одной из задач наших исследований было оценить действие криопротектора — 10% раствора глицерина на выживаемость стрептомицетов и сохранение ими антибиотической активности.

Как известно, применение криопротекторов снижает воздействие повреждающих факторов, что существенно увеличивает выживаемость бактерий при замораживании, хранении и оттаивании. Общими свойствами криопротекторов является наличие в их структуре полярных молекул, способных взаимодействовать как с молекулами H₂O, металлами и солями, так и с компонентами мембран и биополимерами. Важным свойством криопротекторов является также их способность влиять на процессы кристаллизации, способствуя формированию мелкокри-

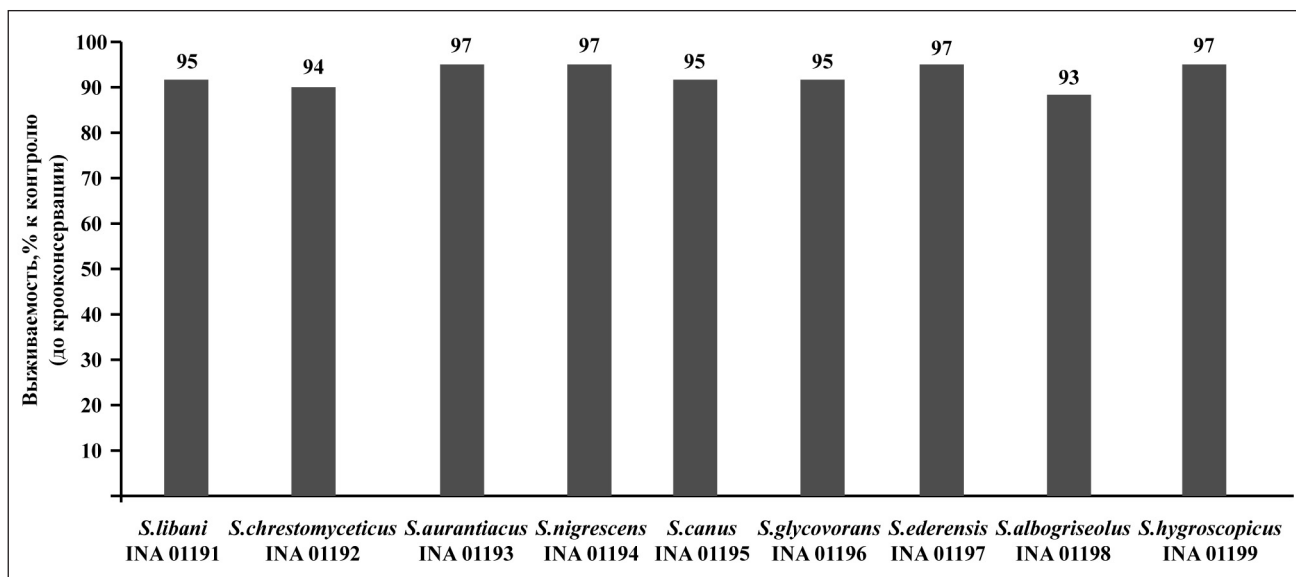


Рис. 2. Выживаемость споровых суспензий культур стрептомицетов после 3 лет хранения при температуре -70°C без использования криопротектора.

таллического льда, который не обладает сильными полями напряжения. Изменение структуры льда под влиянием криопротекторов снижает степень механического воздействия на цитоплазматические структуры и мембраны [9, 18, 22]. В тоже время, изучение механизмов устойчивости к низким температурам у психрофильных и мезофильных микроорганизмов, часть жизненного цикла которых может проходить в условиях низких температур, показало, что защитные функции у этих микроорганизмов выполняют белки, полисахариды, меланиноподобные вещества и др. [23–27].

В результате проведенных исследований установлено, что споры стрептомицетов, суспендированные в дистиллированной воде в концентрации 10^7 – 10^8 КОЕ/мл, хорошо переносят процесс низкотемпературного замораживания с последующим оттаиванием при комнатной температуре. Выживаемость культур стрептомицетов составила 93–97% (рис. 2). Выживаемость культур стрептомицетов в вариантах без использования криопротектора, так и с применением 10% раствора глицерина, на протяжении всего периода хранения оставалась на одном уровне. Таким образом, данные культуры можно хранить и без применения криопротектора.

Ранее нами было показано [28], что коллекционный штамм стрептомицета *Streptomyces hygroscopicus* RIA 1433T полностью сохраняет жизнеспособность и антибиотическую активность в течение 1,5 лет хранения при температуре -70°C как в присутствии криопротектора, так и без него. Кроме того, снижение концентрации споровых суспензий до 10^2 КОЕ/мл не вызывало снижения количества выживших колоний при

замораживании в дистиллированной воде, хотя культуры актиномицетов других родов погибали при данных концентрациях. Исследования фазово-структурной организации фосфолипидных фракций *Streptomyces hygroscopicus* RIA 1433T [29] показали стабильность ламеллярной конфигурации доминирующих фосфолипидов данной культуры, что могло способствовать сохранению бислойной упаковки клеточных мембран, в результате штамм полностью сохранял жизнеспособность даже при низких концентрациях споровых суспензий.

Таким образом, можно предположить, что мембраны исследуемых стрептомицетов обладают повышенной устойчивостью к действию повреждающих факторов консервации.

Выжившие после криоконсервации колонии каждой культуры были проверены на антибиотическую активность в отношении тест-микроорганизмов методом штриха. Сравнительный анализ антибиотической активности до замораживания и в течение всего периода хранения (как в присутствии криопротектора, так и без него) показал, что споры стрептомицетов обладают не только высокой устойчивостью к замораживанию, но и сохраняют высокий уровень антибиотической активности (95–97%) по отношению к каждому тест-микроорганизму, к которым была установлена антибиотическая активность до замораживания. Следует отметить, что при регулярных пересевах в обычных условиях также наблюдалась небольшая дифференциация колоний на более и менее активные, таким образом, появление менее активных колоний не является следствием замораживания и/или хранения.

Заключение

Проведённое исследование показало, что споровые суспензии стрептомицетов: *Streptomyces libani* INA 01191, *Streptomyces chrestomyceticus* INA 01192, *Streptomyces auranticus* INA 01193, *Streptomyces nigrescens* INA 01194, *Streptomyces canus* INA 01195, *Streptomyces glycovorans* INA 01196, *Streptomyces ederensis* INA 01197, *Streptomyces albo-griseolus* INA 01198, *Streptomyces hygroscopicus* INA

01199, замороженные при температуре -70°C , хорошо переносят длительное хранение в течение 3 лет, не теряя при этом способности к синтезу антибиотиков. Применение в качестве защитной среды 10% раствора глицерина не оказало влияния на хранение спор исследуемых стрептомицетов. Простота и доступность данного метода позволяют рекомендовать данный метод для хранения культур стрептомицетов.

ЛИТЕРАТУРА

- Watve M.G., Tickoo R., Jog M.M., Bhole B.D. How many antibiotics are produced by the genus *Streptomyces*? Arch Microbiol 2001; 176: 386–390.
- Berdy J. Bioactive Microbial Metabolites. J Antibiot 2005; 58: 1: 1–26.
- Khanna M., Solanki R., Lal R. Selective isolation of rare actinomycetes producing novel antimicrobial compounds. Intern J Advan Biotechnol Res 2011; 2: 357–375.
- Tivari K., Gupta R.K. Rare actinomycetes: a potential storehouse for novel antibiotics. Crit Rev Biotechnol 2012; 32: 2: 108–132.
- de Lima Procopio R.E., da Silva I.R., Martins M.K., de Azevedo J.L., de Araujo J.M. Antibiotics produced by *Streptomyces*. Brazil J Infect Dis 2012; 16: 5: 466–471.
- Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev 2010; 74: 417–433.
- Okeke I.N. Antibiotic use and resistance in developing countries, in: S. Knobler, S. Lemon, M. Najafi, T. Burroughs (Eds.), The Resistance Phenomenon in Microbes and Infectious Disease Vectors: Implications for Human Health and Strategies for Containment-workshop Summary, Institute of Medicine, National Academy of Science, Washington DC. 2003; 132–139.
- Spellberg B., Gudio R., Gilbert D., Bradley J., Boucher H.W., Scheld W.M. et al. The epidemic of antibiotic — resistance infection: a call to action for the medical community from the infection diseases society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 155–164.
- Похиленко В.Д., Баранов А.М., Демушев К.В. Методы длительного хранения коллекционных культур микроорганизмов и тенденции развития. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2009. Т. 4. — № 12. — С. 99–121. / Pokhilenko V.D., Baranov A.M., Demushev K.V. Metody dlitel'nogo khraneniya kolleksiionnykh kultur mikroorganizmov i tendentsii razvitiya. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki 2009; 4: 12: 99–121. [in Russian]
- Малахаева А.Н., Ляшова О.Ю., Плотников О.П., Осин А.В. Хранение штаммов *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ и *Brucella abortus* 19ВА в жизнеспособном состоянии путём их глубокого замораживания. Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — № 1. — С. 63–66. / Malakhaeva A.N., Lyashova O.Yu., Plotnikov O.P., Osin A.V. Khraneniye shtammov *Francisella tularensis* 15 NIEG i *Brucella abortus* 19BA v zhiznesposobnom sostoyanii putem ikh glubokogo zamorazhivaniya. Problemy osobo opasnykh infektsiy 2015; 1: 63–66. [in Russian]
- Грачева И.В., Осин А.В. Низкотемпературная консервация коллекционных штаммов холерных вибрионов. Проблемы особо опасных инфекций. — 2014. — 4. — С. 39–42. / Gracheva I.V., Osin A.V. Nizkotemperaturnaya konservatsiya kolleksiionnykh shtammov kholerных vibriionov. Problemy osobo opasnykh infektsiy 2014; 4: 39–42. [in Russian]
- Ryan M.J., Smith D. Cryopreservation and freeze-drying of fungi employing centrifugal and shelf freeze-drying. Metod Molecul Biol 2007; 368: 127–140.
- Hubalek Z. Protectants used in the cryopreservation of microorganisms. Criobiology 2003; 6: 205–229.
- Бланков Б.И., Клебанов Д.Л. Применение лиофилизации в микробиологии. М.: Медгиз. 1961. — 263 с. / Blankov B.I., Klebanov D.L. Primeneniye liofilizatsii v mikrobiologii. M.: Medgiz, 1961; 263. [in Russian]
- Шендеров Б. А., Гахова Э. Н., Манвелова М. А., Пиорунский Д. А., Карнаухов В. Н. Способ длительного хранения естественных симбиотических ассоциаций микроорганизмов человека и животных. РФ Пат. 2123044, 10.12.1998. / Shenderov B. A., Gakhova E. N., Manvelova M. A., Piorunskiy D. A., Karnaukhov V. N. Sposob dlitel'nogo khraneniya estestvennykh simbioticheskikh assotsiatsiy mikroorganizm-ov cheloveka i zhivotnykh. RF Pat. 2123044, 10.12.1998. [in Russian]
- Каменских Т.Н., Калашикова Е.А., Ившина И.Б. Особенности криоконсервации алканотрофных актинобактерий рода *Rhodococcus*. Вестник Пермского университета. — 2010. — № 1. — С. 15–20. / Kamenskikh T.N., Kalashnikova E.A., Ivshina I.B. Osobennosti kriokonservatsii alkanotrofnnykh aktinobakteriy roda *Rhodococcus*. Vestnik Permskogo universiteta 2010; 1: 15–20. [in Russian]
- Чукпарова А.У. Оценка сохранения жизнеспособности штаммов микроорганизмов при низкотемпературной консервации. Материалы Всероссийского симпозиума с международным участием «Биологически активные вещества микроорганизмов — прошлое, настоящее, будущее. К 90-летию заслуженного профессора Московского университета Н.С. Егорова. М.: 2011. — 131 с. / Chukparova A.U. Otsenka sokhraneniya zhiznesposobnosti shtammov mikroorganizm-ov pri nizkotemperaturnoy konservatsii. Materialy Vserossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem «Biologicheski aktivnye veshchestva mikroorganizm-ov — proshloe, nastoyashchee, budushchee. K 90-letiyu zaslužennogo professora Moskovskogo universiteta N. S. Egorova. M.: 2011; 131. [in Russian]
- Бекер М.Е., Панопорт А.И., Калакуцкий Л.В., Звягинцев Д.Г., Абызов С.С., Аксенов С.И. и др. Торможение жизнедеятельности клеток. Под ред. Бекера М.Е. Рига: Зинатне, 1987. — 240 с. / Beker M.E., Rapoport A.I., Kalakutskiy L.V., Zvyagintsev D.G., Abyzov S.S., Aksenov S.I. i dr. Tormozheniye zhiznedeyatel'nosti kletok. Pod red. Bekera M.E. Riga: Zinatne, 1987; 240. [in Russian]
- Filippova S.N., Surgucheva N.A., Kuznetsov V.D., El'-Registan G.I., Galchenko V.F. Optimization of protective media for actinomycetes storage in liquid nitrogen. Microbiology 2007; 76: 4: 506–509.
- Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Наука, 2004. — 528 с. / Egorov N.S. Osnovy ucheniya ob antibiotikakh. M.: Nauka, 2004; 528. [in Russian]
- Гаузе Г.Ф., Преображенская Т.П., Свешикова М.А., Терехова Л.П., Максимова Т.С. Определитель актиномицетов. М.: Наука, 1983. — 245 с. / Gauze G.F., Preobrazhenskaya T.P., Sveshnikova M.A., Terekhova L.P., Maksimova T.S. Opredelitel aktinomisetov. M.: Nauka 1983; 245. [in Russian]
- Грачева И.В., Осин А.В. Механизмы повреждений бактерий при лиофилизации и протективное действие защитных сред. Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — № 3. — С. 5–12. / Gracheva I.V., Osin A.V. Mekhanizmy povrezhdeniy bakteriy pri liofilizatsii i proektivnoye deystvie zashchitnykh sred. Problemy osobo opasnykh infektsiy 2016; 3: 5–12. [in Russian]
- Chattopadhyay M.K. Bacterial cryoprotectants. Resonance 2002; 7: 11: 59–63.
- Kim S.J., Yim J.H. Cryoprotective properties of exopolysaccharide (P-21653) produced by antarctic bacterium *Pseudoalteromonas arctica* KOPRI 21653. J Microbiology 2007; 45: 6: 510–514.
- Marx J.G., Carpenter S.D., Deming J.W. Production of crioprotectant extracellular polycaccharide substances (EPS) by the marine psychrophilic bacterium *Colwellia psychrerythraea* strain 34H under extreme conditions. Canad J Microbiol 2009; 55: 1: 63–72.
- Ewert M., Deming J.W. Selective retention in saline ice of extracellular polysaccharides produced by the cold-adapted marine bacterium *Colwellia psychrerythraea* strain 34H. Annal Glaciol 2011; 52: 111–117.
- Абызов С. С. Микроорганизмы в леднике центральной Антарктиды. Успехи микробиологии. — 1992. — № 25. — С. 27–49. / Abyzov S. S. Mikroorganizmy v lednike tsentralnoy Antarktidy. Uspekhii mikrobiologii. 1992; 25: 27–49. [in Russian]
- Синёва О.Н., Куликова Н.Г., Филиппова С.Н., Терехова Л.П. Хранение культур актинобактерий — представителей родов *Streptomyces* и *Nonomuraea* методом низкотемпературной консервации. Антибиотики и химиотер. — 2014. — Т. 59. — № 11–12. — С. 11–15. / Sineva O.N., Kulikova N.G., Filippova S.N., Terekhova L.P. Khraneniye kultur aktinobakteriy — predstaviteley rodov *Streptomyces* i *Nonomuraea* metodom nizkotemperaturnoy konservatsii. Antibiotiki i khimioter 2014; 59: 11–12: 11–15. [in Russian]
- Филиппова С.Н., Сургучева Н.А., Ермакова Е.В., Киселев М.А., Терехова Л.П., Синёва О.Н. и др. Изучение фазово-структурного состояния фосфолипидных фракций актинобактерий в связи с условиями их хранения. Микробиология. — 2013. — Т. 82. — № 3. — С. 335–343. / Filippova S.N., Surgucheva N.A., Ermakova E.V., Kiselev M.A., Terekhova L.P., Sineva O.N. i dr. Izuchenie fazovo-strukturnogo sostoyaniya fosfolipidnykh fraktsiy aktinobakteriy v svyazi s usloviyami ikh khraneniya. Mikrobiologiya 2013; 82: 3: 335–343. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Синёва Ольга Николаевна — н. с., лаборатория таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва

Иванкова Татьяна Дмитриевна — н. с., лаборатория таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов, Федеральное государственное бюджетное науч-

ное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва

Терехова Лариса Петровна — д. б. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ руководитель отдела микробиологии, лаборатория таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва

Возможности этиотропной терапии при гриппе и ОРВИ с учётом срока госпитализации больных в стационар и риска развития вторичных осложнений

*В. К. ВЕРЕВЩИКОВ¹, Е. К. ШЕМЯКИНА², А. У. САБИТОВ¹, Ю. Б. ХАМАНОВА¹

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург

² Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург

The Possibilities of Etiotropic Therapy for Influenza and ARVI, Taking into Account the Period of Hospitalization and the Risk of Developing Secondary Complications

*V. K. VEREVSHCHIKOV¹, E. K. SHEMYAKINA², A. U. SABITOV¹, YU. B. KHAMANOVA¹

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

² City Clinical Hospital № 40, Yekaterinburg

В статье представлены результаты исследования клинической эффективности риамиловира (триазавиринTM) в терапии взрослых больных гриппом и ОРВИ с учётом времени обращения пациентов за медицинской помощью от начала болезни и госпитализации в инфекционный стационар. Статистически достоверно показано сокращение сроков наблюдения симптомов лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов у больных гриппом и ОРВИ как в первые 24–72 ч от манифестации заболевания, так и на 2-й неделе течения инфекционного процесса. Продemonстрирована возможность применения риамиловира в профилактике развития типичных осложнений при ОРВИ.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, противовирусная терапия, риамилловир, триазавирин.

The article presents the results of a study of the clinical efficacy of riamylovir (triazavirinTM) in the treatment of adult patients with influenza and ARVI, taking into account the time of treatment of patients from the onset of the disease and hospitalization in an infectious hospital. A statistically significant reduction in the time of observation of the symptoms of febrile-intoxication and catarrhal-respiratory syndromes in patients with influenza and ARVI was demonstrated both in the first 24–72 hours from the onset of the disease and in the 2nd week. The possibility of using riamylovir in preventing the development of typical complications of ARVI has been shown.

Keywords: influenza, ARVI, antiviral therapy, riamylovir, triazavirin.

Введение

Действующие в настоящее время федеральные клинические рекомендации указывают на применение с этиотропной целью при гриппе противовирусных препаратов с высокой селективностью по отношению к структурным компонентам вируса [1]. Вместе с тем, как показывают результаты международной и национальной систем наблюдения за циркуляцией респираторных вирусов, на долю вирусов гриппа ежегодно приходится порядка 15–30% идентифицированных случаев, тогда как большую часть занимают вирусы не гриппозной группы [2, 3]. Следовательно, в случаях отсутствия этиологической расшифровки вида возбудителя острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) более эффективным и целесообразным представляется использование

противовирусных препаратов с универсальным механизмом подавления вирусной репликации. Учитывая, что среди респираторных вирусов преобладают РНК-геномные возбудители, одним из таких препаратов, показавших свою активность как на клеточных культурах и биологических моделях, так и в клинической практике при лечении больных, является риамилловир (триазавиринTM) [4–8]. Основным механизмом действия риамиловира считается блокада синтеза вирусной РНК и репликации геномных фрагментов за счёт влияния на фермент протеин-дисульфид-изомеразу [4]. Опубликованные данные о клинической эффективности и безопасности применения риамиловира в лечении больных гриппом и ОРВИ позволили включить его в перечень препаратов выбора при данных заболеваниях в национальные и региональные клинические рекомендации [1,9]. Кроме того, перспективными в плане последующих исследований с целью расширения показаний к применению являются данные о купирова-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189. УГМУ

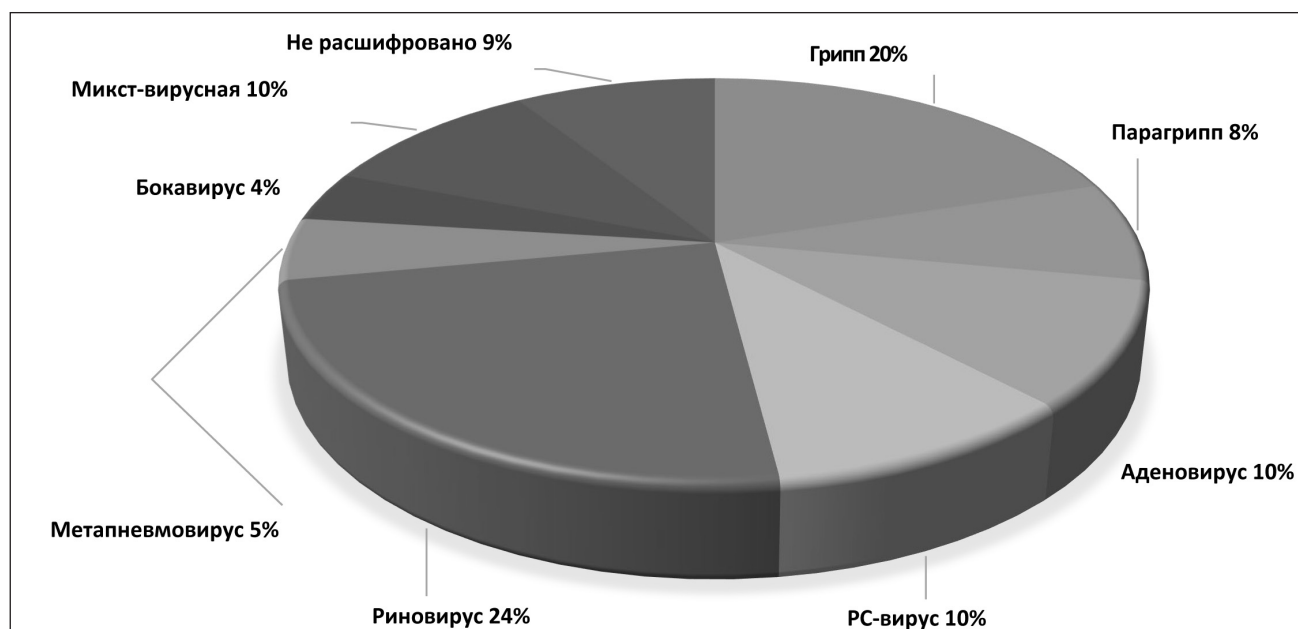


Рис. 1. Верификация диагноза гриппа и ОРВИ в исследуемой группе больных

нии основных клинических признаков и предотвращения ухудшения состояния при использовании риамовира у больных клещевым вирусным энцефалитом [10].

Объектами нашего открытого сравнительного наблюдательного исследования стали больные гриппом и ОРВИ старше 18 лет, в том числе с отягощённым преморбидным фоном, в разные сроки обращения за медицинской помощью с момента развития начальных симптомов заболевания.

Таким образом, цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность применения риамовира (триазаваирин™) у взрослых больных с гриппом и ОРВИ, в том числе имеющих фоновую соматическую патологию, с учётом сроков госпитализации в инфекционный стационар от признаков манифестации болезни, и возможность предотвращения развития типичных осложнений заболевания.

Материал и методы

В клинике инфекционных болезней Уральского государственного медицинского университета на базе МАУ «Городская клиническая больница №40 г. Екатеринбург» проведено открытое сравнительное наблюдательное исследование клинической эффективности и безопасности применения риамовира (триазаваирин™) у больных гриппом и ОРВИ старше 18 лет в эпидемические сезоны 2016–2017, 2017–2018 и 2018–2019 гг. В исследование включались взрослые пациенты с клиническими признаками гриппоподобного заболевания (ГПЗ): повышением температуры не ниже 37,5°C, симптомами общей интоксикации (общая слабость, головная боль, миалгии, артралгии, гиперестезии, снижение аппетита, адинамия, чувство «разбитости», озноб/потливость), катарально-респираторным синдромом (заложенность носа, затруднение носового дыхания, насморк, боль или першение в горле, сухой кашель, аускультативные изменения в лёгочных полях, тахипноэ). Лабораторная верификация диагноза проводилась методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из

носо- и ротоглотки на РНК и ДНК респираторных вирусов и иммуноферментного анализа (ИФА) крови на антитела к антигенам соответствующих вирусов, взятых при поступлении больных на стационарное лечение. Результаты выделения генетического материала возбудителей ОРВИ и иммуносерологического исследования представлены на рис. 1.

В исследование включено 250 больных (в том числе 60 с гриппом), получавших риамовир (триазаваирин™) по 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней и 45 больных с ОРВИ, которым проводилась только патогенетическая и симптоматическая терапия. Больные не получали другие противовирусные и иммуноориентированные препараты, включая интерфероны и индукторы их синтеза. Возрастная характеристика больных представлена следующим образом: 18–30 лет — 20%, 31–50 лет — 39%, 51–65 лет — 13% и старше 65 лет — 28%. В соответствии с протоколом исследования отсутствовали какие-либо ограничения по срокам развития первых клинических симптомов заболевания до госпитализации: в 1-е сутки болезни поступило 10 человек, на 2-е сутки — 19 человек, на 3-и — 49 человек, на 4-е — 66 человек, на 5-е — 37 человек, на 6-е — 18 человек, на 7-е — 35 человек, на второй неделе болезни — 61 человек. Таким образом, в первые 72 ч от начала заболевания в стационар поступило 78 человек (26% от всех больных), на второй неделе болезни госпитализирован 61 человек (21%), что считаем сопоставимым количеством для проведения сравнительной оценки эффективности терапии по срокам госпитализации (минимальный—максимальный). Сроки госпитализации наблюдаемых больных в стационар с момента появления первых клинических признаков продемонстрированы в табл. 1. Среди всех включённых в исследование пациентов отмечено 66%, имеющих до госпитализации в инфекционный стационар установленную ранее фоновую соматическую патологию (сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни органов дыхания, сахарный диабет, ожирение, хронический вирусный гепатит, хроническая почечная недостаточность).

Эффективность терапии оценивалась по динамике наблюдения основных клинических признаков лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов, безопасность метода лечения определялась по случаям развития побочных нежелательных явлений в ежедневном режиме.

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Обработка в плане описательной статистики выполнена с определением средней $\pm$ ошиб-

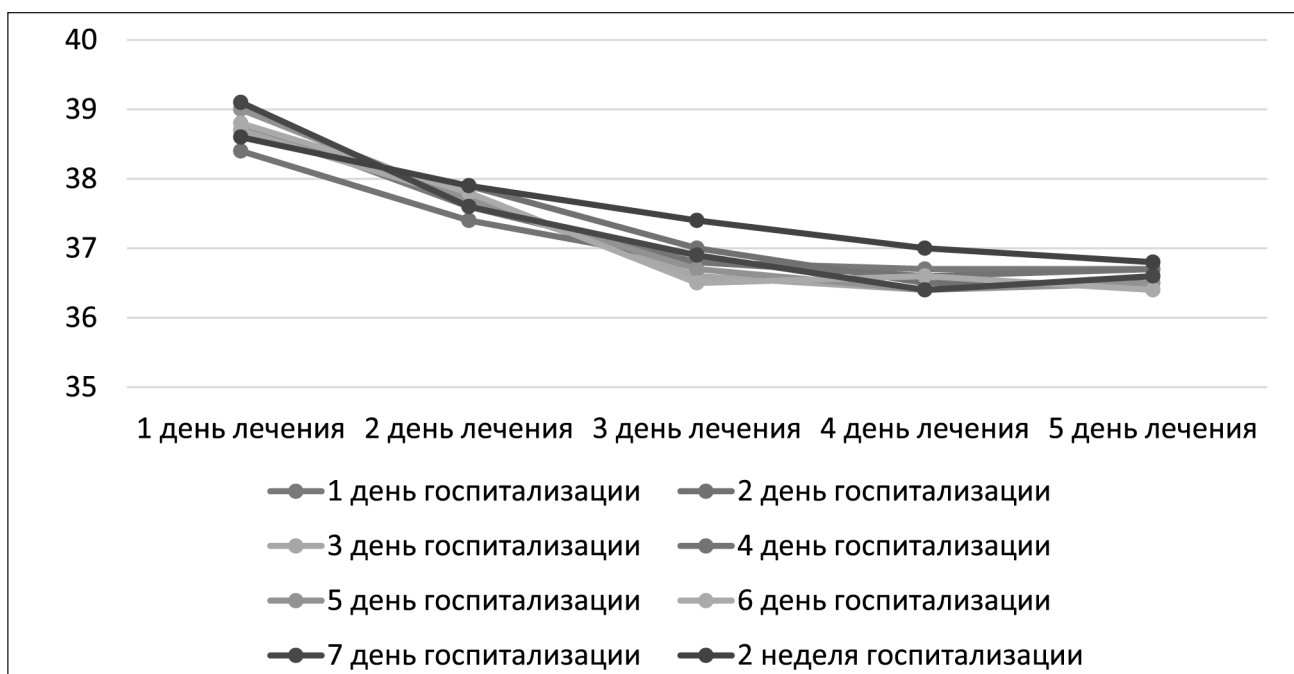


Рис. 2. Динамика температурной реакции у больных респираторными инфекциями при применении риампиовира в зависимости от сроков госпитализации в стационар

Таблица 1. Сроки госпитализации наблюдаемых больных в стационар

Срок госпитализации в стационар	При использовании риампиовира, $n=250$		При использовании патогенетической терапии при ОРВИ, $n=45$	Всего больных, имеющих фоновую соматическую патологию
	Больные гриппом, $n=60$	Больные ОРВИ, $n=190$		
В 1-е сутки	6	1	3	7
На 2-е сутки	11	2	6	10
На 3-и сутки	16	15	18	30
На 4-е сутки	12	48	6	42
На 5-е сутки	6	26	5	16
На 6-е сутки	9	5	4	13
На 7-е сутки	—	32	3	30
На 8-е и более суток	—	61	—	48

ки средней ($M \pm m$). Для определения значимости и достоверности различий качественных признаков между группами сравнения использовался анализ таблиц сопряженности с вычислением точного критерия χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой по Йетса и точного критерия Фишера. При анализе количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни. При сравнении двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости принимали равным 0,05 [11].

Результаты исследования

Динамика развития клинических признаков показала преимущественно (85%) острое начало ГПЗ с повышения температуры и последующим присоединением респираторных расстройств во всех возрастных группах. У пациентов, имевших продромальные явления в виде субфебрильной температуры и незначительной общей слабости, отмечались более поздние сроки госпитализации в стационар ($p < 0,05$), что отчасти объясняется стремлением заболевших самостоятельно купировать данные клинические симптомы симптоматическими средствами терапии. Сравнительная

оценка лихорадочной реакции у больных респираторными инфекциями на фоне лечения риампиовиром приведена на рис. 2, что свидетельствует о стойкой нормализации температуры к 3-му дню терапии за исключением больных, поступивших на стационарное лечение на второй неделе болезни, у которых сохранялся субфебрилитет ($p < 0,05$). Полная нормализация температуры у больных при позднем обращении за медицинской помощью наступила к 5-му дню терапии. Продолжительность наблюдения клинических симптомов периода разгара болезни у больных респираторными инфекциями с учётом срока обращения за медицинской помощью приведена в табл. 2, 3. Таким образом, проведённое исследование показало, что использование изучаемого препарата с первого дня госпитализации позволяет эффективно купировать основные клинические признаки гриппа и ОРВИ к 5-му дню лечения независимо от длительности заболевания до старта противовирусной терапии, что подтверждает достаточность указанно-

Таблица 2. Характеристика интоксикационного синдрома у больных респираторными инфекциями при применении риамиловира

Срок госпитализации в стационар	Продолжительность клинических симптомов со дня госпитализации, дни ($M \pm m$)			
	общая слабость, адинамия, чувство «разбитости»	головная боль, миалгии, артралгии	снижение аппетита	озноб/потливость
В 1-е сутки	2,0±0,1	1,8±0,1	2,0±0,2	1,9±0,2
На 2-е сутки	2,1±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0±0,2
На 3-и сутки	2,4±0,3	2,2±0,2	2,2±0,1	2,2±0,3
На 4-е сутки	2,8±0,3	2,3±0,1	2,4±0,1	2,1±0,3
На 5-е сутки	3,5±0,2	2,4±0,2	2,6±0,1	2,3±0,2
На 6-е сутки	3,5±0,1	2,6±0,1	3,1±0,2	2,4±0,2
На 7-е сутки	3,4±0,2	3,0±0,3	3,1±0,3	2,0±0,3
На 8-е и более суток	3,6±0,3	3,1±0,2	3,3±0,2	2,2±0,3

Таблица 3. Характеристика катарально-респираторного синдрома у больных респираторными инфекциями при применении риамиловира

Срок госпитализации в стационар	Продолжительность клинических симптомов со дня госпитализации, дни ($M \pm m$)			
	заложенность носа, насморк	боль в горле	сухой кашель	аускультативные изменения в легких
В 1-е сутки	2,0±0,1	1,8±0,1	2,0±0,2	1,9±0,2
На 2-е сутки	2,1±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0±0,2
На 3-и сутки	2,4±0,3	2,2±0,2	2,2±0,1	2,2±0,3
На 4-е сутки	2,8±0,3	2,3±0,1	2,4±0,1	2,1±0,3
На 5-е сутки	3,5±0,2	2,4±0,2	2,6±0,1	2,3±0,2
На 6-е сутки	3,5±0,1	2,6±0,1	3,1±0,2	2,4±0,2
На 7-е сутки	3,4±0,2	3,0±0,3	3,1±0,3	2,0±0,3
На 8-е и более суток	3,6±0,3	3,1±0,2	3,3±0,2	2,2±0,3

го срока продолжительности этиотропной химиотерапии в соответствии с рекомендациями в инструкции по применению [12] и целесообразность проведения подобного лечения даже при позднем обращении больных за специализированной медицинской помощью. Нежелательных побочных явлений при использовании риамиловира у наблюдаемых больных не зарегистрировано.

При сравнении частоты развития вторичных осложнений отмечено, что у больных, получавших только патогенетическую терапию, они сформировались у 20 из 45 человек (44,4%); в группе пациентов, принимавших риамилонир, отмечено только 3 случая (1,2%) пневмонии, причём это были больные аденовирусной инфекцией, поступившие в стационар на 2-й неделе болезни ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации под ред. Международной ассоциации специалистов в области инфекций (МАСОИ). — М.: 2017. — 84 с. / Gripp u vzroslykh Federalnye klinicheskie rekomendatsii pod red Mezhdunarodnoy assotsiatsii spetsialistov v oblasti infektsii MASOI M.: 2017; 84/ [in Russian]
2. https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/ [электронный доступ]
3. http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu [электронный доступ]
4. Триазавирин — противовирусный препарат нового поколения. Под ред. О.Н.Чупахина, О.И.Киселева. Екатеринбург. — 2016. — 254 с. / Triazavirin protivovirusnyy preparat novogo pokoleniya Pod red O.N.Chupakhina, O.I.Kiseleva. Ekaterinburg, 2016; 254. [in Russian]
5. Фальинскова И.Н. и др. Оценка эффективности комбинации риамиловира и осельтамивира на модели экспериментальной гриппозной инфекции мышей. Антибиотики и химиотер. — 2017. — Т. 62. — № 11—12. — С. 21—28. / Falyinskova I. N. i dr. Otsenka effektivnosti kombinatsii riamilovira i oseltamivira na modeli eksperimental'noy grippoznoy infektsii myshey Antibiotiki i khimioter 2017; 62: 11: 12: 21—28. [in Russian]
6. Сологуб Т.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15. — №3. — С. 25—32. / Sologub T.V. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya protivovirusnykh preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye bolezni. — 2017. — T. 15. — №3. — S. 25—32. / Sologub T.V. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost'

Выводы

1. Применение риамиловира (триазавиринTM) позволило добиться быстрой положительной динамики по купированию лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов независимо от срока обращения больных за медицинской помощью с момента начала заболевания.

2. Использование риамиловира безопасно у взрослых больных острыми респираторными инфекциями, в том числе имеющих фоновую соматическую патологию.

3. Применение риамиловира способствует предотвращению развития вторичных осложнений у больных гриппом и достоверно снижает риск формирования осложнений при других ОРВИ.

primeneniya protivovirusnykh preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye bolezni 2017; 15: 3: 25—32. [in Russian]

7. Тихонова Е.П. и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных инфекций. Казанский медицинский журнал. — 2018. — Т. 99. — № 2. — С. 215—223. / Tikhonova E.P. i dr. Izuchenie effektivnosti protivovirusnykh preparatov (umifenovira, triazavirina) v otnoshenii ostrykh respiratornykh infektsiy. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal 2018; 99: 2: 215—223. [in Russian]
8. Ратникова Л.И. Применение нового отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии гриппа. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2018. — Т. 81. — №3. — С. 24—28. / Ratnikova L.I. Primenenie novogo otechestvennogo protivovirusnogo preparata v etiotropnoy terapii grippa. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2018; 81: 3: 24—28. [in Russian]
9. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №1545-п от 06.09.2018 г. — 14 с. / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Sverdlovskoy oblasti №1545-p ot 06.09.2018 g. — 14 s. [in Russian]
10. Тихонова Е.П. и др. О возможности применения триазавирина в комплексном лечении клещевого вирусного энцефалита у взрослых. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2018. — Т. 81. — №9. — С. 21—25. / Tikhonova E.P. i dr. O vozmozhnosti primeneniya triazavirina v kompleksnom lechenii kleshchevogo virusnogo entsefalita u vzroslykh. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2018; 81: 9: 21—25. [in Russian]

11. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: 2000. — 312 с. / *Rebrova O.Yu.* Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M.: 2000; 312 s. [in Russian]
12. Триазавирин: инструкция по применению. Регистрационный номер ЛП -002604. / Triazavirin: instruktsiya po primeneniyu. Registratsionnyy nomer LP -002604. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Веревицков Владислав Константинович — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург

Шемякина Евгения Константиновна — заведующая инфекционным отделением №1 МАУ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург

Сабитов Алебай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург

Хаманова Юлия Борисовна — д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург

Клиническая эффективность циклоферона в составе комплексной терапии туберкулёза. Систематический обзор и результаты мета-анализа

Н. К. МАЗИНА¹, П. В. МАЗИН¹, Р. Х. ХАФИЗЬЯНОВА²

¹ Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров

² Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань

Clinical Efficacy of Cycloferon in The Complex Therapy of Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis Results

N. K. MASINA¹, P. V. MASIN¹, R. KH. KHAFIGZYANOVA²

¹ Kirov State Medical University, Kirov

² Kazan State Medical University, Kazan

Проведена обобщённая оценка клинической эффективности циклоферона как иммуномодулятора-адьюванта в составе базисной терапии туберкулёза лёгких с учётом неоднородности групп сравнения и изменчивости показателей отклика на препарат. Из массива литературных данных (531 статья в рецензируемых научных изданиях по клинической эффективности препарата «Циклоферон») были извлечены 9 публикаций, которые легли в основу систематического обзора и метаанализа. Вычисляли значения формализованных показателей клинической эффективности циклоферона (повышение абсолютной и относительной пользы, отношение шансов, ЧБНЛ и др.). Хотя они варьировали в разных рандомизированных клинических исследованиях, но эта изменчивость нивелировалась единым дизайном и симметричностью групп сравнения, что позволило интерпретировать результаты как отражение реальной клинической практики. Показано, что применение циклоферона для усиления иммуногенеза при фармакотерапии туберкулёза более, чем в 2,7 раза повышает шансы быстрого выздоровления и снижения вероятности неблагоприятных явлений базисной терапии.

Ключевые слова: циклоферон, туберкулёз (лёгочная форма), метаанализ, отношение шансов, унифицированные показатели клинической эффективности, частоты исходов, модели фиксированных и случайных эффектов, гетерогенность и анализ чувствительности.

The generalized assessment of cycloferon immunologic modulator efficacy was carried out to estimate its' therapeutic potency as an adjuvant as a part of basic therapy of pulmonary tuberculosis. Heterogeneity of comparison groups and variability of therapeutic response indicators was taken into account. Nine publications formed the basis of the systematic overview and meta-analysis after being extracted from an array of scientific literary data (531 scientific publications on clinical performance of cycloferon drug). The values of the formalized indicators of cycloferon clinical efficacy (increase in absolute and relative benefits, odds ratio, NNT, etc.) were calculated. Efficacy parameters varied in different randomized clinical trials, but this variability was leveled by uniform design and symmetry of the comparison groups to allow the results interpretation as a reflection of real clinical practice. It is shown that the use of cycloferon to enhance immunogenesis in pharmacotherapy of tuberculosis increases rapid recovery rate by more than 2.7 times and decreases the likelihood of adverse effects.

Keywords: cycloferon, tuberculosis (pulmonary form), meta-analysis, odds ratio, unified indicators of clinical efficacy, outcomes frequency, models of fixed and random effects, heterogeneity and sensitivity analysis.

Туберкулёз — одна из десяти ведущих причин смертности в общемировом масштабе. В 2016 г. было первично инфицировано туберкулёзом 10,4 млн человек, а умерло от этой болезни 1,7 млн. [1]. Открытый туберкулёз, устойчивый к изониазиду и рифампицину, называют полирезистентным к лекарственной терапии, что составляет 3,8% у вновь выявленных и 20% у ранее лечившихся пациентов. В 2012 г. эта форма болезни унесла жизнь

ни 170 000 больных во всем мире. Новых случаев полирезистентного туберкулёза в том же 2012 г. было обнаружено 450 000 [2], а в 2016 г. — уже более полумиллиона [1].

С 2009 по 2016 гг. отмечается ежегодный рост полирезистентных форм на 20% [3]. Так же выявляют «расширенную» множественную устойчивость микобактерий не только к рифампицину с изониазидом, но и к одному и более фторхинолонам вместе с инъекционными антибиотиками второй линии (амикацин, канамицин и капреомицин). В странах Европы полирезистентными и «расширенно» — резистентными являются более 50% случаев рецидивирующего туберкулёза [3].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции:

Возбудитель *Mycobacterium tuberculosis* («палочка Коха») обладает уникальными способностями адаптироваться к условиям внутренней среды человеческого организма и предпочитает внутриклеточную локализацию. Благодаря этому микобактерии могут десятилетиями персистировать в латентном состоянии без репликации и выраженных клинических проявлений, нарушая при этом функции иммунной системы. Инфицированные палочками Коха макрофаги обладают разными вариантами геномной нестабильности и повреждений ДНК, отсутствующих в здоровых клетках. Вероятно, это связано с тем, что при взаимодействии клетки и возбудителя происходят попытки запуска внутриклеточных защитных механизмов, приводящих к выработке промежуточных соединений азота и реактивного кислорода, повреждающих геном. Эти процессы выявляются фазово-контрастной микроскопией: инфицированные макрофаги имеют периферические нуклеарные вздутия, отсутствующие в здоровых клетках. Кроме того, интрацеллюлярное воздействие микобактерий сопровождается деконденсацией хроматина, разрывами ядерной оболочки, формированием микроядер, другими микроскопическими аномалиями иммунокомпетентных клеток [4].

Считается, что в патогенезе туберкулёза важную роль играет интерлейкин-зависимый иммунодефицит с нарушениями цитокиновой сети, неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов и дисбалансом разных субпопуляций Т-лимфоцитов [5]. Особенности выработки Th1-цитокинов при контакте с микобактериями туберкулёза проявляются снижением устойчивости к возбудителю, уменьшением чувствительности к γ -интерферону, ослаблением HLA-зависимого представления антигенов [5]. Развивается функциональная недостаточность клеток лимфоцитарно-макрофагального ряда, снижается количество клеток CD3, CD4, в частности лимфоцитов CD45RA. Анергия и усиленный апоптоз Т-клеток сопровождается ростом экспрессии ранних (CD25) и поздних (CD95) цитокиновых рецепторов, в субпопуляциях CD4⁺ и CD8⁺ возникает блок клеточного цикла и кроме снижения продукции ИЛ-2 падает выработка γ -интерферона [6].

Из-за отсутствия защиты от инфекции компенсаторно возрастает продукция ИЛ-4 и ИЛ-10, что усугубляет анергию иммунитета. Кроме того, у больных туберкулёзом снижается способность дендритных клеток стимулировать выработку интерферонов Т-клетками. Напротив, растёт стимуляция иммуносупрессивных цитокинов. Снижение способности клеток крови к синтезу γ -интерферона на посттранскрипционном уровне наблюдается более чем у 80% больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом,

что чаще всего сочетается с торможением функций макрофагов посредством ИЛ-4 и ИЛ-10 [6].

Стратегия полной победы над туберкулёзом реализуется ВОЗ с 2015 г. К 2025 г. планируется остановить глобальную эпидемию этого заболевания, снизив количество летальных исходов на 75%, а заболеваемость — на 50%. К 2035 г. смертность от туберкулёза должна быть уменьшена на 95% по сравнению с 2015 г., а заболеваемость должна снизиться на 90%, то есть менее 10 новых случаев на 100 тыс. населения [1].

Для достижения этих целей созданы новые химиотерапевтические препараты к полирезистентным и «расширенно»-резистентным штаммам микобактерий. Заканчивается II-фаза клинических исследований бедаквилина и деламамиды. Успешно проявил себя линезолид при добавлении к схемам базисной терапии туберкулёза, хотя для этого инновационного препарата описаны случаи резистентности и нежелательные эффекты в виде периферических нейропатий и митохондриальной токсичности. Менее убедительными оказались результаты испытаний клофазимина, который не исключают из резерва назначений при микобактериальной полирезистентности, и комбинаций карбапенем/клавулонат [3].

Таким образом, многочисленные случаи неэффективности противотуберкулёзной терапии, роста резистентности возбудителя к имеющимся лекарственным препаратам, несовершенства скрининга и выявления ранних стадий заболевания, необратимый характер ухудшения дыхательной функции вследствие манифестации лёгочных форм туберкулёза даже после полного от него излечения делают актуальным развитие новых терапевтических методик по борьбе с ним, включая иммуотропную фармакотерапию. С учётом того, что существенную роль в патогенезе туберкулёза играют нарушения иммунитета, в частности, дефицит продукции интерферонов, эффективным дополнительным средством лечения могут послужить индукторы эндогенного интерферона.

Эффективным средством является отечественный препарат циклоферон (ЦКФ) — низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, относящийся к классу акридонов и обладающий широким спектром биологической активности [7–14].

Основными клетками, выделяющими ИФН после введения ЦКФ, являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. ЦКФ обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммуотропным эффектом [9, 15], активизирует Т-лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между CD4⁺- и CD8⁺-клетками, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, повышает синтез высокоаффинных антител, а также синтез и активность α -ИФН. Кроме того, ЦКФ активизирует фагоцитоз, повышает чувствительность

Таблица 1. Список ссылок на публикации, извлеченные для систематического обзора и метаанализа с обозначением нозологий и точек исхода, характеризующих клинические эффекты ЦКФ при туберкулёзе

Ссылка	Точки исходов, характеризующие эффективность медикаментозного вмешательства с участием ЦКФ*
[16]	1. Нормализация основных клинико-лабораторных показателей
[17]	1. Нормализация температуры тела 2. Отсутствие жалоб на слабость через 8 нед. 3. Отсутствие кашля с мокротой 4. Прекращение бактериовыделения к концу 4-й недели 5. Прекращение бактериовыделения к концу лечения ЦКФ 6. Инволюция инфильтратов в лёгких к концу лечения ЦКФ
[18] г	1. Исчезновение явлений интоксикации через 1 мес. 2. Нормализация показателей ОАК через 2 мес. 3. Прекращение бактериовыделения за 4 мес. 4. Исчезновение каверн в легких 5. Эффективность стационарного лечения: «значительное улучшение» + «улучшение»
[19]	1. Закрытие полостей распада в легких к концу лечения
[20]	1. Исчезновение интоксикационного синдрома через 1 мес. 2. Прекращение бактериовыделения через 2 мес. 3. Прекращение бактериовыделения через 4 мес. 4. Закрытие полостей распада в легких к концу стационарного периода 5. Исчезновение очагово-инфильтрационных изменений через 4 мес. лечения 6. Эффективность стационарного лечения: «значительное улучшение» + «улучшение» 7. Комплексный показатель «излечен» + «лечение завершено»
[21]	1. Увеличение содержания IFN γ через 2 мес. 2. Исчезновение интоксикационного синдрома через 1 мес. 3. Прекращение бактериовыделения через 4 мес. 4. Негативация мокроты при выписке 5. Закрытие полостей распада в лёгких к концу стационарного периода 6. Исчезновение очагово-инфильтрационных изменений
[22]	1. Клинически значимое улучшение 2. Положительная морфологическая динамика 3. Прекращение бактериовыделения
[23]	1. Прекращение кашля через 14 дней 2. Исчезновение одышки к концу лечения 3. Исчезновение симптомов интоксикации через 1 мес. 4. Нормализация температуры тела через 7 сут. 5. Негативизация мокроты к концу лечения 6. Абациллирование пациента через 3 мес. 7. Положительная R-динамика в процессе лечения 8. Закрытие каверн за все время наблюдения 9. Закрытие каверн за 3 мес.
[24]	1. Позитивный обобщенный клинический эффект

Примечание. * — исходы обозначены в соответствии с терминологией, использованной авторами публикаций; ОАК — общий анализ крови; IFN γ — интерферон гамма.

нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Он является индуктором синтеза мРНК для ИФН, интерлейкинов 1, 2, 6, индуцирует смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа [10].

В клинических многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях были доказаны позитивные фармакологические эффекты ЦКФ при лечении инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы [5, 7], при острых кишечных инфекциях у детей разной степени тяжести [7, 9, 10], у пациентов с гнойно-септической патологией органов брюшной полости [13, 14], при туберкулёзе [16–24]. Во всех случаях применение ЦКФ вызывало нормализацию функциональных нарушений иммунной системы, ускоряло выздоровление, снижало частоту и тяжесть осложнений.

Цель работы — получение обобщенной оценки клинической эффективности ЦКФ при лече-

нии легочной формы туберкулёза на основании систематического обзора и последующего метаанализа результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Материал и методы

Необходимые расчёты выполняли по схемам и в последовательности, опубликованной нами ранее [25].

После сравнительного анализа текстов по ключевым словам — «циклоферон, таблетки, раствор, туберкулёз» были отобраны 28 (5,3%) публикаций. Если частоты исходов (положительных, полезных или их отсутствия) в группах сравнения были выражены в долях пациентов (%) с исходами по конечным точкам эффективности ЦКФ в группах сравнения (табл. 1), то по этим критериям извлекали количественные данные с высоким уровнем доказательности. Таких оказалось 9 публикаций [16–24], что в итоге составило 1,7% от всего массива опубликованных работ по ЦКФ. В качестве точек отсчета исходов при химиотерапии туберкулёза использовали суррогатные показатели клинической эффективности, которые фигурировали в публикациях по результатам РКИ с ЦКФ. Исследования проводились независимыми коллективами, в разное время и в раз-

**УДОБНО
ДЛЯ ВРАЧЕЙ!**



Универсальный противовирусный препарат

- широкий спектр действия
- высокий профиль безопасности
- прямое противовирусное действие
- индукция эндогенного интерферона
- большой опыт применения



Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, N 10, 20, 50.
P No01049/02 от 12.12.2007 раствор для в/в и в/м введения 125 мг/мл, 5 ампул по 2 мл.
P No01049/03 от 28.08.2007 линимент 5%, 5 мл, 30 мл P No01049/01 от 05.03.2010.

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ./ФАКС: +7 (812) 710-82-25

 Интеллект на защите
здоровья
polysan

Таблица 2. Частотные характеристики клинических эффектов ЦКФ при лечении туберкулёза легких согласно опубликованным результатам РКИ, включенным в систематический обзор и метаанализ

Ссылка на публикацию РКИ	Точки исходов, *	Число пациентов в РКИ	Группы пациентов, получавших БТ			Группы пациентов, получавших дополнительно ЦКФ		
			N Контр	позитивные исходы, %	отсутствие позитивных исходов, %	N ЦКФ	позитивные исходы, %	отсутствие позитивных исходов, %
3	4	5	6	7	8	9	10	11
[16]	1.	60	25	53	47	35	83	27
[17]	1.	86	35	14	86	51	29	71
	2.			63	37		74	26
	3.			71	29		80	20
	4.			15	85		58	42
	5.			52	48		90	10
	6.			12	88		20	80
[18]	1.	82	34	48	52	48	65	35
	2.			48	52		66	34
	3.			26	74		39	61
	4.			70	30		81	19
	5.			64	36		81	19
[19]	1.	57	31	32	68	26	69	31
[20]	1.	206	95	54	46	111	79	21
	2.			40	60		51	49
	3.			59	41		75	25
	4.			48	52		64	36
	5.			44	56		80	20
	6.			64	36		99	1
	7.			46	54		71	29
[21]	1.	91	38	24	76	53	60	40
	2.			23	77		44	56
	3.			45	55		70	30
	4.			69	31		86	16
	5.			54	46		66	34
	6.			47	53		78	22
[22]	1.	565	468	85	15	97	96	4
	2.			34	66		54	46
	3.			59	41		76	24
[23]	1.	78	39	90	10	39	97	3
	2.			70	30		93	7
	3.			67	33		81	19
	4.			27	73		58	42
	5.			93	7		96	4
	6.			71	29		82	18
	7.			80	20		95	5
	8.			40	60		62	38
	9.			20	80		41	59
[24]	1.	86	30	44	56	56	94	6

Примечание. Обозначения точек исходов медикаментозного вмешательства приведены в соответствии с табл. 1.

ных лечебных учреждениях. Конфликт интересов отсутствовал.

По данным о числе пациентов с «позитивными» и «отрицательными» клиническими эффектами лечения, согласно точкам исходов (табл. 2), была создана формализованная совокупность унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ для метаанализа в общепринятом [15] формате (табл. 3, 4).

Далее, сформировали обобщенные симметричные группы сравнения. Одну обозначили как контрольную, где все пациенты получали базисную противотуберкулёзную терапию (БТ) в качестве активного плацебо, другую — как основную, в которой пациенты получали дополнительно ЦКФ.

Принципиальной особенностью сформированных данных явилась их гетерогенность, поскольку именно такой подход, а не «идеальные РКИ» с жестким протоколом, открыл возможность имитировать реальную клиническую практику.

Статистическую значимость различий в группах сравнения по частотным характеристикам разных параметров-откликов (ЧИЛ и ЧИК) оценивали по критерию χ^2 , который вычисляли по абсолютному количеству пациентов с определен-

ным исходом профилактики или лечения («заболели», «не заболели», «осложнения» и др.) [15].

Результаты исследования

После дополнительного разделения на подгруппы в соответствии с параметрами-откликами (см. табл. 1) и видом фармакотерапии (базисной или с участием ЦКФ) в параллельных группах сформировалась внутригрупповая гетерогенность опубликованных данных (см. табл. 2), которая, была симметричной по отношению к видам фармакотерапии (БТ или БТ+ЦКФ).

В соответствии с точками отсчёта, обозначенными в текстах извлеченных публикаций [16–24], вычисляли долю позитивных (улучшающих результаты БТ) и «негативных» (ухудшающих результаты БТ или отсутствия дополнительного позитив-

Таблица 3. Значения унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при лечении туберкулёза легких по опубликованным результатам РКИ, включённым в систематический обзор и метаанализ

Ссылка	Исходы*	ЧИЛ, %	ЧИК, %	χ^2	p	ПАП, %	ПОП, %	ЧБНЛ	ОШ	95%ДИ	95%ДИ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[16]	1	83	53	6,61	0,012	30	57	3	4,46	1,2	17,5
[17]	1	29	14	2,66	0,103	15	107	7	2,5	0,74	9,74
	2	74	63	1,34	0,238	11	17	9	1,73	0,6	4,85
	3	80	71	0,93	0,334	9	13	11	1,64	0,53	5,07
	4	58	15	17,06	0,000	43	287	2	8,57	2,63	32,17
	5	90	52	16,39	0,000	38	73	3	8,69	2,52	33,80
	6	20	12	1,02	0,313	8	67	13	1,89	0,48	8,98
[18]	1	65	48	2,49	0,114	17	35	6	2,05	0,76	5,53
	2	66	48	3,15	0,076	18	38	6	2,26	0,83	6,11
	3	39	26	1,52	0,217	13	50	8	1,82	0,64	5,4
	4	81	70	1,27	0,26	11	16	9	1,81	0,56	5,8
	5	81	64	2,86	0,091	17	27	6	2,36	0,77	7,4
[19]	1	69	32	7,73	0,005	37	116	3	4,72	1,35	16,97
[20]	1	79	54	15,28	0,000	25	46	4	3,3	1,72	6,39
	2	51	40	2,65	0,103	11	28	9	1,58	0,88	2,86
	3	75	59	5,84	0,016	16	27	6	2,06	1,1	3,9
	4	64	48	5,04	0,025	16	33	6	1,89	1,04	3,44
	5	80	44	28,6	0,000	36	82	3	5,1	2,64	9,97
	6	99	64	41,74	0,000	35	55	3	61,3	9,6	2513
	7	71	46	13,15	0,000	25	54	4	2,86	1,55	5,3
[21]	1	60	24	12,04	0,001	36	150	3	4,91	1,79	14,06
	2	44	23	3,77	0,052	21	91	5	2,47	0,90	7,08
	3	70	45	5,77	0,016	25	56	4	2,86	1,1	7,45
	4	86	69	3,51	0,061	17	25	6	2,6	0,84	8,28
	5	66	54	1,86	0,29	12	22	8	1,57	0,61	4,03
	6	78	47	8,73	0,003	31	66	3	3,8	1,40	10,40
[22]	1	96	85	8,29	0,004	11	13	9	4,09	1,47	15,79
	2	54	34	13,23	0,000	20	59	5	2,25	1,41	3,58
	3	76	59	10,22	0,001	17	29	6	2,24	1,33	3,88
[23]	1	97	90	0,86	0,355	7	8	14	4,34	0,40	219
	2	93	70	5,28	0,22	23	33	4	5,33	1,24	31,7
	3	81	67	2,67	0,104	14	21	7	2,38	0,74	8,1
	4	58	27	7,51	0,006	31	115	3	3,66	1,29	10,54
	5	96	93	0,000	1,000	3	3	33	1,54	0,12	19,37
	6	82	71	1,56	0,28	11	15	9	1,8	0,54	6,22
	7	95	80	2,87	0,09	15	19	7	4,77	0,85	48,49
	8	62	40	3,28	0,07	22	55	5	2,3	0,85	6,3
	9	41	20	3,85	0,05	21	105	5	2,78	0,89	8,51
[24]	1	94	44	26,01	0,000	50	114	2	23,1	5,3	134
Итог статистического моделирования при мета-анализе											
									мета	2,84	2,48
									М-Х	2,82	2,47
									Случ.	2,73	2,53

Примечание. * — обозначения точек исходов медикаментозного вмешательства приведены в соответствии с табл. 1; мета — значения ОШ мета-анализа; М-Х — значения ОШ с поправкой Мантеля–Хензеля на фиксированный эффект; случ. — значения ОШ с поправкой на случайный эффект.

ного эффекта) результатов (исходов) лечения (см. табл. 2). Точки исходов были однотипными в группах сравнения в пределах одного РКИ и измерялись в одних и тех же шкалах, однако конкретные перечни точек отсчета между независимыми РКИ могли различаться.

Во всех случаях точки отсчета отражали векторы (направленность и величину) исходов медикаментозных вмешательств типа БТ и БТ+ЦКФ симметрично по группам сравнения, а именно — более высокие частоты позитивных исходов по всем параметрам-откликам на фоне введения ЦКФ в схемы фармакотерапии.

В дальнейшем доли позитивных исходов обозначили как ЧИЛ и ЧИК — частоты позитивных исходов в группах лечения ЦКФ и контрольной группе БТ, соответственно, и использовали для вычисления унифицированных параметров клинической эффективности ПАП, ПОП, ЧБНЛ и ОШ (табл. 3) [25]. Значения показателей-откликов, характеризующих улучшение состояния пациентов (нормализация температуры тела, исчезновение симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения, исчезновение очагово-инфильтрационных изменений и закрытие каверн, лабораторные показатели) в группе, получавшей

Таблица 4. Статистические характеристики унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при лечении туберкулёза

Унифицированный показатель клинической эффективности	Описательные статистики показателей*					Значения критериев нормальности распределения	
	M	Me	Mo	SD	min-max	Lilliefors, <i>p</i>	Shapiro-Wilk W, <i>p</i>
ЧИЛ	71	75	81	19	20—99	>0,2	0,691
ЧИК	50	48	48	21	12—93	>0,2	0,608
ПАП	21	17	11	11	3—50	<0,05	0,036
ПОП	57	46	н/д	52	3—286	<0,01	0,000...
ЧБНЛ	6,6	5,8	9	5,3	2—33	<0,01	0,000...
ОШ	5,1	2,5	1,9	9,5	1,5— 61	<0,01	0,000...

Примечание. * — M — средняя арифметическая; Me — медиана; Mo — мода; SD — средне квадратичное отклонение; min-max — минимальное и максимальное значение параметра в выборке; Lilliefors, *p* — значение критерия нормальности распределения; Shapiro-Wilk W, *p* — значение критерия нормальности распределения.

ЦКФ, как правило, статистически значимо отличались от таковых в группе традиционной противотуберкулёзной терапии.

Видно, что по совокупности точек исходов в сформированном массиве данных все значения ЧИЛ превосходили значения ЧИК, а в 26 случаях из 39 (66%) различия по частотам позитивных эффектов между группами, получавшими БТ+ЦКФ (ЧИЛ) и контрольными (ЧИК), получавшими только БТ, имели либо отчётливую тенденцию достоверности или были статистически значимыми по критерию χ^2 ($0,1 < p < 0,001$).

Отметим, что разные точки отсчёта клинического эффекта обладали разной «информативной мощностью» ответа на ЦКФ. Действительно, в 18 случаях из 39 (46%) ПАП превышало 20%, в 29 случаях из 39 (74%) ПОП превышало 25%, в 35 случаях из 39 (89,7%) ЧБНЛ было меньше 10, и во всех случаях ОШ превышало 1,0.

Мета-анализ указал на повышение шансов благоприятных исходов в 2,84 раза (95% доверительный интервал колебался от 2,48 до 3,2), что было близко к значениям модели фиксированных эффектов Мантеля-Хензеля. Следовательно, большинство параметров-откликов клинической эффективности, несмотря на их неоднородность, объективно свидетельствовали о повышении результативности и качества медикаментозного вмешательства при лечении туберкулёза под влиянием дополнительного введения ЦКФ.

Следует подчеркнуть нелинейность характера адъювантной иммуностимулирующей поддержки ЦКФ, поскольку все значения параметров-откликов в виде точек отсчета, трансформированных в унифицированные показатели клинической эффективности, кроме ЧИК и ЧИЛ, имели существенные отклонения от нормального распределения (табл. 4).

Если детально проанализировать описательные статистики унифицированных показателей (соотношение M, Me, Mo и SD) [25] и значения критериев нормальности распределения (табл. 4), то очевидно, что в силу существенных отклонений от нормального распределения обычные про-

цедуры суммации и усреднения для оценки и интерпретации клинической эффективности ЦКФ не совсем корректны и могут искажать результат в условиях ненормального распределения и без учета гетерогенности и соотношения численности подгрупп (так называемых «весовых нагрузок»).

Поэтому при сопоставлении разных групп унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при туберкулёзе (ПАП и ПОП, ЧБНЛ и ОШ) не удалось получить ее однозначно интерпретируемой и повторяющейся оценки. Для окончательной интерпретации клинической эффективности ЦКФ по опубликованным данным потребовалось их статистическое объединение, поэтапная оценка внутренней и внешней гетерогенности, что обычно осуществляется с помощью метаанализа и позволяет избежать систематической ошибки, смещения статистических оценок и получить объединенную количественную оценку клинической эффективности препарата.

Поскольку имеющийся в нашем распоряжении программный пакет WinPepi Portal (www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html) позволял использовать абсолютные количественные данные из которых впоследствии вычислялись частоты исходов, то для мета-анализа в его классической интерпретации мы произвели сравнительный анализ отношения шансов (ОШ) наступления совокупности позитивных исходов при лечении туберкулёза под влиянием ЦКФ (табл. 3, рис. 1).

Метаанализ наглядно завершили графическим представлением в виде диаграммы типа «форест-плот» (см. рис. 1) сдвига ОШ (по оси абсцисс) вправо в пользу применения ЦКФ при фармакотерапии туберкулёза.

Дополнительно оценивали гетерогенность данных с вычислением обобщенного значения $IgOШ$ (мета-) и статистическим моделированием с поправкой на неоднородность исследований:

- по методу Мантеля-Хензеля (М-Х) в модели фиксированных эффектов;
- при допущении случайности эффектов.

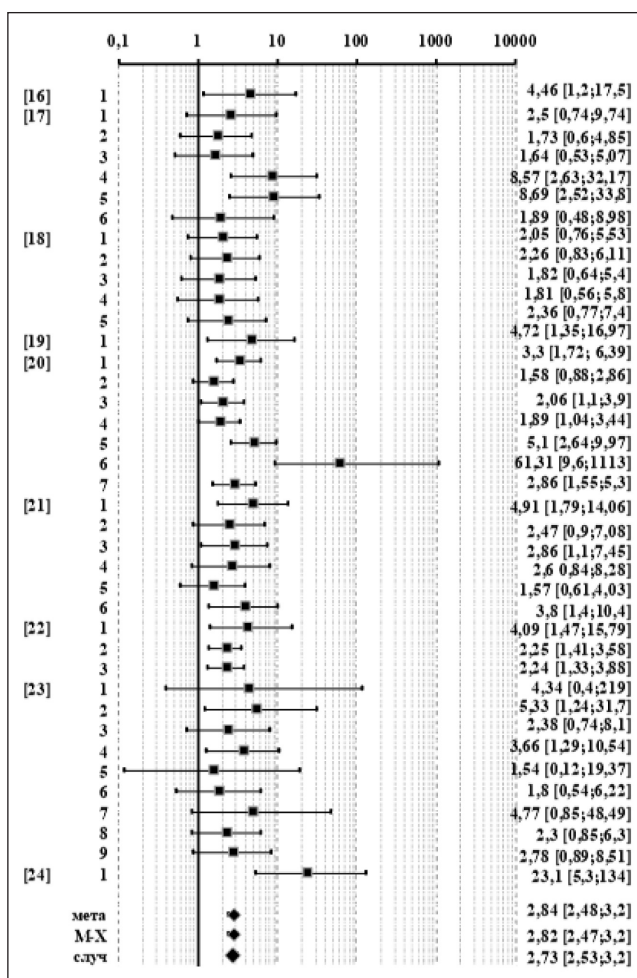


Рис. 1. Отношение шансов положительного исхода при лечении туберкулёза под влиянием ЦКФ после мета-анализа совокупности оценочных показателей, представленных в 9 публикациях, включенных в систематический обзор.

Примечание. Точки в виде квадратов — значения lgOSH эффектов ЦКФ; горизонтальные «усы» — десятичные логарифмы 95% ДИ; в квадратных скобках — ссылки на публикации, включенные в систематический обзор и мета-анализ, как в табл. 2; ось абсцисс (логарифмическая) — lgOSH; lgOSH=1 — линия нулевого эффекта; ромбовидные точки — обобщенные значения lgOSH в метаанализе (мета) с поправками на фиксированные (модель Мантеля-Хензеля, М-Х) и случайные эффекты (случ).

При «жесткой» модели с поправкой на случайность эффектов и с учётом гетерогенности параметров-откликов оценка lgOSH положительных исходов уменьшалась, оценка гетерогенности по χ^2 составила 62,6, $p=0,007$, коэффициент гетерогенности H составил 1,3 (95% ДИ от 1,1 до 1,6), индекс гетерогенности составил $I^2 = 39,3\%$ (95% ДИ от 10,7 до 58,8%), что с одной стороны математически подтверждало относительно высокую гетерогенность данных, с другой — высокую устойчивость и статистическую достоверность оценки ОШ и его 95% ДИ по всей совокупности, которая незначительно

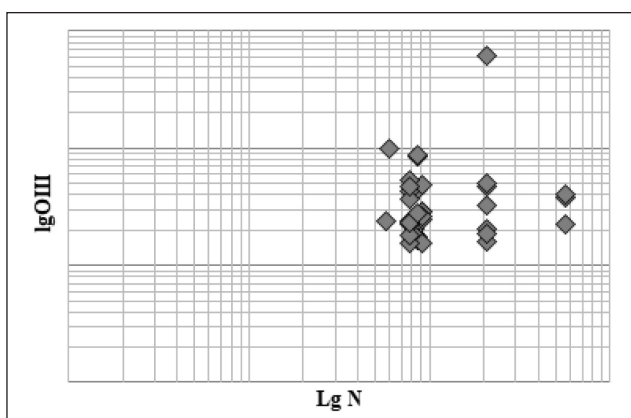


Рис. 2. Зависимость значений ОШ (по разным параметрам-откликам, представленным в табл. 1) от величины численности пациентов (Nрки), включенных в РКИ.

Ось ординат — lgOSH, ось абсцисс — lgNрки.

изменялась в зависимости от типа статистической модели в пределах 4%.

Полученные результаты продемонстрировали увеличение статистической мощности исследования в ходе метаанализа и статистического моделирования и позволили получить реалистичную и устойчивую оценку эффективности ЦКФ при лечении туберкулёза в виде более чем двукратного повышения шансов наступления позитивных эффектов под влиянием ЦКФ по сравнению с «арифметическим» вычислением (табл. 4), согласно которому были получены более «оптимистические оценки» для совокупной популяции ОШ=5,1 (95% ДИ от 2,9 до 5,7).

После объединения данных в единый массив для статистической обработки проявилась возможность более взвешенной и статистически обоснованной оценки клинической эффективности ЦКФ при лечении туберкулёза, которая заключалась в том, что повышались шансы наступления позитивных исходов более чем в 2,7 раза.

Извлечение количественных данных в виде долей (частот) исходов, представленных первичными и вторичными точками (значениями параметров-откликов), осуществляли по критериям включения-исключения, исходя из единого дизайна РКИ, который заключался в параллельном сравнении контрольной группы пациентов, получавшей БТ, и основной, получавшей ЦКФ. Курсовые дозы ЦКФ колебались в пределах от 3500 мг (инъекционная форма) до 54000 мг (таблетированная форма) [16–24]. Однако более чем десятикратное колебание курсовой дозы ЦКФ не сопровождалось десятикратными различиями ЧИЛ (см. табл. 3).

Заключение

Формированием симметричных по неоднородности (гетерогенности) подгрупп для метаанализа удалось избежать смещения оценки эф-

фективности ЦКФ в формате ОШ, что было подтверждено сопоставлением формальных описательных статистик и результатов статистического моделирования в ходе метаанализа (см. табл.3) и при изучении зависимости ОШ от численности пациентов в РКИ.

Оказалось, что функциональная зависимость ОШ от численности пациентов, включенных в клинические исследования (Нрки), отсутствует, что и продемонстрировал график (рис. 2), который мы для удобства масштабирования осей построили в логарифмической системе координат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rahevar K., Fujiwara P.I., Ahmadova S., Morishita F. et al. Implementing the End TB Strategy in the Western Pacific Region: Translating vision into reality. *Respirology* 2018 Apr 12. doi: 10.1111/resp.13308.
2. Seung K., Keshavjee S., Rich M. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a017863.
3. Lange C., Chesov D., Heyckendorf J., Leung C.C. et al. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology* 2018, Apr 11. doi: 10.1111/resp.13304.
4. Castro-Garza J., Luévano-Martínez M.L., Villarreal-Treviño L., Gosálvez J. et al. *Mycobacterium tuberculosis* promotes genomic instability in macrophages. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2018 Mar; 113 (3): 161–166.
5. Лазаренко Л., Петров А., Суханов Д., Романцов М. Антиоксиданты и иммуностимулирующие препараты в терапии больных туберкулезом лёгких. *Врач.* — 2005. — № 9. — С. 66–67. / Lazarenko L., Petrov A., Sukhanov D., Romantsov M. Antioksidanty i immunotropnye preparaty v terapii bol'nykh tuberkulezom legkikh. *Vrach* 2005; 9: 66–67. [in Russian]
6. Суханов Д. С. Иммунотерапия туберкулезной инфекции. *Терапевтический архив.* — 2013. — № 3. — С. 110–117. / Sukhanov D. S. Immunoterapiya tuberkuleznoy infektsii. *Terapevticheskiy arkhiv* 2013; 3: 110–117. [in Russian]
7. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Возможность использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей (клинический обзор). *Журнал Интерферон* 2011. Сборник научных статей. 2012. — С. 232–252. / Romantsov M.G., Mel'nikova I.Yu. Vozmozhnost' ispol'zovaniya tsikloferona pri virusnykh i bakterial'nykh infektsiyakh u detey (klinicheskii obzor). *Zhurnal Interferon* 2011. Sbornik nauchnykh statey 2012; 232–252. [in Russian]
8. Ляпина Е.П., Шульдяков А., Кожевникова Г. Циклоферон в комплексном лечении больных хроническим бруцеллезом. *Врач.* — 2006. — № 12. — С. 35–38. / Lyapina E.P., Shul'dyakov A., Kozhevnikova G. Tsikloferon v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskim brutsellezom. *Vrach* 2006; 12: 35–38. [in Russian]
9. Романцов М.Г., Грекова А.И., Смолянкин Н.Н., Яснецова А.Ф., Старикова И.В., Лузина Н.В., Симонова В.И., Баженова О.П., Каткова В.В., Брум Т.В., Тимершина Н.В. Метилглюкамин акридонатсет в комплексной терапии кишечных инфекций у детей (пострегистрационные многоцентровые исследования). *Циклоферон. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии.* — 2004. — № 3. — С. 104. / Romantsov M.G., Grekova A.I., Smolyankin N.N., Yasnetsova A.F., Starikova I.V., Luzina N.V., Simonova V.I., Bazhenova O.P., Katkova V.V., Brum T.V., Timerschina N.V. Metilglyukamin akridonatset v kompleksnoy terapii kishhechnykh infektsiy u detey (postregistratsionnye mnogotsentrovyye issledovaniya). *TSikloferon. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2004; 3: 104. [in Russian]
10. Романцов М.Г., Тихомирова О.В. Патогенетически обоснованная иммуностимулирующая терапия кишечных инфекций у детей (клинический обзор) *Циклоферон. Фундаментальные исследования.* — 2010. — 3. — С. 122–137. / Romantsov M.G., Tikhomirova O.V. Patogeneticheski obosnovannaya immunotropnaya terapiya kishhechnykh infektsiy u detey (klinicheskii obzor) *TSikloferon. Fundamental'nye issledovaniya* 2010; 3: 122–137. [in Russian]
11. Румянцев С.А., Шишкина А.А. Иммунокоррекция гнойных осложнений при инсульте. *Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.М. Мечникова.* — 2005. — № 3. — С. 130–134. / Rumyantseva S.A., Shishkina A.A. Immunokorreksiya gnoynykh oslozhneniy pri insul'te. *Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.M. Mechnikova* 2005; 3: 130–134. [in Russian]
12. Романцов М.Г. Терапия кишечных инфекций циклофероном. *Врач.* — 2001. — № 6. — С. 28–283. / Romantsov M. G. Terapiya kishhechnykh infektsiy tsikloferonom. *Vrach* 2001; 6: 28–283. [in Russian]

Из анализа этого графика исходит еще один вывод — отсутствие «публикационного смещения», то есть получение на основании извлеченных опубликованных данных оценки, приближенной к клинической реальности.

Следовательно, введение циклоферона в схемы фармакотерапии туберкулеза действительно позволяет статистически значимо увеличить клиническую эффективность и качество медикаментозной помощи, а также более, чем в 2,7 раза повысить шансы более быстрого достижения целевого исхода — успешного излечения этого заболевания.

13. Ступин В.А., Гивировская Н.Е., Жидких Н.В. Клиническая эффективность применения индукторов интерферона у хирургических больных. *Хирургия.* — 2010. — № 6. — С. 52–56. / Stupin V.A., Givirovskaya N.E., Zhidkikh N.V. Klinicheskaya effektivnost' primeneniya induktorov interferona u khirurgicheskikh bol'nykh. *Khirurgiya* 2010; 6: 52–56. [in Russian]
14. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Чхетиани Р.Б., Круглова О.В. Повышение эффективности антибактериальной терапии хронического гепатита при использовании комбинации циклоферона и реамберина. *Антибиотики и химиотер.* — 2012. — № 5–6. — С. 18–27. / Frolov V.M., Peresadin N.A., Chkhetiani R.B., Kruglova O.V. Povyshenie effektivnosti antibakterial'noy terapii khroniosepsisa pri ispol'zovanii kombinatsii tsikloferona i reamberina. *Antibiotiki i khimioter* 2012; 5–6: 18–27. [in Russian]
15. Еришов Ф.И., Шульдяков А.А., Ромацов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней. *Вестник РАМН.* — 2013. — № 10. — С. 46–52. / Ershov F.I., Shul'dyakov A.A., Romatsov M.G., Lyapina E.P., Soboleva L.A. Rezul'taty i perspektivy ispol'zovaniya induktorov interferona v lechenii infektsionnykh bolezney. *Vestnik RAMN* 2013; 10: 46–52. [in Russian]
16. Сологуб Т.В., Муромцева А.А., Коваленко А.Л. Опыт лечения гепатопатий у больных туберкулезом. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии.* — 2004. — №3. — С. 103. / Sologub T.V., Muromtseva A.A., Kovalenko A.L. Opyt lecheniya gepatopatii u bol'nykh tuberkulezom. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2004; 3: 103. [in Russian]
17. Сологуб Т.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М., Йола И., Зайцева А.В. Использование циклоферона и интерферона человеческого гамма-препарата ингарон в комплексном лечении больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии.* — 2006. — № 3. — С.150–154. / Sologub T.V., Ivanov A.K., Pantelev A.M., Yola I., Zaytseva A.V. Ispol'zovanie tsikloferona i interferona chelovecheskogo gamma-preparata ingaron v kompleksnom lechenii bol'nykh tuberkulezom legkikh i VICH-infektsiy. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2006; 3: 150–154. [in Russian]
18. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Демидик С.Н., Авласенко В.С., Алекс Е.Н., Шевчук Д.В., Суханов Д.С., Коваленко А.Л. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии.* — 2009. — №1. — С. 176–182. / Gel'berg I.S., Volf S.B., Demidik S.N., Avlasenko V.S., Aleko E.N., Shevchuk D.V., Sukhanov D.S., Kovalenko A.L. Primenenie tsikloferona v kompleksnom lechenii bol'nykh tuberkulezom legkikh. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2009; 1: 176–182. [in Russian]
19. Филиппова Т.П., Васильева Л.С., Кочкин А.В. Применение циклоферона в лечении больных туберкулезом легких со слабо выраженными клиническими проявлениями. *Терапевтический архив* 2010; 11: 49–53. [in Russian]
20. Демидик С.Н., Суханов Д.С. Циклоферон в комплексной терапии больных с распространенными формами туберкулеза легких. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2012. — № 5. — С. 17–20. / Demidik S.N., Sukhanov D.S. TSikloferon v kompleksnoy terapii bol'nykh s rasprostranennymi formami tuberkuleza legkikh. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2012; 5: 17–20. [in Russian]
21. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Демидик С.Н., Иванов А.К., Романцов М.Г. Взаимосвязь уровня эндогенного интерферона-гамма и риска гепатотоксических реакций у больных туберкулезом органов дыхания. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2012. — № 6. — С. 40–43. / Sukhanov D.S., Okovityy S.V., Demidik S.N., Ivanov A.K., Romantsov M.G. Vzaimosvyaz urovnya endogennoy interferona-gamma i riska gepatotoksicheskikh reaktsiy u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2012; 6: 40–43. [in Russian]

22. Коломиец В.М., Рублева Н.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии циклофероном при лечении туберкулёза лёгких. Клиническая медицина. — 2013. — № 5. — С. 56—59. / Kolomiets V.M., Rubleva N.V. Effektivnost' immunomoduliruyushchey terapii tsikloferonom pri lechenii tuberkuleza legkikh. Klinicheskaya meditsina 2013; 5: 56—59. [in Russian]
23. Правада Н.С., Будрицкий А.М., Суханов Д.С. Комплексная терапия пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких с применением меглума акридоната. Антибиотики и химиотер. — 2014. — № 5—6. — С. 3—7. / Pravada N.S., Budritskiy A.M., Sukhanov D.S. Kompleksnaya terapiya patsientov s rasprostranennymi formami tuberkuleza legkikh s primeneniem megluma akridonatsetata. Antibiotiki i khimioter 2014; 5—6: 3—7. [in Russian]
24. Рублева Н.В., Коломиец В.М., Кочеткова Е.А. Лечебно-реабилитационные мероприятия у больных туберкулёзом легких с разной приверженностью к лечению. Антибиотики и химиотер. — 2016. — № 1—2. — С. 9—14. / Rubleva N.V., Kolomiets V.M., Kochetkova E.A. Lechebno-reabilitatsionnye meropriyatiya u bol'nykh tuberkulezom legkikh s raznoy priverzhenost'yu k lecheniyu. Antibiotiki i khimioter 2016; 1—2: 9—14. [in Russian]
25. Мазина Н.К., Мазин П.В., Ипполитова А.А., Коваленко А.Л. Оценка клинической эффективности циклоферона при гепатите В и С у детей и взрослых по результатам систематического обзора и мета-анализа. Антибиотики и химиотер 2017. — Т. 62. — № 5—6. — С. 43—53. / Mazina N.K., Mazin P.V., Ippolitova A.A., Kovalenko A.L. Otsenka klinicheskoy effektivnosti tsikloferona pri gepatite V i S u detey i vzroslykh po rezul'tatam sistematicheskogo obzora i meta-analiza. Antibiotiki i khimioter 2017; 62: 5—6: 43—53. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мазина Надежда Константиновна — д. м. н., зав. каф. фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров

Мазин Павел Владимирович — руководитель центра внедрения биомедицинских и медицинских технологий, Фе-

деральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров

Хафизьянова Рофия Хафизьяновна — д. м. н., Заслуженный деятель науки РФ и РТ, лауреат Государственной премии РТ в области науки и техники, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Применение гепатопротектора «Ремаксол» в терапии больных туберкулёзом в сочетании ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С

Ю. Г. ПРИТУЛИНА¹, Г. В. ФИЛЬ¹, С. В. КОРНИЕНКО², Н. В. ПЛОХОТНЮК²

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж

² Воронежский областной противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой, Воронежская обл, Воронеж

Application of Hepatoprotector Remaxol in the Treatment of Patients Co-Infected with Tuberculosis, HIV, and Chronic Hepatitis C

YU. G. PRITULINA¹, G. V. FIL¹, S. V. KORNIENKO², N. V. PLOKHOTNYUK²

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh

² N. S. Pokhvoneva Voronezh Regional Antiphthisic Dispensary, Voronezh Region, Voronezh

Цель исследования: изучить эффективность включения ремаксоло в схему патогенетической терапии больных туберкулёзом лёгких и ВИЧ-инфекцией в сочетании с хроническим гепатитом С (ХГС) на фоне алкогольного и лекарственного поражения печени (ЛПП). **Материал и методы.** Проанализированы 132 истории болезни пациентов с туберкулёзом лёгких и ВИЧ-инфекцией, протекающих на фоне сопутствующей патологии печени различного генеза. В зависимости от её вида и схемы лечения пациенты были разделены на следующие группы и подгруппы: основные (получали в схеме ремаксол — внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки 10 дней) и контрольные (без терапии сопровождения). В первую группу были включены пациенты с сопутствующим поражением печени лекарственного генеза, во вторую — с хроническим гепатитом С, в третью — с поражением печени алкогольного генеза и в четвертую — с ХГС и хронической алкогольной интоксикацией. Все пациенты были обследованы в динамике — до начала терапии и в течение 2 нед. после её начала: помимо общеклинического анализа крови исследовался уровень общего билирубина и аланинаминотрансферазы. **Результаты.** Включение в схемы терапии пациентов ремаксоло способствовало более быстрому купированию диспепсических расстройств и болевого синдрома, снижению показателей цитолиза. **Заключение.** Использование гепатопротектора ремаксол в комплексном лечении больных туберкулёзом лёгких и ВИЧ-инфекцией с сопутствующим ХГС на фоне алкогольного и ЛПП способствует улучшению функционального состояния печени и как следствие — повышает эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: туберкулёз, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С, патогенетическая терапия, ремаксол, гепатотропный эффект.

Objective: to study effectiveness of remaxol inclusion in pathogenetic therapy scheme for patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection in combination with chronic hepatitis C against the background of alcohol- and drug-related liver damage. **Material and methods:** 132 case histories of patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection, occurring against the background of liver pathology of various origins, were analyzed. Depending on its type and treatment regimen, the patients were divided into the following groups and subgroups: the main group (received Remaxol in the therapy scheme — 400 ml intravenously 1 time per day for 10 days) and control (without maintenance therapy). The first group included patients with concomitant drug-related liver damage, the second — with chronic hepatitis C, the third — with alcohol-related liver damage, and the fourth — with chronic hepatitis C and chronic alcohol intoxication. All patients were examined over time — before the start of the therapy and within 2 weeks after it began: in addition to general blood test, the level of total bilirubin and alanine aminotransferase was studied. **Results:** The inclusion of remaxol in the treatment regimen of patients contributed to more rapid relief of dyspeptic disorders and pain, as well as decrease in cytolysis rates. **Conclusion:** The use of hepatoprotector Remaxol in complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection with concomitant chronic hepatitis C on the background of alcohol- and drug-related liver damage contributes to improvement of the functional state of liver and as a result increases the effectiveness of treatment.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis C, pathogenetic therapy, Remaxol, hepatotropic effect.

Введение

Эпидемиологическая обстановка по туберкулёзу остаётся напряжённой в большинстве стран мира. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. туберку-

лезом заболело 10,4 миллиона человек. В том же году туберкулёз унес жизни 1,8 млн человек, что делает его наиболее смертоносным инфекционным заболеванием в мире [1].

Характерной особенностью современного течения туберкулёза является повышение удельного веса сочетанной патологии туберкулёза, ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С (ХГС) [2]. По данным КУЗ ВО Воронежский областной противотуберкулезный диспансер им. Н. С. По-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции:

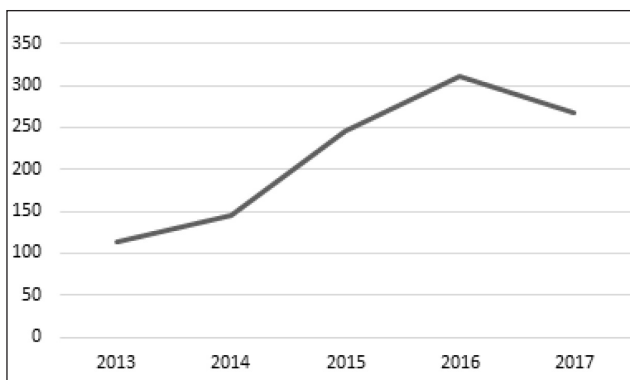
хвисневой, в 2000–2017 гг. наблюдались 507 больных с сочетанной патологией (туберкулёз и ВИЧ-инфекция) и число пациентов туберкулёзом и хроническим гепатитом С (ХГС) в 2013–2017 гг. также неуклонно растёт (рис.).

Больные с хроническим алкоголизмом и туберкулёзом, обусловленным поли- или мультирезистентными к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) *Mycobacterium tuberculosis*, представляют большую эпидемиологическую опасность, являясь источником инфекции.

Длительное применение многокомпонентной противотуберкулёзной терапии, регламентированной Приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. [3], подавляя жизнедеятельность возбудителя, оказывает также неблагоприятное действие и организм пациента: первое место в ряду неспецифических изменений занимают гепатотоксические реакции, сопровождавшиеся отклонениями от нормы биохимических показателей крови, а также клиническими проявлениями лекарственного гепатита [4]. Клинические проявления самой туберкулёзной инфекции, других одновременно протекающих инфекционных заболеваний, а также токсические эффекты сопутствующей терапии вносят дополнительные сложности в ведение пациентов. Оценка безопасности сочетанной терапии нескольких инфекций наиболее актуальна. До настоящего времени недостаточно изучены вопросы безопасности и переносимости сочетанной терапии (антиретровирусной и противотуберкулёзной), а также вопросы коррекции возникающих побочных эффектов [5, 6].

Метаболические нарушения в печени, вызванные вирусным гепатитом С, хронической алкогольной интоксикацией, лекарственные поражения печени ПТП, требует необходимости включения гепатопротекторов в схемы лечения больных туберкулёзом для увеличения эффективности терапии основного заболевания. К числу гепатопротекторов, применяемых во фтизиатрии, относится препарат Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) — оригинальный многокомпонентный инфузионный гепатопротектор, состоит из естественных метаболитов (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин), оказывает антиоксидантное, антигипоксикантное, гепатотропное действие, стимулирует синтез эндогенного адemetионина, повышает показатели системы глутатиона, усиливает регенеративные процессы в печени [7, 8]. Препарат хорошо зарекомендовал себя в комплексной терапии туберкулеза [9, 10] и при лечении острых отравлений алкоголем [11, 12].

Цель исследования — изучение эффективности включения в схему комплексной терапии больных туберкулёзом лёгких и ВИЧ-инфекцией в сочетании с ХГС на фоне алкогольного и лекарственного поражения печени гепатопротектора ремаксол.



Число больных с сочетанной патологией туберкулёз лёгких и ХГС (по данным КУЗ ВО Воронежский областной противотуберкулёзный диспансер им. Н. С. Похвисневой).

Материал и методы

Были проанализированы 132 истории болезни пациентов с диагнозом туберкулёз лёгких и ВИЧ-инфекцией, у которых в качестве сопутствующей патологии определялся ХГС, получивших лечение в КУЗ ВО Воронежский областной противотуберкулёзный диспансер им. Н. С. Похвисневой в 2016–2017 гг. Средний возраст пациентов составил $38,7 \pm 11,2$ лет. Верификация и детализация основного диагноза всем пациентам осуществлялась согласно общепринятым стандартам. При скрининговом исследовании методом иммуноферментного анализа (ИФА) были обнаружены антитела к вирусу гепатита С (a-HCV-IgG, a-HCV-IgM). Затем проводилось комплексное лабораторно-инструментальное исследование печени. Консультация пациентов осуществлялась врачом-инфекционистом.

Критерии включения пациентов в исследование: положительный тест на a-HCV-IgG, a-HCV-IgM; положительный анализ ПЦР HCV RNA; выявленные нарушения функции печени в виде синдромов цитолиза и холестаза.

Критерии исключения: возраст пациента (младше 18 лет и старше 65 лет); сопутствующая HBV-инфекция, наличие сопутствующей патологии печени (первичный билиарный цирроз, болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Бадда-Киари, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, дефицит альфа-1 антитрипсина), или любое заболевание печени в стадии декомпенсации.

Все больные были рандомизированы по основным клинико-лабораторным показателям и разделены на группы:

I. Пациенты первой группы с диагнозом туберкулёз лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, на фоне лекарственного поражения печени ($n=39$) в зависимости от схемы лечения были разделены на две подгруппы: основную IA ($n=21$), которые получали поликомпонентную химиотерапию (ПХТ) туберкулёза и антиретровирусную терапию (АРВТ), в качестве патогенетической терапии применялся препарат ремаксол внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Больные контрольной группы (IB, $n=18$) — с тем же диагнозом находились на ПТХ и АРВТ в комплексе патогенетической и симптоматической терапии.

II. Пациенты второй группы ($n=40$) с диагнозом туберкулёз лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне ХГС, также были разделены на две подгруппы: основную IIA ($n=23$), получавшую ПХТ, АРВТ и ремаксол (внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки на протяжении 10 дней; больные контрольной группы (IIB, $n=17$) с тем же диагнозом находились на ПХТ и АРВТ.

III. Пациенты третьей группы ($n=26$) с диагнозом: туберкулёз лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне алкогольного поражения печени также были разделены на две подгруппы: основную IIIA ($n=15$), получавшие ПХТ, АРВТ и ремаксол (внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки на протяжении

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

Таблица 1. Выраженность клинических симптомов (в %) у пациентов перед началом лечения

Симптомы	Группы							
	IA (n=21)	IB (n=18)	IIA (n=23)	IIIB (n=17)	IIIA (n=15)	IIIV (n=11)	IVA (n=16)	IVB (n=11)
Общая слабость	100	100	100	100	100	100	100	100
Диспепсия	100	100	100	100	100	100	100	100
Тяжесть в правом подреберье	100	100	100	100	100	100	100	100
Субиктеричность склер	23,8	22,2	21,7	17,6	20	27,2	25	27,2
Гепатомегалия	81	77,8	78,2	76,4	80	63,6	75	63,6
Спленомегалия	42,8	38,9	26,1	35,3	26,7	27,3	18,7	27,3

Примечание. «*» — таблетированная форма препарата: *Aconitum Trit. D3* — 25 мг; *Gelsemium Trit. D3* — 25 мг; *Ipecacuanha Trit. D3* — 25 мг; *Phosphorus Trit. D5* — 25 мг; *Bryonia Trit. D2* — 25 мг; *Eupatorium perfoliatum Trit. D1* — 25 мг. Шесть активных компонентов в равных долях в составе таблетки имеют суммарную массу 150 мг; «**» — стандартное геометрическое отклонение.

Таблица 2. Биохимические показатели крови у пациентов перед началом лечения ($M \pm m$)

Симптомы	Группы							
	IA (n=21)	IB (n=18)	IIA (n=23)	IIIB (n=17)	IIIA (n=15)	IIIV (n=11)	IVA (n=16)	IVB (n=11)
Общий билирубин, мкмоль/л	41,1±4,4	50,2±5,2	42,5±4,2	52,4±4,1	46,8±5,4	47,4±5,5	47,7±6,2	51,1±5,1
АЛТ, ед/л	101,8±12,2	108,1±10,2	112,7±9,8	115,5±12,4	122,5±13,1	119,2±12,4	102,4±8,5	98,5±8,8

Таблица 3. Клинические симптомы (в %) у пациентов после патогенетической терапии

Симптомы	Группы							
	IA (n=21)	IB (n=18)	IIA (n=23)	IIIB (n=17)	IIIA (n=15)	IIIV (n=11)	IVA (n=16)	IVB (n=11)
Общая слабость	92,3	78,5	92,6	72,8	88,7	64,5	88,8	64,9
Диспепсия	85,7	61,1	82,6	76,4	66,7	54,5	68,7	54,5
Тяжесть в правом подреберье	85,7	72,2	78,2	73,4	73,3	63,6	68,7	63,6
Гепатомегалия	72,2	61,9	65,2	52,9	53,3	45,4	56,2	54,5
Спленомегалия	42,8	38,9	34,7	35,3	40	27,3	37,5	27,3

10 дней); IIIV (контрольная группа, $n=11$) с тем же диагнозом находились на ПХТ и АРВТ и симптоматической терапии.

IV. Пациенты четвертой группы IVA ($n=27$) с диагнозом туберкулёз лёгких, ВИЧ-инфекция в сочетании с ХГС на фоне хронической алкогольной интоксикации. Пациенты основной группы (IVA, $n=16$) получали ПХТ, АРВТ и ремаксол (внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки на протяжении 10 дней); в контрольной (IVB, $n=11$) — ПХТ и АРВТ с симптоматической терапией.

Возрастной состав больных: преобладали пациенты средней возрастной группы (31–60 лет) — 89 (67,4%) пациентов, молодые люди (18–30 лет) составили 32,6% (43 пациента). Анализ социального статуса показал, что 91 (69%) больных безработные, 78 (59%) — злоупотребляют алкоголем, у 32,6% больных в анамнезе есть указание на употребление внутривенных наркотиков. ВИЧ-инфекция у всех пациентов протекала в стадии 4а и 4б. ХГС у всех пациентов был средней степени тяжести, репликация вируса выявлялась у 34,8% больных.

Доминирующей была инфильтративная форма туберкулёза: она выявлялась у 91 (68,9%) пациентов, диссеминированный туберкулёз — у 33 (25%), туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов — у 3 (2,3%), фиброзно-кавернозный туберкулёз — у 3 (2,3%), туберкулёзный плеврит — у 2 (1,5%). Бактериовыделение определялось у 57 (43,1%) пациентов.

Все пациенты были обследованы в динамике — до начала терапии и в течение 2 нед. после её начала: помимо общеклинического анализа крови исследовался уровень общего билирубина и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Office Std. 2007 (Excel 2007). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считали статистически значимым при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала терапии все пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, тяжесть в правом

подреберье и диспепсические расстройства. При осмотре определялась субиктеричность склер, гепато- и спленомегалия (табл. 1).

Анализ данных биохимических показателей крови пациентов выявил повышение среднего уровня общего билирубина и аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза от нормы (табл. 2). У всех пациентов в крови определялись: анемия, умеренный лейкоцитоз и ускоренная СОЭ.

После проведенного лечения у всех пациентов, независимо от сопутствующей патологии, получавших в схеме терапии ремаксол наблюдалось более быстрое исчезновение жалоб на общую слабость, уменьшение выраженности диспепсических проявлений и тяжести в правом подреберье (табл. 3), снижались уровни биохимических показателей по сравнению с больными из контрольных групп (табл. 4). Так, в первой группе основной подгруппе жалобы на диспепсические расстройства у 18 (85,7%) больных исчезли через 7 дней лечения, в контрольной подгруппе — у 11 (61,1%) через 12 дней терапии. Во второй группе в основной подгруппе те же жалобы прошли у 19 (82,6%) через 9 дней от начала терапии, в контрольной подгруппе — у 13 (76,4%) больных через 15 дней лечения. В третьей группе основной подгруппе диспепсические расстройства исчезли у 10 (66,7%) пациентов через 8 дней от начала патогенетической терапии, в контрольной подгруппе — у 6 (54,5%) больных через 15 дней лечения. В четвертой группе в основной подгруппе жалобы па-

Таблица 4. Показатели биохимического анализа крови пациентов после патогенетической терапии ($M \pm m$)

Симптомы	Группы							
	IA	IB	IIA	IIБ	IIIA	IIВ	IVA	IVB
	(n=21)	(n=18)	(n=23)	(n=17)	(n=15)	(n=11)	(n=16)	(n=11)
Общий билирубин, мкмоль/л	19,4±5,1	20,8±7,2	20,1±2,2	21,1±3,7	20,7±6,2	21,4±6,6	17,9±7,7	20,1±7,2
АЛТ, ед/л	51,1±15,8	68,2±15,7	49,9±15,7	72,7±10,2	43,5±14,5	52,2±11,7	45,5±9,9	51,2±10,82

циентов на диспепсию исчезли у 11 (68,7%) пациентов через 8 дней от начала лечения ремаксолом, в контрольной подгруппе — у 6 (54,5%) больных через 15 дней терапии ($p < 0,05$).

Тяжесть в правом подреберье пропала у 18 (85,7%) пациентов основной подгруппы I группы после 6 дней терапии ремаксолом, в контрольной подгруппе — у 13 (72,2%) через 13 дней. В IIA подгруппе та же жалоба исчезла у 18 (78,2%) больных через 7 дней от начала лечения, в IIБ — у 13 (76,4%) пациентов через 15 дней терапии. В IIIA подгруппе третьей группы тяжесть в правом подреберье исчезла у 11 (73,3%) пациентов через 8 дней, а в IIВ — у 7 (63,6%) больных через 16 дней лечения. В IVA подгруппе тяжесть в правом подреберье пропала у 11 (68,7%) пациентов через 8 дней от начала терапии, в IVB — у 7 (63,6%) больных через 15 дней терапии ($p < 0,05$).

Через 10 дней лечения сократились размеры печени у 13 (61,9%) обследованных IA подгруппы, в IB подгруппе изменения размеров печени произошли у 9 (50%) больных через 15 дней терапии. В IIA подгруппе размеры печени сократились у 15 (65,2%) через 11 дней от начала лечения, в IIБ — у 9 (52,9%) больных через 14 дней терапии. В IIIA подгруппе те же изменения произошли у 8 (53,3%) обследованных через 11 дней от начала терапии ремаксолом, в IIВ — у 5 (45,4%) больных через 15 дней терапии. В IVA подгруппе размеры печени сократились у 9 (56,2%) человек через 12 дней от начала лечения, в IVB группе — у 6 (54,5%) больных через 15 дней терапии ($p < 0,05$).

Сокращение размеров селезенки в IA подгруппе произошло у 9 (42,8%) больных через 7 дней патогенетической терапии, в IB подгруппе этот показатель изменился у 7 (38,9%) пациентов через 15 дней. В IIA подгруппе размеры селезенки уменьшились у 8 (34,7%) обследованных через 10 дней, в IIБ — 6 (35,3%) пациентов через 15 дней от начала лечения. В IIIA подгруппе сокращение размеров селезенки произошло у 6 (40%) больных через 8 дней, в IIВ — у 3 (27,3%) пациентов через 15 дней. В IVA подгруппе изменения размеров селезенки произошло у 6 (37,5%) через 10 дней, а у 3 (27,3%) пациентов IVB подгруппы — через 15 дней лечения ($p < 0,05$).

Произошли положительные изменения биохимических показателей крови (см. табл. 4). Уровень общего билирубина в крови у 6 (28,5%) пациентов IA подгруппы снизился до нормальных показателей через 7 дней от начала терапии ремаксолом, в IB подгруппе — у 5 (27,8%) человек —

через 10 дней терапии. В подгруппе IIA нормализация уровня билирубина произошла у 5 (21,7%) больных на 12 день лечения, в IIБ — у 3 (17,6%) человек и только через 15 дней терапии. В подгруппе IIIA снижение уровня билирубина до нормы произошло у 3 (20%) больных на 10 день лечения, в IIВ подгруппе — только у 2 (18,2%) пациентов и через 15 дней терапии. В IVA подгруппе нормализация уровня билирубина наблюдалась у 3 (18,7%) больных только на 10 день лечения, в IVB — у 2 (18,1%) пациентов через 15 дней терапии ($p > 0,05$).

Показатели АЛТ снизились до нормы на 7 дней от начала лечения у 13 (61,9%) больных IA подгруппы и у 6 (33,3%) IB подгруппы — через 15 дней терапии. Во IIA подгруппе похожие изменения отмечались у 15 (65,2%) пациентов на 10-й день патогенетической терапии, а в IIБ — у 6 (35,3%) больных через 15 дней терапии. В IIIA подгруппе изменения АЛТ до нормы определялись у 8 (53,3%) человек на 11-й день терапии, в IIВ — у 4 (36,3%) пациентов через 15 дней терапии. В IVA подгруппе снижение АЛТ до нормальных показателей отмечались у 7 (43,7%) пациентов на 10-й день терапии, в IVB подгруппе — у 3 (27,3%) больных через 15 дней терапии ($p > 0,05$).

Таким образом, исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что включение ремаксола в схему комплексного лечения пациентов с туберкулёзом лёгких, ВИЧ инфекцией с сопутствующим ХГС на фоне алкогольного и токсико- медикаментозного генеза повышает эффективность лечения, что выражается в более быстром (7–11 дней в основных подгруппах против 12–16 дней — в контрольных) купировании основных клинических симптомов (диспепсического синдрома, гепатоспленомегалии) и улучшением биохимических показателей крови (уровня общего билирубина и АЛТ).

Ремаксол относится к метаболическим корректорам, оказывающим комплексное цитопротекторное действие: янтарная кислота, входящая в его состав, является продуктом 5-й и субстратом 6-ой реакции цикла Кребса, следовательно, участвует в процессах тканевого дыхания, обеспечивает синтез АТФ, увеличивает утилизацию кислорода и обладает антиоксидантной активностью. Рибоксин — предшественник АТФ, способствует повышению скорости анаэробного гликолиза и активизации ряда ферментов цикла Кребса, опосредовано улучшает микроциркуляцию. Меглюмин (N-метилглюкамин) — детоксикант, метио-

нин ко-фактор реакций трансметилирования, необходимых для синтетических процессов, а никотинамид входит в состав коферментов НАД и НАДФ, катализирующих окислительно-восстановительные процессы в жировых клетках.

Благодаря всем перечисленным свойствам, препарат обладает мембраностабилизирующим и гепатопротекторным действием, что подтверждено результатами данного исследования: уменьшением выраженности клинических проявлений (астенического синдрома, субиктеричности склер, гепатолиенального синдрома) и снижением уровня печеночных показателей в более короткие сроки. Вместе с тем, сравнение результатов лечения групп пациентов с туберкулезом и ХГС в зависимости от сопутствующей патологии выявило более выраженный эффект ремаксола у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией по купированию диспепсического синдрома, гепатомегалии и снижению уровня аланинаминотрансферазы, что может быть связано с особенностями патогенеза данных патологий. Нежелательных явлений

на введение ремаксола не отмечалось, все пациенты получили препарат в полном объеме.

Выводы

Включение ремаксола в схему терапии пациентов с туберкулезом лёгких, ВИЧ инфекцией с сопутствующим ХГС на фоне алкогольного и токсикомедикаментозного генеза повышает эффективность лечения, что выражается в более быстром (7–11 дней в основных подгруппах против 12–16 дней — в контрольных) купировании основных клинических симптомов (диспепсического синдрома, гепатоспленомегалии) и улучшением биохимических показателей крови: уровня общего билирубина (на 7–10-й день лечения в основной группе против 10–15 дней в контрольной) и АЛТ (на 7–11 день терапии против 15 дней в контрольных группах).

Полученные клинико-лабораторные данные вместе с хорошей переносимостью и отсутствием нежелательных явлений на введение препарата позволяют рекомендовать включение ремаксола в схемы терапии пациентов с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад об эпиднадзоре и мониторинге за туберкулезом в Европейском регионе, 2018. Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген. 2018 г. — 195 с. / Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2018. Evropejskoe regional'noe byuro VOZ. Kopenhagen. 2018 g. — 195 s. [in Russian]
2. Асратян А.А. Клинико-эпидемиологические особенности гепатитов В и С у больных туберкулезом лёгких. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — №6. — С. 20–27. / Asratyan A.A. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti gepatitov V i S u bol'nyh tuberkulozom lyogkih. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika 2013; 6: 20–27. [in Russian]
3. Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» М.: 2014. / Prikaz MZ RF ot 29 dekabrya 2014 g. № 951 «Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendacij po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuloza organov dyhaniya» M.: 2014. [in Russian]
4. Канестри В.Г. Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией. Автореф. канд. дисс. 2014. / Kanestri V.G. Bezopasnost' i perenosimost' sovremennykh skhem antiretrovirusnoj terapii u vzroslykh bol'nykh VICH-infekciej. Avtoref.kand. diss. 2014. [in Russian]
5. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза лёгких. Пульмонология. — 2008. — № 3. — С. 22. / Mishin V.Yu. Himioterapiya tuberkuloza lyogkih. Pul'monologiya. — 2008. — № 3. — С. 22. [in Russian]
6. Питулина Ю.Г., Саломехин Г.Г., Филь Г.В. Эффективность применения отечественного гепатопротектора ремаксол в комплексной терапии хронического гепатита С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — №12 (148). — С. 41–46. / Pritulina YU.G., Salomahin G.G., Fil' G.V. Effektivnost' primeneniya otechestvennogo hepatoprotektora remaksol v kompleksnoj terapii hronicheskogo gepatita S. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2017; 12 (148): 41–46. [in Russian]
7. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Архив внутренней медицины. Специальный выпуск. — 2016. — С. 1–14. / Il'chenko L.Yu., Okovityy S.V. Remaksol: mekhanizmy dejstviya i primeneniye v klinicheskoy praktike. Arhiv vnutrennej mediciny. Special'nyy vypusk 2016; 1–14. [in Russian]
8. Заплутанов В.А., Романцов М.Г., Суханов Д.С. «Ремаксол. Реферативный сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в PubMed, СПб., Тактик-Студио 2012. / Zaplutanov V.A., Romancov M.G., Suhanov D.S. Remaksol. Referativnyy sbornik eksperimental'nykh i klinicheskikh nauchnykh rabot, procitirovannykh v PubMed, SPb., Taktik-Studio 2012. [in Russian]
9. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарёва Э.В. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом лёгких Терапевтический архив. — 2016. — № 3. — С. 73–78. / Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Ushkareva Ye.V. Effect of Remaxol on the efficiency of standard treatment for infiltrative pulmonary tuberculosis Ter Arkh 2016; 88 (3): 73–78. Doi: 10.17116/terarkh201688373-78. [in Russian]
10. Шурьгин А.А., Алексеева Ю.А. Эффективность применения ремаксола в терапии поражений печени, вызванных приемом противотуберкулезных препаратов Фтизиатрия и пульмонология. 2016. — № 1. — С. 51–53. / Shurygin A.A., Alekseeva Yu.A. The effectiveness of the use of remaxol in the treatment of liver damage caused by taking anti-tuberculosis drugs Ftiziatriya i pul'monologiya 2016; 1: 51–53. [in Russian]
11. Шикалова И.А., Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Лоладзе А.Г. Особенности фармакологической коррекции острых токсических гепатопатий у больных с тяжелыми формами острого отравления алкоголем Клиническая медицина. — 2012. — № 1. — С. 60–64. Shikalova I.A., Shilov V.V., Batocyrinov B.V., Vasil'ev S.A., Loladze A.G. Features of pharmacological correction of acute toxic hepatopathy in patients with severe forms of acute alcohol poisoning Klinicheskaya medicina 2012; 1: 60–64. PMID: 22567943 [in Russian]
12. Винникова М.А., Уткин С.И., Ненастьева А.Ю., Захаров М.В. Эффективность включения ремаксола в терапию алкогольного абстинентного синдрома Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2016. — Т. 116. — № 1. — С. 40–46. / Vinnikova M.A., Utkin S.I., Nenasteva A.Y., Zakharov M.V. The efficacy of remaxol addition in the treatment of alcohol withdrawal syndrome Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova 2016; 116 (1): 40–46. Doi: 10.17116/jnevro2016116140-46 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Питулина Ю. Г. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж

Филь Г. В. — ассистент кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж

Корниенко С. В. — главный врач, Воронежский областной противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой, Воронежская обл., Воронеж

Плохотнюк Н. В. — зам. главного врача по методической работе Воронежский областной противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой, Воронежская обл., Воронеж

Сравнительный анализ современных подходов к лечению *M.genitalium*-инфекции в клинической практике

В. И. КИСИНА¹, *И. В. РОМАНОВА¹, О. В. ЖУКОВА¹, С. В. ЯКОВЛЕВ²

¹ Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

Comparative Analysis of Modern Approaches to the Treatment of *M. Genitalium* Infection in Clinical Practice

V. I. KISINA¹, I. V. ROMANOVA¹, O. V. ZHUKOVA¹, S. V. YAKOVLEV²

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology, and Cosmetology of Moscow City Health Department, Moscow

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

Mycoplasma genitalium — патогенный микроорганизм, передаваемый половым путем. Традиционно в терапии *M.genitalium*-инфекции использовались тетрациклины, макролиды и фторхинолоны. В настоящее время вызывает повышенное беспокойство тот факт, что *M.genitalium* стремительно развивает резистентность к нескольким классам противомикробных препаратов, что ставит под угрозу контроль над этой инфекцией. Произведен ретроспективный анализ 214 амбулаторных карт пациентов с *M.genitalium*-инфекцией за 2015—2016 гг., наблюдавшихся в различных филиалах МНПЦДВК ДЗМ. В процессе аналитической работы мы сравнили полученные данные по лечению *M.genitalium*-инфекции с Европейскими клиническими рекомендациями. Провели параллель с Национальным руководством по акушерству и гинекологии, приказом Минздрава России №572Н, Евразийскими клиническими рекомендациями 2016 г. В результате проведенной работы получены данные об использовании в лечении *M.genitalium*-инфекции антимикробных препаратов, абсолютно не показанных для элиминации данного микроорганизма, ошибки в схемах терапии и разрозненность в клинических рекомендациях дерматовенерологов и акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: *M.genitalium*-инфекция, рекомендации, резистентность, лечение.

Mycoplasma genitalium is a sexually transmitted pathogen. Traditionally, tetracyclines, macrolides, and fluoroquinolones have been used in the treatment of *M.genitalium* infections. It is currently a matter of concern that *M.genitalium* is rapidly developing resistance to several classes of antimicrobials, which threatens the control of this infection. A retrospective analysis of 214 outpatient records of patients with *M.genitalium* infection for 2015—2016, observed in various branches of Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology, and Cosmetology was made. The obtained data for the treatment of *M.genitalium* infection were compared with European clinical guidelines in the course of analytical work. The National Guidelines on Obstetrics and Gynecology, Order of the Ministry of Health of Russia No. 572N, and 2016 Eurasian Clinical Recommendations were compared. As the result of this work, it was found that some antimicrobial drugs used in the treatment of *M.genitalium* infection have absolutely no indication of the elimination of this microorganism, as well as the errors in treatment regimens and fragmentation in the clinical recommendations of dermatologists, venereologists, obstetricians, and gynecologists.

Keywords: *M.genitalium* infection, recommendations, resistance, treatment

Введение

Mycoplasma genitalium — патогенный микроорганизм, передаваемый половым путем. В Европе по распространённости занимает второе место после *Chlamydia trachomatis* [1]. По данным Британской ассоциации сексуального здоровья распространённость инфекции *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* среди пациентов с негонококковым уретритом (НГУ) варьируется от 11 до 50% и от 6 до 50% соответственно [2]. По данным клинического исследования установлено,

что половина мужчин и 60,0% женщин, инфицированных *M.genitalium*, не имели симптомов заболевания при обращении к специалисту [3]. *M.genitalium* — одна из причин НГУ у мужчин и цервицита у женщин и способна приводить к таким репродуктивно значимым осложнениям, как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин, трубное бесплодие [4], эпидидимит и приобретённый половым путём реактивный артрит [5]. При обращении в клинику мужчины предъявляют такие субъективные жалобы как зуд, жжение при мочеиспускании; уретральные выделения различной интенсивности; болезненность во время полового акта; частые позывы к мочеиспусканию. Женщин беспокоят

© Коллектив авторов, 2019

*Адрес для корреспонденции: irina.vm@inbox.ru

патологические влагалищные выделения; зуд, жжение при мочеиспускании; метроррагии; диспареуния; боли внизу живота.

Обнаружение *Mycoplasma genitalium* произошло более 3 десятилетий назад [6], но из-за «причудливой» природы и трудностей в диагностике, длительное время оставалась загадкой для исследователей. Прорывом в изучении природы *M. genitalium* стала разработка методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). После разработки методов полимеразной цепной реакции (ПЦР), *M. genitalium* получила признание в качестве одной из инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [7, 8]. *M. genitalium* передается при половых контактах, преимущественно вагинальных [9]. Установлена также передача *M. genitalium*-инфекции при анальных сексуальных контактах [10]. Вертикальный путь по-прежнему является не установленным, однако *M. genitalium* была выделена из дыхательных путей новорожденных [11].

Отсутствие пептидогликана исключает использование бета-лактамов и других антибиотиков, действующих на клеточную стенку, что значительно сокращает возможности лечения *M. genitalium*-инфекции. Традиционно в терапии *M. genitalium*-инфекции использовались тетрациклины, макролиды и фторхинолоны. Доксикалин был самым широко используемым антибиотиком среди данных групп, но уровень излечения данным препаратом по данным исследований последних лет не превышает 30–40% [12, 13]. В настоящее время вызывает повышенное беспокойство тот факт, что *M. genitalium* стремительно развивает резистентность к нескольким классам противомикробных препаратов, что ставит под угрозу контроль над этой инфекцией [14]. Научными исследованиями установлено, что неудачи лечения *M. genitalium*-инфекции обусловлены инфицированием мутантными штаммами и формированием мутаций, определяющих резистентность к антибиотикам, в процессе лечения.

Основным представителем группы макролидов, использующимся для лечения *M. genitalium*-инфекции, является азитромицин. Данный препарат назначается традиционно 2 схемами. Однократный приём 1 г и расширенный режим 1,5 г в течение 5 дней. Ранее частота элиминации *M. genitalium* при назначении однократной дозы лечения азитромицином составляла 85%, но дальнейшие исследования продемонстрировали снижение показателя в различных географических регионах [12, 13]. В исследовании Manhart et al. показана только 40%-ная степень излечения у пациентов по сравнению с 30%-ной частотой излечения у пациентов, получавших доксицилин [15]. Ещё одно исследование Twin et al. (Австралия) продемонстрировало снижение случаев эрадикации *M. genitalium* с 84% (2005–2007) до 69%

(2007–2009) [16]. В Гренландии, где распространена хламидийная инфекция, и для её лечения используется 1,0 г азитромицина однократно, зарегистрирована 100% устойчивость штаммов *M. genitalium* к макролидам [17]. В одном научном обзоре литературы сделан вывод о том, что однократный режим приема азитромицина индуцирует резистентность к препаратам из группы макролидов [18]. Расширенный курс азитромицина считается более результативным для лечения *M. genitalium*-инфекции, однако также является неэффективным если устойчивость к макролидам уже присутствует. Вторым препаратом по частоте назначения из группы макролидов является джозамицин. Наиболее широко он используется в России. В одном исследовании установлено, что эффективность применения джозамицина для лечения уретрита, вызванного *M. genitalium*, составила 93,5% [19]. Резистентность *M. genitalium* может развиться и к данному антибиотику, но при этом сформируется устойчивость только к 16-членным макролидам, а не ко всей группе. Первое исследование, демонстрирующее развитие устойчивости *M. genitalium* к антимикробным препаратам из группы макролидов, опубликовано в 2006 г. [20]. Устойчивость к антибактериальным препаратам из группы макролидов у *M. genitalium* связана с нуклеотидными заменами в V домене гена 23S рРНК. Механизм устойчивости к макролидам включает в себя изменение рибосомных белков, которые препятствуют связыванию препарата с рибосомами. В 2008 году в данной области гена были выделены три мутации A2058G, A2059G и A2058C (нумерация *E. coli*) отвечающие за резистентность к макролидам [21]. Две дополнительные мутации (A2059C и A2058T) были идентифицированы в 2012 году [22]. Мутация A2062G впервые была описана в России в исследовании посвященном изучению эффективности лечения джозамицином у пациентов с *M. genitalium*-инфекцией [19]. Было отмечено, что мутации A2058G и A2059G приводят к резистентности к 15-членным макролидам, таким как азитромицин. Мутация A2059G помимо этого приводит к высокоуровневой резистентности к 16-членным макролидам, таким как джозамицин. Мутация A2062G вызывает устойчивость *M. genitalium*-инфекции только к 16-членным макролидам [23].

Моксифлоксацин — фторхинолон четвертого поколения, является наиболее часто используемым препаратом второй линии. Фторхинолоны второго и третьего поколений, такие как ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин, недостаточно эффективны для элиминации *M. genitalium*. Использование моксифлоксацина для лечения *M. genitalium*-инфекции было впервые предложено в 2006 году, и многие начальные исследования демонстрировали практически 100% степень излече-

Таблица 1. Рекомендации по лечению *M.genitalium*-инфекции IUSTI/ВОЗ (2016)

Первая линия		
(при отсутствии резистентности к макролидам) течение 4 сут.	Азитромицин	500 мг — 1-й день, затем по 250 мг 1 р/д в течение 4 сут.
	Джозамицин	500 мг 3 р/д в течение 10 сут.
Вторая линия		
(при наличии резистентности к макролидам)	Моксифлоксацин	400 мг 1 р/д в течение 7—10 сут.
Третья линия		
(при неэффективности препаратов 1 и 2 линии)	Пристинамицин	1,0 г 4 р/д в течение 10 сут.
	Доксициклин	100 мг 2 р/д в течение 14 сут.
	(Эффективность ~30%)	

ния [24, 25]. Первые сведения о мутации, связанной с резистентностью *M.genitalium* к моксифлоксацину, был получен из Сиднея, Австралия [26]. Устойчивость к моксифлоксацину варьирует в разных частях мира; в Японии отмечается тенденция роста (47%), в то время как в Лондоне (Великобритания) этот уровень составляет лишь 5 и 15% в австралийских клиниках сексуального здоровья [27,28]. Антибактериальная активность моксифлоксацина связана с его ингибирующим воздействием на ДНК-гиразу (состоящую из двух GyrA и двух GyrB субъединиц), и топоизомеразу IV (состоящую из двух ParC и двух ParE субъединиц). Было установлено, что мутации в генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* обуславливают формирование устойчивости возбудителя к действию антибактериальных препаратов ряда фторхинолонов [29].

С ростом уровня резистентности к антибактериальным препаратам необходимо проводить одновременно диагностику *M.genitalium* и наличие генов устойчивости. Недавно был разработан мультиплексный анализ под названием MG 23S, который использует новую технологию PlexZyme и PlexPrime для диагностики *M.genitalium*-инфекции и обнаружения 5 мутаций резистентности к макролидам [30]. При этом анализе было оценено 400 образцов, и результаты сравнивались с эталонным количественным методом ПЦР. Установлено, что чувствительность *M.genitalium* и обнаружению мутации составляет 99,1 и 97,4% соответственно, а специфичность для них составила 98,5 и 100% соответственно [30]. Применение таких методов необходимо при выборе подходящих антибиотиков для лечения *M.genitalium*-инфекции. Дальнейшие исследования будут определять возможное будущее использование данного набора для диагностики.

Принимая во внимание возрастающую резистентность *M.genitalium* к макролидам и фторхинолонам, режим лечения должен быть коротким и удобным для пациента для обеспечения высокого уровня комплаентности. Самые последние европейские рекомендации 2016 года разделили терапию *M.genitalium*-инфекции в зависимости от отсутствия или наличия резистентности к макролидам среди изолятов. Рекомендуемые схемы лечения в соответствии с европейскими принципами лечения *M.genitalium*-инфекции показаны в табл. 1 [5].

Пристинамицин — препарат из группы стрептограмминов — единственный антибактериальный препарат с зарегистрированной эффективностью в отношении штаммов *M.genitalium*, устойчивых к азитромицину, моксифлоксацину и доксициклину. В Европе данный препарат зарегистрирован только во Франции.

Ситафлоксацин, еще один фторхинолон четвертого поколения, обладает активностью *in vitro* против *M.genitalium*, аналогичной активности моксифлоксацина [31]. Режим ситафлоксацина 100 мг 2 раза в день в течение 7—14 дней приводил к коэффициентам излечения >95% у пациентов с уретритом и цервицитом, вызванных *M.genitalium* в Японии, включая пациентов с предшествующей неудачей лечения другими антибиотиками [32, 33]. Препарат уже зарегистрирован для использования в Японии для лечения *M.genitalium*-инфекции [34].

Спектиномицин относится к классу аминоциклитов, относящимся к группе аминогликозидов. Он действует путем связывания с 30S рибосомной субъединицей, ингибирующей синтез белка, и считается главным образом бактериостатическим. Спектиномицин широко используется в ветеринарии для лечения микоплазменных инфекций в основном в сочетании с линкомицином, вероятно, для снижения быстрого развития резистентности и синергетического эффекта [34]. Спектиномицин может быть многообещающим вариантом для лечения *M.genitalium*-инфекции, так в одном исследовании Falk и Jensen успешно вылечили случай резистентного к макролидам уретрита, вызванного *M.genitalium* [35]. Однако для определения соответствующего режима терапии данным препаратом необходимы дальнейшие исследования.

Золифлодацин является перспективным кандидатом для лечения *M.genitalium*-инфекции из-за его высокой активности *in vitro* против данного микроорганизма, низкой частоты устойчивости и отсутствия перекрестной резистентности как к фторхинолонам, так и макролидам. Установлено, что Золифлодацин обладает хорошей биодоступностью, высокой безопасностью и переносимостью. Таким образом, имеет смысл рассмотреть вопрос о дальнейшем развитии золифлодацина для лечения *M.genitalium*-инфекции, а также других ИППП [36].

Таблица 2. Причины обращения пациентов к дерматовенерологу

Причины обращения в клинику	Мужчины	Женщины
Субъективные симптомы	127 (74,27%)	21 (48,8%)
Профилактический осмотр	28 (16,37%)	11 (25,6%)
Половой партнер больного с <i>M.genitalium</i> -инфекцией	8 (4,68%)	3 (7%)
Направлен урологом/гинекологом	8 (4,68%)	8 (18,6%)

Таблица 3. Схемы лечения пациентов с инфекцией, вызванной *M.genitalium*

Препарат	Схема назначения	Число, %
Джозамицин	500 мг × 3 р/д 10 дней	37,9
Доксициклин	100 мг × 2 р/д 10 дней	32,7
Доксициклин или Джозамицин	100 мг × 2 р/д 7 или 14 дней	11,7
Азитромицин	500 мг × 3 р/д 7 или 14 дней	0,5
	500 мг × 2 р/д 10 дней	2,3
Моксифлоксацин	250 мг × 2 р/д 7 или 14 дней	1
Левифлоксацин	400 мг × 1р/д 10 дней	0,5
	500 мг × 1р/д 10 дней	1,4
Офлоксацин	200 мг × 2р/д 10 дней	0,5
Кларитромицин	250 мг × 3р/д 10 дней	0,5
Амоксициллин	1,0 × 2 р/д 7 дней	0,5
Нет данных		11,7

Материал и методы

В процессе проведения клинического исследования был произведен ретроспективный анализ 214 амбулаторных карт пациентов с *M.genitalium*-инфекцией за 2015—2016 гг. Целью данной работы была оценка оказания специализированной помощи пациенту при обращении к врачу-дерматовенерологу. Особенно важный интерес представляли схемы терапии *M.genitalium*-инфекции, учитывая способность возбудителя к быстрому развитию антибиотикорезистентности. В процессе аналитической работы мы сравнили полученные данные по лечению *M.genitalium*-инфекции с Европейскими клиническими рекомендациями. Провели параллель с Национальным руководством по акушерству и гинекологии, приказом Минздрава России №572Н, поскольку начиная с середины 1994 в работу по выявлению и лечению ИППП активно включились врачи смежных специальностей, в частности акушеры-гинекологи. Также оценили стратегию и тактику рационального применения антимикробных средств для терапии *M.genitalium*-инфекции в Евразийских клинических рекомендациях 2016 г.

Результаты и обсуждение

Среди 214 пациентов мужчин было 171 (80%), женщин 43 (20%). Возраст пациентов варьировался от 22 до 75 у мужчин и 21 — 55 у женщин. При детальном анализе причин обращения пациентов в клинику выделены следующие группы, указанные в табл. 2.

Как видно, из табл. 2, преобладающее большинство мужчин (74,27%), в отличие от женщин (48,8%), имеют различного рода жалобы, что заставляет их обращаться за медицинской помощью. Мужчин чаще всего (72,5%) беспокоят выделения различного рода и интенсивности, а также дизурия. У женщин же *M.genitalium*-инфекция чаще протекает бессимптомно, что может приводить к распространению инфекции в верхние отделы половой системы и развитию осложнений, основными из которых являются воспалительные заболевания органов малого таза. Основными жалобами женщин были выделения из половых путей

(76,2%). Данная картина является типичной для большинства инфекций урогенитального тракта.

Препараты первой линии терапии, которые назначались при выявлении у пациента *M.genitalium*-инфекции представлены в табл. 3.

Сопоставив полученные данные с табл. 1, видим, что в Московском регионе врачи предпочитают назначать доксициклин, эффективность которого, по данным международных исследований, не превышает 30% [5]. Азитромицин в расширенной схеме, рекомендуемый для назначения в качестве препарата первой линии согласно Европейским рекомендациям, назначается лишь в 2,8%. При этом схемы терапии не согласуются ни с одними рекомендациями по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией. Моксифлоксацин — препарат второй линии согласно Европейским рекомендациям, назначается врачами Московского региона лишь в 1%. Однако другие фторхинолоны (левофлоксацин, офлоксацин), которые обладают низкой активностью в отношении *M.genitalium*-инфекции, используются в 2,4% случаях [37]. В инструкциях по применению указанных препаратов *M.genitalium* отсутствует. Кларитромицин и амоксициллин также не используются для лечения *M.genitalium*-инфекции. Данных за эффективное применение этих антимикробных препаратов нет.

Помимо лекарственных средств представленных в табл. 3, врачами-дерматовенерологами при первичном выявлении у пациента *M.genitalium*-инфекции назначались следующие комбинации препаратов, представленные в табл. 4.

Комбинации препаратов, представленные в табл. 4, являются сугубо авторским решением небольшой доли специалистов и не имеют под собой никакой доказательной базы, ни в одних клинических рекомендациях по ведению пациентов

Таблица 4. Схемы лечения пациентов с инфекцией, вызванной *M.genitalium* (продолжение)

Комбинация препаратов	Число, %
Доксициклин 100 мг × 2 р/д 10 дней + Джозамицин 500 мг × 3 р/д 10 дней	0,5
Доксициклин 100 мг × 2 р/д 10 дней С 11 дня Джозамицин 500 мг × 3 р/д 7 дней	0,5
Доксициклин 100 мг × 2 р/д 14 дней + Азитромицин 1,0 однократно	0,5
Доксициклин 100 мг × 2 р/д 14 дней С 15 дня Азитромицин 500 мг × 1 р/д 9 дней	1,4
Доксициклин 100 мг × 2 р/д 10 дней + Азитромицин 1—7—14 д по 1,0 г	0,5
Доксициклин 100 мг × 2 р/д 10 дней С 11 дня Моксифлоксацин 400 мг × 1 р/д 10 дней	1,4
Левифлоксацин 500 мг × 1 р/д 10 дней + Азитромицин 1—7—14 д по 1,0 г	0,5

Таблица 5. Рекомендации по лечению *M.genitalium*-инфекции Национального руководства по гинекологии (2017)

Препарат выбора	Доксициклин	100 мг 2 р/д в течение 10 сут.
	Джозамицин	500 мг 3 р/д в течение 10 сут.
Альтернативный препарат	Офлоксацин	400 мг 2 р/д в течение 10 сут.

Таблица 6. Рекомендации по лечению *M.genitalium*-инфекции Евразийских клинических рекомендаций (2016)

Препарат выбора	Доксициклин	100 мг 2 р/д в течение 10 сут.
	Джозамицин	500 мг 3 р/д в течение 10 сут.
Альтернативный препарат	Офлоксацин	400 мг 2 р/д в течение 10 сут.
Лечение беременных	Джозамицин	500 мг 3 р/д в течение 10 сут.

с *M.genitalium*-инфекции не указаны. Более того подобное хаотичное сочетание антибиотиков будет приводить к еще более стремительному развитию резистентности *M.genitalium*.

Более 20 лет проблемами ИППП занимаются не только врачи-дерматовенерологи, но и врачи — акушеры-гинекологи. Согласно Национальному руководству по акушерству и гинекологии [38] при выявлении у пациентки *M.genitalium*-инфекции, необходимо назначать лечение указанное в табл. 5.

Как видно из табл. 5 в качестве препарата выбора рекомендован доксициклин, эффективность которого, как мы уже отмечали, не превышает 30%. А альтернативный препарат офлоксацин не эффективен для лечения *M.genitalium*-инфекции.

Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией, беременным женщинам в случае выявления у них данного микроорганизма, следует назначать азитромицин в расширенной схеме (1 день 500 мг однократно, затем по 250 мг 1 р/день со 2 по 5-е сутки) [5]. В Национальном руководстве по акушерству [39] указано, что необходимо проводить терапию азитромицином 1,0 г однократно, либо джозамицином 500 мг 3 р/день 7—10 дней. В данной статье мы уже указывали тот факт, что однократная доза азитромицина эффективна не более чем в 40% случаях, а также способна индуцировать формирование мутантных штаммов *M.genitalium* к макролидам [12, 13, 15—18]. Помимо Национального руководства акушеры-гинекологи в своей практике используют приказ 572 Н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [40], в котором для лечения *M.genitalium*-инфекции рекомендовано использовать азитромицин и амоксициллин (без

указания схемы). Амоксициллин не показан для эрадикации *M.genitalium*, он отсутствует во всех рекомендациях по лечению данной инфекции. Так как дозировка азитромицина не указана, оценить правильность рекомендаций мы не можем.

В Евразийских клинических рекомендациях [41] по рациональному применению антимикробных средств в амбулаторной практике указано лечение уретрита, вагинита, цервицита, вызванного *M.genitalium*, представленное в табл. 6.

Как видно из табл. 6, схемы терапии *M.genitalium* Евразийских клинических рекомендаций совпадают с таковыми в Национальном руководстве по акушерству и гинекологии, детальный разбор которых дан выше. Кроме этого, необходимо отметить, что доказательные данные, подтверждающие этиологическое значение *M.genitalium* в развитии синдрома патологических влагалищных выделений (вагинит) отсутствуют.

В результате проведенного нами исследования, посвященного анализу и оценке тактики лечения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией, врачами-дерматовенерологами Московского региона, а также рекомендаций для акушеров-гинекологов, мы получили пеструю картину антимикробных препаратов и схем их назначения. Часть указанных антибиотиков отсутствуют в последних международных клинических рекомендациях по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией, основанных на множестве доказательных исследований, либо назначаются в некорректной дозировке. В инструкциях по применению к данным препаратам *M.genitalium* также отсутствует. Учитывая стремительное развитие антибиотикорезистентности *M.genitalium*, данные нарушения будет приводить лишь к усугублению ситуации. Еще одним важным моментом является отсутствие единого взгляда на лечение *M.genitalium*-инфекции у

специалистов смежных специальностей, что также будет затруднять решение основной проблемы по эрадикации *M.genitalium*. Таким образом, необходима разработка и внедрение новых современ-

ЛИТЕРАТУРА

1. Sonnenberg P., Ison C.A., Clifton S., Field N., Tanton C., Solda K. et al. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol* 2015; 44 (6): 1982–1994.
2. Horner P., Blee K., O'Mahony C., Muir P., Evans C., Radcliffe K. et al. 2015 UK National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2016; 27 (2): 85–96.
3. Gesink D., Racey S., Seah C., Zittermann S., Mitterni L., Juzkiw J. et al. *Mycoplasma genitalium* in Toronto, Ont Estimates of prevalence and macrolide resistance. *Can Fam Physician* 2016; 62 (2): e96–101.
4. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 1: 61 (3): 418–426.
5. Jensen J.S., Cusini M., Gomberg M., Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016; 30 (10): 1650–1656.
6. Tully J.G., Taylor-Robinson D., Cole R.M., Rose D.L. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981; 1 (8233): 1288–1291.
7. Jensen J.S., Uldum S.A., Sondergard-Andersen J., Vuust J., Lind K. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1991; 29 (1): 46–50.
8. Taylor-Robinson D., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24 (3): 498–514.
9. Manhart L.E., Holmes K.K., Hughes J.P., Houston L.S., Totten P.A. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health* 2007; 97 (6): 1118–1125.
10. Edlund M., Blaxhult A., Bratt G. The spread of *Mycoplasma genitalium* among men who have sex with men. *Int J STD AIDS* 2012; 23 (6): 455–456.
11. Luki N., Lebel P., Boucher M., Doray B., Turgeon J., Brousseau R. Comparison of polymerase chain reaction assay with culture for detection of genital mycoplasmas in perinatal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17 (4): 255–263.
12. Björnelius E., Anagrus C., Bojs G., Carlberg H., Johannisson G., Johansson E. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect* 2008; 84 (1): 72–76.
13. Mena L.A., Mroczkowski T.F., Nsuami M., Martin D.H. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (12): 1649–1654.
14. Unemo M., Jensen J.S. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. *Nat Rev Urol* 2017 Mar; 14 (3): 139–152.
15. Manhart L.E., Gillespie C.W., Lowens M.S., Khosropour C.M., Colombara D.V., Golden M.R. Standard treatment regimens for non-gonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (7): 934–942.
16. Twin J., Jensen J.S., Bradshaw C.S., Garland S.M., Fairley C.K., Min L.Y. et al. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS One* 2012; 7 (4): e35593.
17. Gesink D.C., Mulvad G., Montgomery-Andersen R., Poppel U., Montgomery-Andersen S., Binzer A. et al. *Mycoplasma genitalium* presence, resistance and epidemiology in Greenland. *Int J Circumpolar Health* 2012; 16; 71: 1–8.
18. Horner P., Blee K., Adams E. Time to manage *Mycoplasma genitalium* as an STI: but not with azithromycin 1 g! *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27 (1): 68–74.
19. Guschin A., Ryzhikh P., Rumyantseva T., Gomberg M., Unemo M. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with highload of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with josamycin. *BMC Infect Dis* 2015 Feb 3; 15: 40.
20. Bradshaw C.S., Jensen J.S., Tabrizi S.N., Read T.R., Garland S.M., Hopkins C.A. et al. Azithromycin Failure in *Mycoplasma genitalium* Urethritis. *Emerg Infect Dis* 2006 Jul; 12 (7): 1149.
21. Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Hamasuna R. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (12): 1546–1553.
22. Twin J., Jensen J.S., Bradshaw C.S., Garland S.M., Fairley C.K., Min L.Y. et al. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS one* 2012; 7 (4): e35593.
23. Sethi S., Zaman K., Jain N. *Mycoplasma genitalium* infections: current treatment options and resistance issues. *Infect Drug Resist* 2017 Sep 1; 10: 283–292.
24. Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS* 2008; 19 (10): 676–679.
25. Bradshaw C.S., Chen M.Y., Fairley C.K. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy. *PLoS One* 2008; 3 (11): e3618.
26. Couldwell D.L., Tagg K.A., Jeffreys N.J., Gilbert G.L. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. *Int J STD AIDS* 2013; 24 (10): 822–828.
27. Pond M.J., Nori A.V., Witney A.A., Lopeman R.C., Butcher P.D., Sadiq S.T. High prevalence of antibiotic-resistant *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (5): 631–637.
28. Tagg K.A., Jeffreys N.J., Couldwell D.L., Donald J.A., Gilbert G.L. Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2013; 51 (7): 2245–2249.
29. Yamaguchi Y., Takei M., Kishii R., Yasuda M., Deguchi T. Contribution of topoisomerase IV mutation to quinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Apr; 57 (4): 1772–1776.
30. Tabrizi S.N., Tan L.Y., Walker S., Twin J., Poljak M., Bradshaw C.S. et al. Multiplex Assay for Simultaneous Detection of *Mycoplasma genitalium* and Macrolide Resistance Using PlexZyme and PlexPrime Technology. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0156740.
31. Hamasuna R., Jensen J.S., Osada Y. Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4938–4939.
32. Takahashi S., Hamasuna R., Yasuda M. et al. Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2013; 19: 941–945.
33. Ito S., Yasuda M., Seike K., Sugawara T., Tsuchiya T., Yokoi S. et al. Clinical and microbiological outcomes in treatment of men with nongonococcal urethritis with a 100-mg twice-daily dose regimen of sitafloxacin. *J Infect Chemother* 2012; 18: 414–418.
34. Bradshaw C.S., Jensen J.S., Waites K.B. New Horizons in *Mycoplasma genitalium* Treatment. *J Infect Dis* 2017 Jul 15; 216: Suppl 2: S412–S419.
35. Falk L., Jensen J.S. Successful outcome of macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* urethritis after spectinomycin treatment: a case report. *J Antimicrob Chemother* 2017, 72 (2): 624–625.
36. Damião Gouveia A.C., Unemo M., Jensen J.S. *In vitro* activity of zoliflodacin (ETX0914) against macrolide-resistant, fluoroquinolone-resistant and antimicrobial-susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *J Antimicrob Chemother* 2018 May 1; 73 (5): 1291–1294.
37. Manhart L., Broad J.M., Golden M.R. *Mycoplasma genitalium*: Should We Treat and How? *Clin Infect Dis* 2011 Dec; 53: Suppl 3: S129–142.
38. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Манухин И.Б., Радзинский В.Е. Гинекология. Национальное руководство. 2017. — С. 490–493. / Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Manukhin I.B., Radzinskiy V.E. Ginekologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. 2017; 490–493. [in Russian]
39. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство. Национальное руководство. 2017. — С. 930–934. / Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E. Akusherstvo. Natsionalnoe rukovodstvo. 2017; 930–934. [in Russian]
40. Скворцова В.И. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 №572н (ред. от 12.01.2016) «об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». / Skvortsova V.I. Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.11.2012 №572n (red. ot 12.01.2016) «ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilu «akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispolzovaniya vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy)». [in Russian]
41. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016. — С 69. / Yakovlev S.V., Rafalskiy V.V., Sidorenko S.V., Spichak T.V. Strategiya i taktika ratsionalnogo primeneniya antimikrobnnykh sredstv v ambulatornoy praktike. Evraziyskie klinicheskie rekomendatsii. 2016; 69. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кисина Вера Ивановна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, Москва

Романова Ирина Викторовна — врач-дерматовенеролог Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, Москва

Жукова Ольга Валентиновна — д. м. н., главный врач Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, Москва

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2, ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Антибактериальная терапия тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых — нужны ли новые препараты?

*С. А. РАЧИНА¹, И. А. ЗАХАРЕНКОВ², С. Б. ЯЦЫШИНА³, А. А. БОБЫЛЕВ^{2,4}, А. А. ПЕТРОВ¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва

² Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск

³ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

⁴ Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Смоленск

Antibacterial Therapy of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults — Is There a Need for New Drugs?

*S. A. RACHINA¹, I. A. ZAKHARENKOV², S. B. YATSYSHINA³, A. A. BOBYLEV^{2,4}, YU. V. KHRULEVA¹

¹ RUDN University, Moscow

² Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

³ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

⁴ Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk

Тяжёлая внебольничная пневмония у взрослых остается серьёзной медицинской и социально-экономической проблемой, что обусловлено высокой летальностью, затратами на лечение и частыми клиническими неудачами даже при адекватно выбранном режиме стартовой антибактериальной терапии. Тенденция к росту в Российской Федерации частоты выявления устойчивых к пеницилинам, цефалоспорином III поколения и макролидам *S.pneumoniae*, потенциальные риски появления CA-MRSA свидетельствуют о важности мониторинга и необходимости разработки и активного внедрения в клиническую практику как быстрых методов диагностики, так и новых антибактериальных препаратов, активных против «проблемных» респираторных возбудителей. Обзор посвящён этиологии заболевания внебольничной пневмонии, тенденциям устойчивости основных респираторных возбудителей, эффективности и безопасности различных режимов антибактериальной терапии, включая назначение комбинаций лекарственных средств, а также изучению потенциальных преимуществ новых антимикробных препаратов.

Ключевые слова: тяжёлая внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, комбинации лекарственных средств, новые антимикробные препараты.

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most frequent acute infectious diseases in developed countries. Particular attention should be given to severe CAP, characterized by high mortality, high frequency of ineffectiveness of initial antibiotic therapy and treatment costs. The spread of pneumococcal isolates with reduced susceptibility to penicillin, III generation cephalosporins, macrolides, the risk of increasing the incidence of diseases caused by methicillin-resistant staphylococci and Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL), led to a significant increase in interest in new antimicrobials (AMM) in CAP therapy. The review presents current data on the epidemiology and etiology of severe CAP (including trends in the antibiotic resistance of the main bacterial pathogens in the Russian Federation), outlines the basic principles of antibiotic therapy. The features of the activity spectrum, pharmacological characteristics, the results of clinical studies of the most promising antimicrobials — ceftaroline, solithromycin, new quinolones (dalafloxacin, nonmonoxacin, etc.), and omadacycline, are considered.

Keywords: severe community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, drug combinations, new antimicrobial drugs.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространённых острых инфекционных заболеваний в мире. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВП в России в 2017 г. составила 412,3 на 100 тыс. населения [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. инфекции нижних

дыхательных путей (ИНДП), включая пневмонию, являлись ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний в мире [2]. В России в 2017 г. в структуре смертности от болезней органов дыхания на долю пневмоний приходилось 41,5% [3]. В США частота ВП составляет 649 случаев на 100 тыс. взрослого населения, при этом ежегодно по поводу ВП госпитализируется более 1,5 млн, умирает около 100000 человек [4]. Ежегодные затраты на лечение ВП в США превышают 17 млрд долларов [5], в Европе достигают 10,1 млрд евро [6].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. РУДН

Среди ИНДП наиболее пристального внимания заслуживает тяжёлая внебольничная пневмония (ТВП), под которой понимают особую форму заболевания, характеризующуюся выраженной острой дыхательной недостаточностью (ОДН), как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции [7]. Несмотря на небольшую долю в общей структуре (10% госпитализированных больных ВП), ТВП ассоциируется с быстрым прогрессированием симптомов заболевания и высокой летальностью; данная форма ВП отличается повышенным риском неэффективности стартовой антибактериальной терапии (АБТ) и более высокими затратами на лечение [7–11].

Основной причиной смерти больных ТВП является рефрактерная гипоксемия, септический шок (СШ) и полиорганная недостаточность (ПОН); в исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом при ТВП были возраст >70 лет, проведение ИВЛ, двусторонняя пневмония, сепсис, инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, коинфекция несколькими возбудителями, включая респираторные вирусы [7, 12–14].

Возможности адъювантной терапии ТВП, включая использование внутривенных иммуноглобулинов, статинов, витамина Д в улучшении прогноза являются предметом обсуждения и их применение не регламентировано [7, 15, 16]. В отношении системных глюкокортикостероидов (ГКС), несмотря на демонстрацию ряда клинических преимуществ (сокращение сроков достижения клинической стабильности, длительности госпитализации и т. д.), остается много нерешённых вопросов, поэтому рекомендации по их применению ограничиваются лечением ТВП, осложненной СШ [7, 17].

Таким образом, ключевое место среди стратегий оптимизации прогноза при ТВП по-прежнему отводится адекватной АБТ, в основе которой лежит знание этиологии заболевания, тенденций устойчивости основных респираторных возбудителей, эффективности и безопасности различных режимов АБТ, включая назначение комбинаций лекарственных средств (ЛС), а также изучение потенциальных преимуществ новых антимикробных препаратов (АМП). Этим вопросам посвящён настоящий обзор.

Этиология ТВП

Перечень потенциальных возбудителей ВП у взрослых достаточно разнообразен и определяется многими факторами: тяжесть заболевания, наличие иммуносупрессии, недавний приём АМП, сопутствующие хронические заболевания, такие как сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), алкоголизм и

др., время года, используемые методы идентификации возбудителей [18,19]. Большинство случаев ТВП установленной этиологии вызывается относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* [6, 20–22].

При наличии определенных факторов риска в этиологии ТВП возрастает актуальность *Pseudomonas aeruginosa aeruginosa*. Так, в одном из недавних многоцентровых исследований среди госпитализированных пациентов с ВП на долю данного возбудителя приходилось 4,2%; факторами риска были предшествующая колонизация/инфекция *P.aeruginosa*, трахеостомия, потребность в ИВЛ/вазопрессорах, наличие бронхоэктазов, очень тяжёлая ХОБЛ [23]. *S.aureus* чаще ассоциируется с развитием ТВП у лиц пожилого возраста, в/в наркоманов; риск инфицирования данным возбудителем возрастает на фоне или после перенесённого гриппа [7,18].

В недавнем ретроспективном 7-летнем исследовании, включавшем 391 пациента с ВП, которым требовалась госпитализация в ОРИТ (средний возраст 65±19 лет, 44% нуждались в ИВЛ, 27% — в назначении вазопрессоров), наиболее часто среди возбудителей выявлялись *S.pneumoniae*, энтеробактерии, *H.influenzae*, *P.aeruginosa* и *S.aureus*, (43,1, 20,6, 17,6, 8,2 и 6,8% случаев, соответственно) [24].

В другом исследовании, включавшем данные о 1166 пациентах с ТВП, госпитализированных в ОРИТ 102 лечебных учреждений 17 стран Европы, возбудители выявлены в 64% случаев, ведущим из них являлся *S.pneumoniae* (табл. 1) [25].

Помимо бактериальных возбудителей ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС вирус), ме-

Таблица 1. Структура возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (в рамках общеевропейского исследования GenOSept, 2005–2009 гг, n=1166) [25]

№	Возбудитель	n	%
1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	333	28,6
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	69	5,9
3	<i>Legionella pneumophila</i>	65	5,5
4	<i>Haemophilus influenzae</i>	56	4,8
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52	4,5
6	<i>Klebsiella</i> spp.	27	2,3
7	<i>Chlamydia psittaci</i>	10	0,9
8	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10	0,9
9	Ассоциация возбудителей	64	5,5
10	Вирусы	16	1,4
11	Другие*	144	12,4
12	Не установлен	427	36,6

Примечание. * — *Candida* spp. — 30 (2,6%), *Escherichia coli* — 15 (1,3%), *Streptococcus* spp. — 12 (1,0%), *Enterobacter* spp. — 10 (0,9%), *Serratia marcescens* — 8 (0,7%).

Таблица 2. Чувствительность клинических изолятов *S.pneumoniae* к АБ в РФ (многоцентровое исследование ПеГАС IV, 2010–2013 гг., n=430) [35]

АБ	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Бензилпенициллин	95,3%	4%	0,7%	0,03	1
Амоксициллин	96,3%	2,3%	1,4%	0,03	1
Цефтриаксон	91,9%	2,8%	5,3%	0,03	1
Цефтаролин	99,8%	—*	—*	0,008	0,125
Азитромицин	72,6%	2,1%	25,3%	0,06	128
Кларитромицин	72,8%	4,4%	22,8%	0,03	128
Клиндамицин	81,8%	0,9%	17,2%	0,03	32
Левовфлоксацин	100,0%	0	0	0,5	1,0
Моксифлоксацин	100,0%	0	0	0,06	0,125
Тетрациклин	65,3%	2,6%	32,1%	0,125	16
Ко-тримоксазол	46,7%	24,2%	29,1%	1	8
Линезолид	100,0%	—*	—*	0,5	1
Ванкомицин	100,0%	—*	—*	0,25	0,25
Эртапенем	99,1%	0,9%	0	0,015	0,5

Примечание. Ч — чувствительные; УР — умеренно резистентные; Р — резистентные (критерии CLSI, 2014 г.); * — не применимо, нет критериев интерпретации.

тапневмовирус человека, бокавирус человека [26, 27]. Частота выявления вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер, зависит от методов диагностики и исследуемых клинических образцов [26, 27]. При ТВП у взрослых вирусы могут быть самостоятельными возбудителями, но чаще встречаются в ассоциации с бактериальными патогенами. Так, в исследовании J. Karhu и соавт., которое включало группу наиболее тяжёлых больных ВП, нуждавшихся в ИВЛ, бактериальные возбудители выявлены в 21/49 (43%) случаев, респираторные вирусы у 5/49 (10%), ассоциация вирусов и бактериальных возбудителей — у 19/49 (39%) пациентов [28]. Среди вирусов наиболее часто обнаруживались риновирус и аденовирусы. Следует отметить, что наличие смешанной или ко-инфекции предрасполагает к более тяжёлому течению ВП и худшему прогнозу [21, 29, 30].

Российские данные по этиологии ТВП остаются немногочисленными [31–33]. По предварительным результатам многоцентрового исследования SEPIA («Структура возбудителей и практика ведения пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией в многопрофильных стационарах России»), в структуре возбудителей преобладали *S.pneumoniae* и риновирусы — 32,4 и 14,9%, соответственно [33]. Далее следовали *S.aureus* (9,5%), метапневмовирус человека (6,8%), *Klebsiella pneumoniae* (6,8%), вирусы гриппа (6,8%), *P.aeruginosa* (4,1%), *Acinetobacter (A.) baumannii* (4,1%), РС-вирус (2,7%), *E.coli* (2,7%), коронавирусы (2,7%), *L.pneumophila* (2,7%). Среди ассоциаций преобладало сочетание бактериальных возбудителей и вирусов — 60%, из них чаще других одновременно выявлялись риновирусы с *S.pneumoniae* и/или энтеробактериями. Среди ассоциаций бактериальных возбудителей наиболее частым являлось сочетание *S.pneumoniae* и *S.aureus*. В случае моноин-

фекции чаще всего выявлялись: *S.pneumoniae* — 43%, *S.aureus* — 17%, метапневмовирус человека — 10%, риновирус — 10% [33].

Резистентность возбудителей ТВП к АМП

Наибольшее клиническое значение с точки зрения выбора режимов эмпирической и этиотропной АБТ ТВП представляет мониторинг антибиотикорезистентности (АБР) *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

***S.pneumoniae*.** Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам (АБ), в первую очередь пенициллинам, и рост устойчивости к макролидам [34].

Данные мониторинга чувствительности клинических изолятов *S.pneumoniae* в РФ, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках исследования ПеГАС IV, представлены в табл. 2. Уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам остаётся относительно невысоким (4,7 и 1,4% нечувствительных изолятов, соответственно); частота выявления нечувствительных *S.pneumoniae* к цефтриаксону составила 8,1%. Большинство пневмококков сохраняли чувствительность к цефтаролину и карбапенемам, все — к линезолиду и ванкомицину. Основную проблему в РФ представляет значительно выросшая за последнее время устойчивость *S.pneumoniae* к макролидам (см. табл. 2).

Необходимо отметить, что профиль устойчивости пневмококков к АБ различается в регионах РФ [34]. Поэтому при разработке рекомендаций следует учитывать региональные/локальные тенденции АБР. В этом может помочь российская онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам AMRmap, кото-

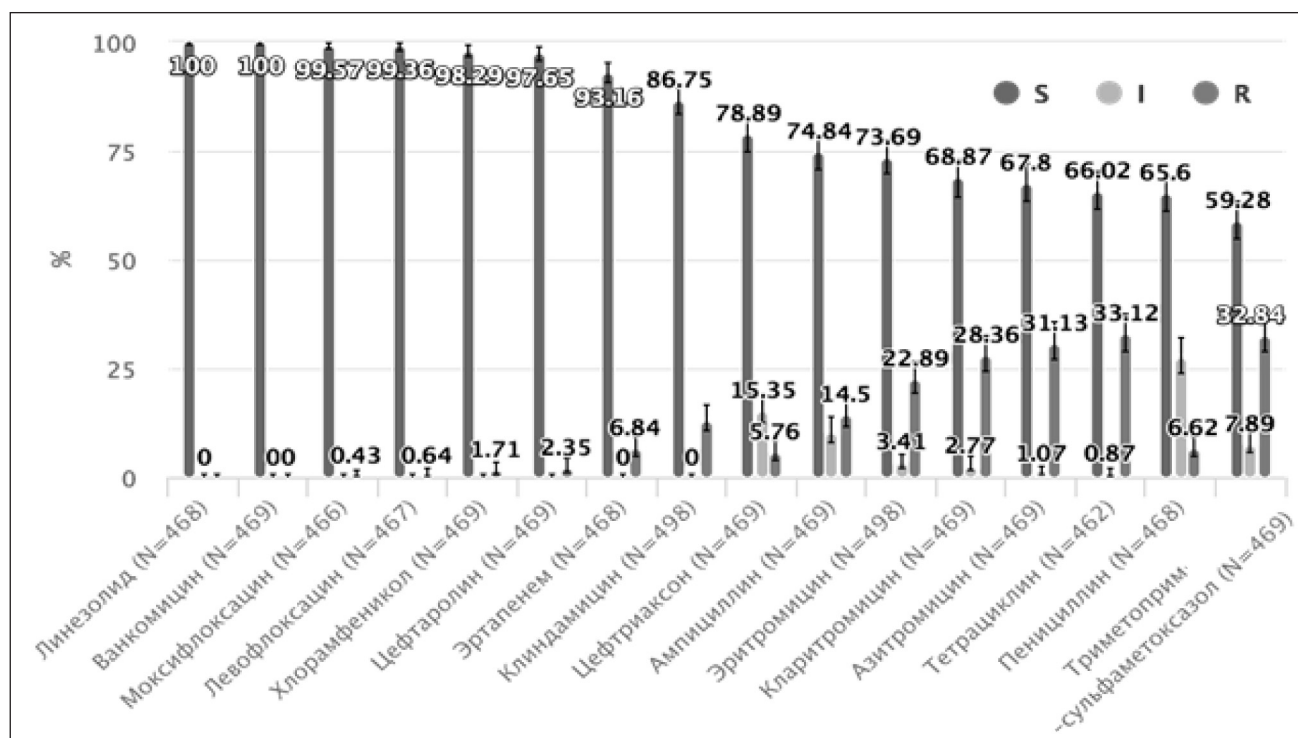


Рис. 1. Чувствительность к АБ клинических изолятов *S.pneumoniae*, выделенных в РФ в 2014—2018 гг. (по данным онлайн платформы «AMRmap») [35].

рая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к АБ за выбранный период и распространенности основных генетических детерминант резистентности [35].

Необходимо отметить продолжающийся рост устойчивости *S.pneumoniae* в РФ к пенициллинам, цефтриаксону и макролидам за период с 2014 по 2018 гг., а также появление единичных клинических изолятов пневмококков, нечувствительных к фторхинолонам (рис. 1, 2).

***H. influenzae*.** Наибольшее клиническое значение с точки зрения выбора АБ при ВП имеет рост устойчивости *H.influenzae* к аминопенициллинам, который чаще всего обусловлен продукцией β -лактамаз, гидролизующих данную группу препаратов.

Уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H.influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями остаётся относительно невысоким (10% резистентных штаммов). Цефалоспорины (ЦС) III поколения сохраняют активность в отношении большинства изолятов *H.influenzae*; не выявлено штаммов, устойчивых к фторхинолонам (табл. 3).

При выборе АБ следует также учитывать индивидуальные факторы риска АБР. Для пенициллинорезистентных пневмококков (ПРП) это возраст старше 65 лет, недавняя (<3 мес.) терапия бета-лактамами АБ, серьёзные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммуно-

дефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения [7, 34, 38].

Риск инфицирования макролидорезистентными *S.pneumoniae* выше у пожилых пациентов, при применении данной группы АБ в ближайшие 3 мес., недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами [7, 34, 38]. Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S.pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе [34].

Ещё одной проблемой, которая может существенно изменить стратегию эмпирической АБТ ТВП, является распространение внебольничных метициллинорезистентных изолятов *S.aureus* (CA-MRSA), которые устойчивы к большинству бета-лактамов и отличаются высокой вирулентностью вследствие продукции лейкоцидина Пантона–Валентина [39]. В России описаны случаи носительства и развития пневмоний, вызванных CA-MRSA у детей [40, 41]. Однако масштаб проблемы, в том числе актуальность данного возбудителя для взрослых с ТВП на данный момент окончательно не определены и требуют дополнительных исследований.

Следует также тщательно мониторировать возможность распространения среди внебольничных энтеробактерий изолятов, вырабатывающих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС),

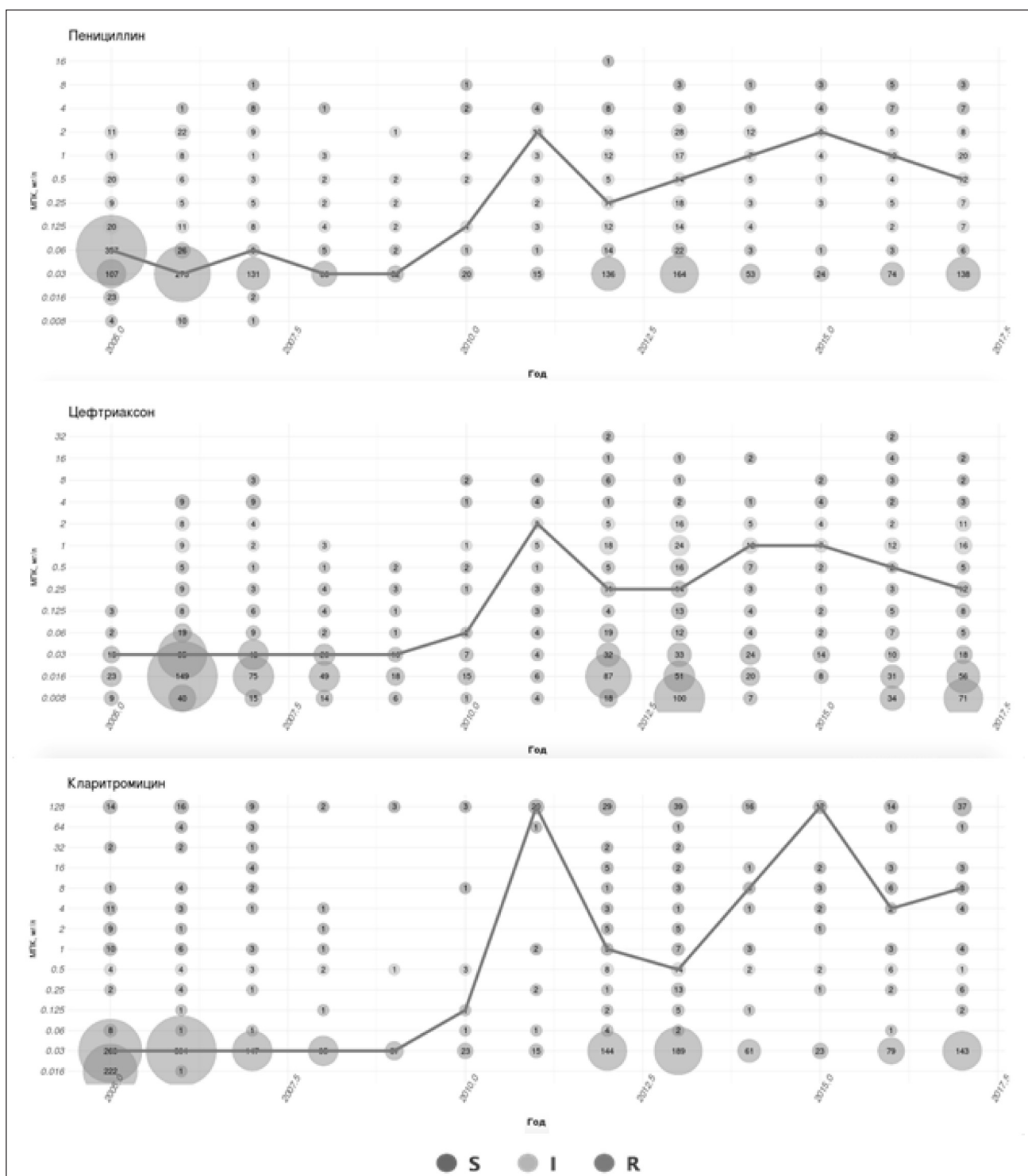


Рис. 2. Тренды МПК пенициллина ($n=2261$), цефтриаксона ($n=1748$), азитромицина ($n=2248$) для изолятов *S. pneumoniae*, выделенных в РФ в 2005–2017 гг. (по данным онлайн платформы «AMRmap») [35].

что определяет их нечувствительность к ЦС и может потребовать кардинальных изменений в режимах эмпирической АБТ.

Рекомендации по АБТ ТВП

Основные принципы лечения пациентов с ТВП изложены на страницах клинических рекомендаций [7, 17]. Среди них ключевое значение

имеет своевременное начало и адекватный выбор АБ для стартовой терапии, предполагающий назначение режимов терапии, активных в отношении всего спектра предполагаемых возбудителей.

Назначение АБ при ТВП должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ существенно ухудшает прогноз [42, 43]. Рекомендации по выбору АБ для эмпирической терапии ТВП пред-

Таблица 3. Чувствительность клинических изолятов *H.influenzae* к АБ в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС IV, 2010—2013 гг. n=110) [37]

АБ	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Амоксициллин	90%	0	10%	0,125	1,0
Амоксициллин/клавуланат	99,1%	0	0,9%	0,25	0,5
Цефотаксим	100%	0	0	0,008	0,03
Левифлоксацин	100,0%	0	0	0,015	0,03
Моксифлоксацин	100,0%	0	0	0,015	0,125
Тетрациклин	98,2%	0	1,8%	0,5	0,5
Ко-тримоксазол	66,4%	4,5%	29,1%	0,25	16,0

Таблица 4. Рекомендации по эмпирической АБТ ТВП у взрослых [17]

Пациенты без факторов риска инфицирования *P.aeruginosa*¹ и аспирации

Цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левифлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в

Пациенты с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa*¹

Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем в/в + ципрофлоксацин или левифлоксацин в/в² или Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или моксифлоксацин или левифлоксацин в/в +/- аминогликозид II—III поколения³ в/в

Пациенты с подтверждённой/предполагаемой аспирацией

Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в

При наличии показаний всем пациентам дополнительно к АБТ могут назначаться осельтамивир⁴ внутрь или занамибир ингаляционно

Примечание. ¹ — длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний приём системных АБП; ² — левифлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки; ³ — могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P.aeruginosa*; ⁴ — у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

ставлены в табл. 4 и предполагают одновременное назначение как минимум двух АБ. Несмотря на отдельные исследования, предполагающие возможность монотерапии респираторными хинолонами при ТВП, комбинированная АБТ остаётся более предпочтительной стратегией с точки зрения прогноза как при пневмококковой ВП с бактериемией, так и при ТВП непневмококковой этиологии [44, 45].

В дополнение к АБ у лиц с клиническими симптомами и признаками, предполагающими инфицирование вирусами гриппа или находящимися в критическом состоянии в период сезонного подъёма заболеваемости гриппом в регионе рекомендуется одновременно с АБ назначение ингибиторов нейраминидазы (осельтамивира и др.) [7, 17].

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП, т.к. данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ [7, 17]. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный приём АБ в рамках концепции ступенчатой терапии. Возможность перехода на пероральный способ введения АБ у большинства пациентов появляется в среднем через 2—4 дня с момента начала лечения.

У пациентов без факторов риска инфицирования *P.aeruginosa* и предполагаемой/документированной аспирацией эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в от-

ношении наиболее вероятных «типичных» бактериальных возбудителей (в первую очередь *S.pneumoniae*) и *L.pneumophila* (см. табл. 4) [7, 17]. Режимы терапии в целом характеризуются ожидаемой сопоставимой эффективностью, выбор конкретного АБ может определяться рядом дополнительных факторов — сопутствующими заболеваниями, затратной эффективностью и т. д.

У пациентов второй группы режимы стартовой АБТ должны включать препараты, активные как в отношении *S.pneumoniae* и *L.pneumophila*, так и *P.aeruginosa* [7, 17]. АМП выбора у пациентов с документированной/предполагаемой аспирацией являются ингибиторозащищенные бета-лактамы, карбапенемы; альтернатива — комбинация ЦС III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [7, 17].

Оптимальная продолжительность применения АБТ при ТВП до настоящего времени не определена. Метаанализ исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с ВП относительно коротким (≤ 7 дней) и более длительным (≥ 7 дней) курсом АБТ не выявил различий между группами, однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ [46]. В связи с этим, по мнению экспертов, при тяжёлой ВП неуточнённой этиологии продолжительность АБТ должна составлять не менее 10 дней [7, 17].

Следует отметить, что рекомендации по выбору АМП при ТВП имеют ограниченную доказательную базу, так как данная категория боль-

ных, особенно нуждающихся в ИВЛ и вазопрессорах, обычно не включается в сравнительные рандомизированные клинические исследования (РКИ). Поэтому выбор АМП в большинстве случаев строится на эпидемиологических данных структуры возбудителей, знании особенностей фармакодинамики и фармакокинетики АБ, наблюдательных исследованиях и экстраполяции данных об эффективности и безопасности препаратов, полученной у пациентов с нетяжёлой ВП.

Кроме того, анализ исследований свидетельствует о достаточно высокой частоте неэффективности стартовых режимов АБТ у госпитализированных больных ВП даже при их адекватном выборе, которая может превышать 30% у лиц с ТВП и сопровождается ухудшением прогноза, увеличением длительности пребывания в стационаре и дополнительными затратами [47, 48].

Распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к пенициллину, цефалоспорином III поколения, макролидам, риски увеличения числа случаев заболеваний, вызванных CA-MRSA и энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, свидетельствуют о растущей потребности в новых АБ для лечения ВП.

Перспективные АБ при ВП у госпитализированных пациентов

Среди зарегистрированных АБ при ВП у госпитализированных пациентов особого внимания заслуживает цефтаролин, из перспективных — солитромицин, новые хинолоны (далафлоксацин, немонаксацин и др.) и омадацилин.

Цефтаролин. Цефтаролин зарегистрирован в РФ для лечения ВП у взрослых в 2012 г. Относится к ЦС V поколения, после в/в введения пролекарство цефтаролина фосамил быстро превращается в активный цефтаролин [49]. Бактерицидное действие препарата, как и других ЦС, обусловлено ингибированием пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), вовлечённых в процесс синтеза и восстановления клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий, причём в отличие от других бета-лактамов цефтаролин обладает высокой афинностью в отношении двух белков — ПСБ2а и ПСБ2х, определяющих устойчивость к метициллину у *S.aureus* и к пенициллину — у *S.pneumoniae*, соответственно [49]. Наиболее существенными преимуществами цефтаролина при ВП является высокая активность в отношении *S.pneumoniae* (превосходящая таковую цефтриаксона), в т. ч. изолятов, устойчивых к аминопенициллинам, ЦС III поколения, макролидам и фторхинолонам, а также действие на *S.aureus* (включая MRSA). В недавнем исследовании цефтаролин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении большинства изолятов, выделенных у пациентов с бактериаль-

ной ВП в странах Европы, Латинской Америки, Азиатско-Тихоокеанского региона [50].

Доказательства эффективности цефтаролина у госпитализированных пациентов с ВП получены в многоцентровых двойных слепых международных РКИ и выполнены в последующем систематическом обзоре и метаанализе, где препарат не уступал или превосходил по клинической эффективности цефтриаксон [51, 52].

В отечественном ретроспективном исследовании, включавшем 103 пациента, выявлено, что применение цефтаролина в комбинации с макролидом при лечении ТВП значимо превосходило по клинической эффективности стандартную комбинацию ЦС III поколения + макролид (90,4 vs. 52,9%, соответственно) [53].

В сравнительном клинико-экономическом исследовании при ВП пневмококковой этиологии использование стартовой терапии цефтаролином являлось более целесообразным с позиции общества, чем применение цефтриаксона [54].

Солитромицин. Солитромицин — новый препарат из группы фторкетолитов, производное макролидов, эффективность и безопасность которого исследуется при ВП и ряде других показаний [55].

Солитромицин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении ключевых возбудителей ВП, в том числе *S.pneumoniae* (включая резистентные к макролидам), *H.influenzae*, метициллиночувствительный *S.aureus* и «атипичных» бактериальных возбудителей — *M.pneumoniae* (включая резистентные к макролидам), *C.pneumoniae*, *Legionella* spp.) [55]. Дополнительным преимуществом при ТВП может оказаться наличие противовоспалительных эффектов, превосходящих таковые у макролидов и отсутствие влияния на интервал QT [55, 56].

Эффективность и безопасность солитромицина при ВП изучалась в нескольких РКИ в сравнении с левофлоксацином и моксифлоксацином [57—59]. В 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового РКИ SOLITAIRE-IV, продемонстрировавшего сопоставимую эффективность и безопасность ступенчатой АБТ солитромицином и моксифлоксацином у госпитализированных пациентов с ВП (II—IV класс риска по шкале PORT) [57].

В настоящее время вопрос о перспективах клинического применения солитромицина остаётся открытым, так как поданная в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США заявка на регистрацию препарата была отклонена в связи с недостаточностью данных, оценивающих гепатотоксичность препарата [55].

Новые хинолоны

Среди хинолонов, перспективных у госпитализированных пациентов с ВП, на разных стади-

ях клинических исследований находятся несколько препаратов—аварофлоксацин, делафлоксацин, немоноксацин [15, 60]. Основными преимуществами новых хинолонов является высокая активность против полирезистентных грамположительных возбудителей (включая ППП и изоляты *S.pneumoniae*, нечувствительные к лево-и моксифлоксацину), «атипичных» возбудителей (*M.pneumoniae* и др.) и *S.aureus*, в том числе MRSA (некоторые препараты) [60].

Делафлоксацин демонстрирует высокую активность *in vitro* против большинства возбудителей ВП, включая устойчивые к применяющимся хинолонам изоляты *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, MRSA, энтеробактерии, *Legionella* spp. [60]. Закончено включение пациентов в РКИ III фазы DEFINE-CABP, где препарат сравнивался в режиме ступенчатой терапии с моксифлоксацином, однако, к сожалению, в него не включались пациенты, нуждающиеся в госпитализации в ОРИТ и ИВЛ [61].

Немоноксацин — новый нефторированный хинолон, демонстрирует широкий спектр активности против клинически значимых бактерий при ВП, включая устойчивые к пенициллину и левофлоксацину *S.pneumoniae*, MRSA, *H.influenzae*, энтеробактерии, «атипичные» возбудители — *M.pneumoniae*, *C.pneumonia* и *L.pneumophila*; отличается низким потенциалом селекции АБР [60, 62]. В РКИ II—III фазы как при пероральном приеме, так и при в/в введении у пациентов с ВП продемонстрировал сопоставимую эффективность с левофлоксацином [63—64].

Омадациклин. Омадациклин относится к новому классу аминотетрациклинов, производное тетрациклинов. Обладает высокой активностью *in vitro* против ключевых «типичных» и «атипичных» возбудителей ВП, в том числе *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* (включая MRSA), энтеробактерий, *M.pneumoniae*, *C.pneumonia* и *L.pneumophila*, включая изоляты, устойчивые к тетрациклам [65, 66]. В недавно завершившемся многоцентровом сравнительном РКИ III фазы у госпитализированных пациентов с ВП в режиме ступенчатой АБТ (не включались пациенты с СШ и V класса по шкале PORT) по эффективности и безопасности не уступал моксифлоксацину, что послужило поводом к недавнему одобрению препарата FDA по данному показанию [66].

Заключение

ТВП у взрослых остается серьезной медицинской и социально-экономической проблемой в развитых странах, что обусловлено высокой летальностью, затратами на лечение и частыми клиническими неудачами даже при адекватно выбранном режиме стартовой АБТ. Отчётливая тенденция к росту в РФ частоты выявления устойчивых к пеницилинам, ЦС III поколения и макролидам *S.pneumoniae*, потенциальные риски появления CA-MRSA свидетельствуют о важности мониторинга и необходимости разработки и активного внедрения в клиническую практику как быстрых методов диагностики, так и новых АБ, активных против «проблемных» респираторных возбудителей. Наиболее перспективным в данном случае является одобренный в РФ цефтаролин, в ближайшие годы можно ожидать появления в клинической практике препаратов других групп — новых хинолонов, кетолидов, омадациклина. К сожалению, в РКИ новых АБ по-прежнему не включаются самые тяжёлые категории пациентов (требующие ИВЛ, с СШ или V классом риска по шкале PORT), что неизбежно ограничивает их доказательную базу у пациентов с ТВП.

Заключение

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

784 с. / Intensivnaya terapiya: natsionalnoe rukovodstvo: v 2 t. Pod red. B.R. Gelfanda, A.I. Saltanova. M: GEOTAR Media, 2011; II: 784. [in Russian]

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Доступно на сайте: <http://www.rosпотреbnadzor.ru/>. / Infektsionnaya zabolevaemost v Rossiiskoi Federatsii. Dostupno na saite: <http://www.rosпотреbnadzor.ru/>. [in Russian]
2. The top 10 causes of death: 2018 update. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int>.
3. Данные Федеральной службы государственной статистики. М.: 2018. / Dannye Federalnoi sluzhby gosudarstvennoi statistiki. M.: 2018. [in Russian]
4. Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P. et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. Clin Infect Dis 2017; 65 (11): 1806—1812.
5. File T.M. Jr., Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Postgrad Med 2010; 122 (2): 130—141.
6. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2012; 67: 71—79.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. — 2014. — Т. 14. — № 4. — С. 13—48. / Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazheloi vnebolnichnoi pnevmonii u vzroslykh. Pulmonologiya 2014; 14 (4): 13—48. [in Russian]
8. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М: ГЭОТАР Медиа, 2011. — Т. II. —

9. Liapikou A., Rosales-Mayor E., Torres A. The management of severe community acquired pneumonia in the intensive care unit. Expert Rev Respir Med 2014; 8 (3): 293—303.
10. Sligl W.I., Marrie T.J. Severe community acquired pneumonia. Crit Care Clin 2013; 29: 563—601.
11. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Расчёт прямых затрат у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: результаты проспективного исследования. Клин фармакол тер. — 2010. — № 2. — С. 20—28. / Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P. i dr. Raschet pryamykh zatrat u gositalizirovannykh patsientov s vnebolnichnoi pnevmonii: rezultaty prospektivnogo issledovaniya. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2010; 2: 20—28. [in Russian]
12. Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. Chest 1995; 107: 511—516.
13. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. JAMA 1996; 275: 134—141.
14. Quah J., Jiang B., Tan P.C. et al. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis 2018; 18 (1): 451. doi: 10.1186/s12879-018-3366-4.
15. Garnacho-Montero J., Barrero-García I., Gómez-Prieto M.G. et al. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. Expert Rev Anti Infect Ther 2018; 16 (9): 667—677.

16. Athlin S., Lidman C., Lundqvist A. et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50 (4): 247–272.
17. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. Проект доступен на сайте <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2817>. / *Klinicheskie rekomendatsii. Vnebolnichnaya pnevmoniya. Proekt dostupen na saite* <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2817>. [in Russian]
18. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология*. — 2016. — № 4. — 40–47. / *Rachina S.A., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Osobennosti mikrobiologicheskoi diagnostiki pri vnebolnichnoi pnevmonii u vzroslykh. Prakticheskaya pulmonologiya* 2016; 4: 40–47. [in Russian]
19. Johansson N., Kalin M., Tveit-Lindell A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 202–209.
20. Mandell L.A. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med* 2015; 127 (6): 607–615.
21. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33 (7): 1065–1079.
22. Cilloniz C., Ewig S., Ferrer M. et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care* 2011; 15: R209.
23. Restrepo M.I., Babu B.L., Reyes L.F. et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J* 2018; 9: 52 (2). pii: 1701190. doi: 10.1183/13993003.01190-201.
24. Hariri G., Tankovic J., Boëlle P.Y. et al. Are third-generation cephalosporins unavoidable for empirical therapy of community-acquired pneumonia in adult patients who require ICU admission? A retrospective study. *Ann Intensive Care* 2017; 7 (1): 35. doi: 10.1186/s13613-017-0259-4.
25. Walden A.P., Clarke G.M., McKechnie S. et al; ESICM/ECERN GenOSept Investigators. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care* 2014; 18 (2): R58. doi: 10.1186/cc13812.
26. Pavia A.T. What is the Role of Respiratory Viruses in Community-Acquired Pneumonia? What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of Community-Acquired Pneumonia? *Infect Dis Clin N Am* 2013; 27: 157–175.
27. Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B. et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 325–332.
28. Karhu J., Ala-Kokko T.I., Vuorinen T. et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (1): 62–70.
29. Bjarnason A., Westin J., Lindh M. et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5 (2): ofy010. doi: 10.1093/ofid/ofy010.
30. de Roux A., Ewig S., Garcia E. et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 795–800.
31. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и соавт. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска. *Пульмонология*. — 2011. — № 1. — С. 5–18. / *Rachina S.A., Kozlov R.S., SHal E.P. i soavt. Struktura bakterialnykh возбуdivitelei vnebolnichnoi pnevmonii v mnogoprofilnykh statsionarakh g. Smolenska. Pulmonologiya* 2011; 1: 5–18. [in Russian]
32. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А. и др. Этиология фатальной внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. — 2008. — № 6. — С. 53–58. / *Ivanchik N.V., Kozlov S.N., Rachina S.A. i dr. Etiologiya fatalnoi vnebolnichnoi pnevmonii u vzroslykh. Pulmonologiya* 2008; 6: 53–58. [in Russian]
33. Рачина С.А., Захаренков И.А., Дехнич Н.Н. и др. Этиология тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых в РФ: предварительные результаты многоцентрового исследования Sepia. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. — 256–257. / *Rachina S.A., Zakharenkov I.A., Dekhnic N.N. i dr. Etiologiya tyazheloi vnebolnichnoi pnevmonii u vzroslykh v RF: predvaritelnye rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniya Sepia. Sbornik trudov IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2017». Tambov: ООО firma «Yulis», 2017; 256–257. [in Russian]*
34. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Козлов Р.С. Смоленск, 2010. / *Pnevmonokokki: uroki prshlogo — vzglyad v budushchee. Kozlov R.S. Smolensk, 2010*. [in Russian]
35. Козлов Р.С., Сухоруклова М.В., Сивая О.В. и др. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. — 2015. — № 17 (Приложение 1). — С. 31. / *Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Sivaya O.V. i dr. Chuvstvitel'nost k antimikrobnym preparatam klinicheskikh shtammov Streptococcus pneumoniae, vydelennykh v razlichnykh regionakh RF v 2010–2013 gg. Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2015; 17 (Приложение 1): 31. [in Russian]
36. Интернет-ресурс AMRmap. Доступно на сайте: <http://www.map.antibiotic.ru>. / Интернет-ресурс AMRmap. Dostupno na saite: <http://www.map.antibiotic.ru>. [in Russian]
37. Sivaya O., Kozlov R., Sukhorukova M. et al. Long-term surveillance of antimicrobial resistance of *H. influenzae* in Russia: are there any changes in ten years? ECCMID 2016, Amsterdam, 9–12 April, Poster # EV0302.
38. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: Suppl 6: 1–59.
39. Loewen K., Schreiber Y., Kirlow M. et al. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician* 2017; 63 (7): 512–520.
40. Gostev V., Kalinogorskaya O., Kruglov A. et al. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation. *Infect Genet Evol* 2017; 53: 189–194.
41. Khokhlova O.E., Hung W.C., Wan T.W. et al. Healthcare- and Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Fatal Pneumonia with Pediatric Deaths in Krasnoyarsk, Siberian Russia: Unique MRSA's Multiple Virulence Factors, Genome, and Stepwise Evolution. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0128017.
42. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637–44.
43. Garnacho-Montero J., Garcia-Cabrera E., Diaz-Martín A. et al. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: importance of early adequate treatment. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 185–192.
44. De la Calle C., Ternavasio-de la Vega H.G., Morata L. et al. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: A propensity score analysis. *J Infect* 2018; 76 (4): 342–347.
45. Gattarello S., Lagunes L., Vidaur L. et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Crit Care* 2015; 19 (1): 335. doi: 10.1186/s13054-015-1051-1.
46. Dimopoulos G., Matthaiou D.K., Karageorgopoulos D.E. et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 2008; 68 (13): 1841–1854.
47. Hoogwerf M., Oosterheert J.J., Hak E. et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006 Nov; 12 (11): 1097–1104.
48. Oster G., Berger A., Edelsberg J. et al. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. *J Med Econ* 2013; 16 (6): 809–819.
49. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин — sui generis. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2013. — № 2. — С. 124–130. / *Kozlov R.S., Golub A.V. Tseftarolin — sui generis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2013; 2: 124–130.
50. Sader H.S., Flamm R.K., Streit J.M. et al. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *International Journal of Infectious Diseases* 2018; 77: 82–86.
51. El Hajj M.S., Turgeon R.D., Wilby K.J. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm* 2017; 39 (1): 26–32.
52. Taboada M., Melnick D., Iaconis J.P. et al. Ceftaroline fosamil versus ceftioxime for the treatment of community-acquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (6): 1748–1749.
53. Зайцев А.А., Кондратьева Т.В., Макаревич А.М. и др. Анализ клинической эффективности и безопасности цефтаролина фосамила в лечении больных внебольничной пневмонией тяжёлого течения. *Практическая пульмонология*. — 2016. — № 2. — С. 72–78. / *Zaitsev A.A., Kondratyeva T.V., Makarevich A.M. i dr. Analiz klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti tseftarolina fosamila v lechenii bolnykh vnebolnichnoi pnevmoniei tyazhelogo techeniya. Prakticheskaya pulmonologiya* 2016; 2: 72–78. [in Russian]
54. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. Клинико-экономическая оценка использования цефтаролина фосамила в терапии взрослых госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиции общества. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. — 2015. — Т. 17. — № 1. — С. 33–52. / *Belkova Yu.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. Kliniko-ekonomicheskaya otsenka ispolzovaniya tseftarolina fosamila v terapii vzroslykh hospitalizirovannykh patsientov s vnebolnichnoi pnevmoniei pnevmokokkovoi etiologii s pozitsii obshchestva. Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2015; 17 (1): 33–52. [in Russian]

55. Donald B.J., Surani S., Deol H.S. *et al.* Spotlight on solithromycin in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017 Dec 13; 11: 3559—3566.
56. Kobayashi Y., Wada H., Rossios C. *et al.* A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF- κ B inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 76—84.
57. File T.M. Jr., Rewerska B., Vucinic-Mihailovic V. *et al.* SOLITAIRE-IV: A randomized, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous-to-oral solithromycin to intravenous-to-oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63: 1007—1016.
58. Oldach D., Clark K., Schranz J. *et al.* Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 2 Study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (6): 2526—2533.
59. Barrera C.M., Mykietiak A., Metev H. *et al.* SOLITAIRE-ORAL Pneumonia Team Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL) *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (4): 421—430.
60. Bassetti M., Righi E. Development of novel antibacterial drugs to combat multiple resistant organisms. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2015; 400 (2): 153—165.
61. DEFINE-CABP. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02679573>.
62. Li C.R., Li Y., Li G.Q. *et al.* *In vivo* antibacterial activity of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2411—2415.
63. Yuan J., Mo B., Ma Z. *et al.* Safety and efficacy of oral nemonoxacin versus levofloxacin in treatment of community-acquired pneumonia: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority trial. *J Microbiol Immunol Infect* 2017 pii: S1684-1182(17)30151-2.
64. Qin X., Huang H. Review of nemonoxacin with special focus on clinical development. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 765—774.
65. Pfaller M.A., Rhomberg P.R., Huband M.D. *et al.* Activity of omadacycline tested against *Streptococcus pneumoniae* from a global surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 90: 143—147.
66. Markham A., Keam S.J. Omadacycline: First Global Approval. *Drugs* 2018. doi: 10.1007/s40265-018-1015-2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рачина Светлана Александровна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования РФ, Москва

Захаренков Иван Алексеевич — координатор проектов Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Смоленск

Яцышина Светлана Борисовна — к. б. н., старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Бобылев Андрей Анатольевич — к. м. н., научный сотрудник Научно-исследовательского центра, координатор проектов МАКМАХ, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск

Хрулева Юлия Викторовна — ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования РФ, Москва

Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике

С. В. ЯКОВЛЕВ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

New Concept of Rational Use of Antibiotics in Outpatient Practice

S. V. YAKOVLEV

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

В последние годы в большинстве регионов мира и, в том числе, России отмечено значительное увеличение частоты устойчивых к антибиотикам возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, прежде всего, пневмококка. Это требует пересмотра рекомендаций по применению антибиотиков при лечении инфекций в амбулаторной практике. В 2017 г. вышли два основополагающих документа по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации (документ доступен на сайте www.antimicrob.net) и документ ВОЗ — 20-й пересмотр перечня жизненно-необходимых лекарственных препаратов с рекомендациями по выбору антибиотиков при внебольничных инфекциях. Мнения экспертов этих двух документов практически полностью совпали в основных положениях рациональной антибиотикотерапии. Выделены 5 основных положений этих документов: 1. В рекомендациях по антибактериальной терапии антибиотики разделены на три линии или группы по приоритету назначения. 2. Амоксициллин — антибиотик 1-й линии терапии при лечении всех острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей. 3. Макролиды следует рассматривать как антибиотики 2-й линии терапии (или второй группы) при респираторных инфекциях; их назначение обосновано только при невозможности применения пенициллинов; азитромицин не рекомендован для лечения респираторных инфекций из-за экологической небезопасности и риска кардиотоксичности. 4. Фторхинолоны — антибиотики резерва и не рекомендованы для лечения острых неосложнённых инфекций в амбулаторной практике. 5. Антибиотик должен быть надлежащего качества и в оптимальной лекарственной форме; эксперты ВОЗ и UNICEF рекомендуют применять антибиотики в наиболее оптимальной форме — в виде диспергируемых таблеток, что повышает безопасность лечения и приверженность пациентов врачебным рекомендациям.

Ключевые слова: внебольничные инфекции, антибактериальная терапия, устойчивость, рациональное применение антибиотиков.

In recent years, there has been a significant increase in the frequency of antibiotic-resistant pathogens of community-acquired respiratory infections, especially pneumococcus, in most regions of the world, including Russia. This requires a review of recommendations on the use of antibiotics in the treatment of infections in outpatient practice. In 2017, two fundamental documents on the rational use of antibiotics in outpatient practice were issued: Eurasian Clinical Guidelines (document available at www.antimicrob.net) and 20th WHO Essential Medicines List with recommendations on the choice of antibiotics for community-acquired infections. The opinions of the experts in these two documents almost completely coincided with the main provisions of rational antibiotic therapy. Here are 5 key provisions of these documents. 1. In recommendations for antibiotic therapy, antibiotics are divided into three lines or groups by priority of administration. 2. Amoxicillin is an antibiotic of the 1st line of therapy in the treatment of all acute infections of the upper and lower respiratory tract. 3. Macrolides should be considered as antibiotics of the 2nd line of therapy (or the second group) for respiratory infections; their purpose is justified only when it is impossible to use penicillins; Azithromycin is not recommended for the treatment of respiratory infections due to environmental hazards and the risk of cardiotoxicity. 4. Fluoroquinolones are reserve antibiotics and are not recommended for the treatment of acute uncomplicated infections in outpatient practice. 5. The antibiotic must be of adequate quality and in optimal dosage form; WHO and UNICEF experts recommend the use of antibiotics in the most optimal form — in the form of dispersible tablets, which increases the safety of treatment and patient adherence to medical recommendations.

Keywords: community-acquired infections, antibacterial therapy, resistance, rational use of antibiotics.

И. Современные проблемы антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в амбулаторной практике

Открытие антибиотиков в середине XX века и последующее внедрение их в медицинскую прак-

тику привело к отчётливому снижению летальности при наиболее тяжёлых и распространённых инфекционных болезнях (пневмония, эндокардит, менингит, туберкулёз, сепсис), а также снижению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями, такими как острая ревматическая лихорадка, гонорея, сифилис.

Первоначальные успехи применения антибиотиков и дальнейшие успешные разработки новых антимикробных препаратов позволили учёным и клиницистам в 50-е и 60-е годы прошлого

© С. В. Яковлев, 2019

Адрес для корреспонденции: 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина

столетия высказать оптимистическое мнение о победе медицины над микробами и реальном устранении инфекционных болезней в обществе [1]. Действительно, вскоре после внедрения в 1941 г. в клиническую практику первого антибиотика бензилпенициллина были разработаны и успешно изучены около 10 новых классов антимикробных средств, и к 60-м годам XX века в клинической практике реально применялись около 30 антибиотиков.

Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причём особую остроту и драматизм ситуация приобрела в XXI веке, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «постантибиотической эры» [2].

Проблема антибиотикорезистентности имеет важное значение для общества не только медицинское, но и социально-экономическое. Инфекции, вызванные устойчивыми микробами, отличаются более длительным течением, чаще требуют госпитализации, повышают риск летальности. Достоверных расчётов, свидетельствующих об экономическом ущербе, наносимом устойчивыми возбудителями при «амбулаторных» инфекциях не существует. Что касается госпитализированных пациентов, то показано, что при неэффективности антибактериальной терапии, связанной с устойчивостью возбудителя, пребывание больного в стационаре увеличивается на 6–13 сут. [3]. Как результат, возрастают затраты системы здравоохранения [3–4]. В исследовании ЭРГИНИ [5] по распространённости инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российских стационарах установлено, что у пациентов с развившейся в ЛПУ нозокомиальной инфекцией риск летального исхода увеличивается в 5,5 раза, а средняя длительность стационарного лечения — на 8,4 дня у взрослых и на 10,7 дней у детей. При этом при нозокомиальных инфекциях 88,1% возбудителей характеризовались полирезистентностью (устойчивостью к 3 и более антибиотикам), а 7,1% — чрезвычайной резистентностью (XDR — Extremely Drug Resistant), то есть сохранявшие чувствительность только к одному или максимум двум антибиотикам. По причине антибиотикорезистентности в Европе ежегодно умирает 25 тыс. человек, при этом дополнительные расходы здравоохранения превышают 1,5 млрд евро [6].

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов формировать устойчивость (резистентность) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при не-

обоснованном и избыточном применении антимикробных препаратов в качестве средств профилактики в медицине, средств самолечения широкими кругами населения, средств стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу же после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счёт разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих устойчивость.

Ситуация стала меняться к худшему с середины 90-х годов прошлого столетия, когда в силу ряда экономических причин и фундаментальных биологических препятствий процесс разработки и внедрения в практическую медицину новых антимикробных препаратов замедлился, а процесс распространения резистентности ускорился за счёт роста потребления этих препаратов, прежде всего, за счёт их доступности. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом Всемирной Организацией Здравоохранения в 2001 г. документе «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности» [1]. В этом документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибиотикорезистентности на государственном уровне, а их реализацию было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения.

В следующем документе 2014 г. ВОЗ призывает все заинтересованные стороны, включая лиц, формирующих политику и осуществляющих планирование в системе здравоохранения, общественность, практикующих врачей и провизоров, а также фармацевтическую промышленность, принимать конкретные ответственные меры по борьбе с нарастающей антибиотикорезистентностью [7–8]. Актуализируя проблему антибиотикорезистентности, эксперты ВОЗ предупреждают врачей и общество о реальности наступления «постантибиотической эры», когда инфекционные заболевания опять станут неизлечимыми. В документе предложены конкретные шаги на разных уровнях (регуляторные органы здравоохранения, руководители лечебно-профилактических учреждений, врачи стационаров и врачи амбулаторно-поликлинического звена) по сдерживанию антибиотикорезистентности и сохранению арсенала эффективных антибиотиков.

Наконец, крайне важным для нашей страны является документ Правительства РФ «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утверждённый 25 сентября 2017 г., где обозначена глобальная проблема антибиотикорезистентности в нашей стране и намечены основные меры по её сдерживанию [9].

Однако в глобальном плане эти меры будут недостаточными. Результаты различных эпидемиологических исследований документируют рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов как в стационарах, так и вне стационаров. Это объясняется тем, что формирование устойчивости микробов к антибиотикам является многофакторным процессом, причём многие его составляющие взаимосвязаны. Известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведёт к росту их устойчивости к используемым антибиотикам и снижению их эффективности. Другим, гораздо более глобальным по последствиям феноменом, является формирование устойчивости не только у микробов — возбудителей инфекции, но и среди представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологически значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» (collateral damage) антибиотикотерапии. Таким образом, распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра.

Российские исследования, как и международный опыт подтверждают: неконтролируемое применение антибиотиков, самолечение пациентами, недостаточные дозы, как, возможно, и широкое применение воспроизведённых препаратов с недоказанной биоэквивалентностью и сомнительным качеством привело к потере важных для медицины препаратов — ранних цефалоспоринов, тетрациклинов и ко-тримоксазола. Выявленная в последние годы чёткая тенденция свиде-

тельствует: в ближайшее время под угрозу будет поставлен ещё один класс жизненно важных антибиотиков — макролидов [10].

Указанные тревожные тенденции распространения антибиотикорезистентных штаммов в популяции уже привели к росту устойчивости в России наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций к некоторым группам антибиотиков, традиционно рекомендуемых для лечения инфекций в амбулаторной практике (табл. 1). Эти негативные тенденции требуют неотложных мер, прежде всего, коррекции устоявшихся привычек и стереотипов врачей в назначении антибиотиков.

Наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего, для лечения острых респираторных и мочевых инфекций. Поэтому определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования. Этому способствует в немалой степени как обучение врачей первичного звена здравоохранения основам рационального применения антибиотиков, так и неукоснительное соблюдение врачами рекомендаций по выбору антибиотика с учётом ситуации с антибиотикорезистентностью в стране и регионе, сопутствующей патологии, оценки у пациента риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями, а также определение адекватного дозирования антибиотика. Такие рекомендации можно найти в клинических документах профессиональных сообществ врачей по ведению пациентов с различными заболеваниями. В наиболее полном виде рекомендации по рациональ-

Таблица 1. Наиболее актуальные проблемы устойчивости к антибиотикам внебольничных возбудителей в РФ [11–12]

Инфекции	Микроорганизм	Антибиотики	Препараты	% устойчивых штаммов
Дыхательных путей	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Макролиды	Азитромицин	> 30
			Кларитромицин	20—30
		Эритромицин	20—25	
	Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол	> 30	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Макролиды	Все	100 (EUCAST) ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> (БГСА)	Макролиды	Азитромицин	10—20	
		Кларитромицин	10—15	
		Джозамицин	< 5	
	Тетрациклины	Тетрациклин	> 30	
Мочевыводящих путей	<i>Escherichia coli</i>	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	Около 20
			Левифлоксацин	
		Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол	20-30
ИППП	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Пенициллины	Бензилпенициллин	50—75
		Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	35—50
		Тетрациклины	Тетрациклин	30—50
		Макролиды	Азитромицин	5—10
		ЖКТ	<i>Helicobacter pylori</i>	Нитроимидазолы
Фторхинолоны	Левифлоксацин			20—30

Примечание. ¹ — Европейская организация EUCAST трактует гемофильную палочку как природно слабо чувствительную к макролидным антибиотикам; макролиды не должны применяться для лечения инфекций, вызванных *H. influenzae* (www.eucast.org).

ному применению антибиотиков в амбулаторной практике (как общие вопросы, так и показания к назначению и выбор антибиотика при различных заболеваниях) представлены в двух основополагающих документах, опубликованных в 2017 г. — Евразийском [12] и Всемирной Организации Здравоохранения [13—14].

II. Два стратегических клинических документа 2017 г. по рациональному использованию антибиотиков в амбулаторной практике

В 2014 г. экспертами МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» в содружестве с Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов и Российским обществом акушеров-гинекологов были созданы Российские практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» [15], внедрение которых привело к определённым положительным сдвигам по снижению необоснованной и нерациональной антибактериальной терапии в практическом здравоохранении.

За прошедшие после издания рекомендаций 2 года произошли существенные изменения в состоянии антибиотикорезистентности, характеризующиеся, прежде всего, значительным ростом в России, странах Восточной Европы и Средней Азии устойчивости пневмококков к макролидным антибиотикам (превысившим уровень в 20%), продолжающимся снижением чувствительности урогенитальной кишечной палочки к фторхинолонам, появлением устойчивых штаммов микоплазм к макролидам, распространением резистентных штаммов *H. pylori* к метронидазолу, левофлоксацину и кларитромицину. Эти тревожные факты послужили основанием для пересмотра рекомендаций в разделе, посвящённом выбору антибиотиков для лечения инфекций различной локализации.

Проблема резистентности имеет важное социально-экономическое значение. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в том числе внебольничных, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьёзную угрозу системам здравоохранения большинства стран мира.

В этих условиях формирование стратегии рациональной антимикробной терапии приобретает первостепенное значение. Учитывая глобализацию антибиотикорезистентности и одинаковые тенденции её распространения в странах с общим географическим положением, тесными социально-экономическими связями и сходными системами здравоохранения, наиболее эффективными

такие мероприятия по сдерживанию антибиотикорезистентности будут при объединении специалистов из разных стран и согласованной программе действия.

На основании Резолюции 1-го Евразийского экспертного совета по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике, состоявшегося 1 октября 2015 г. в г. Тбилиси, были приняты основополагающие решения для сотрудничества:

1. Антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение.

2. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению распространения антибиотикорезистентности и рационализации применения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике необходимо объединение врачей разных специальностей из разных стран и разработка совместных мер по достижению этих целей.

3. В качестве первоочередной и определяющей дальнейшие этапы задачи целесообразно создание совместных Евразийских клинических рекомендаций по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике.

Евразийские рекомендации по рациональному использованию антибиотиков в амбулаторной практике [12] были обсуждены на совещаниях экспертов 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г. и в январе 2017 г. были опубликованы. Евразийские рекомендации имеют межгосударственный и междисциплинарный характер и разработаны на основании консенсуса экспертов с позиций доказательной медицины, ситуации с антибиотикорезистентностью в Евро-азиатском регионе и акцентом на экологическую безопасность лечения антибиотиками. В создании Евразийского документа приняли участие эксперты из Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, России, Туркменистана, Узбекистана, которые представляли разные медицинские специальности (терапия, педиатрия, пульмонология, клиническая фармакология, оториноларингология, инфекционные болезни, ревматология, микробиология).

В Евразийских рекомендациях по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике эксперты достигли консенсуса по 6 наиболее важным и принципиальным вопросам, которые представлены ниже.

6 основных положений рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике, отмеченных в Евразийских рекомендациях:

1. Для более чёткого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1-й, 2-й и 3-й

- линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деления препаратов на средства выбора и альтернативные.
2. В связи с существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й, и даже 3-й линии терапии. Большинство экспертов признано целесообразным для лечения инфекций дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только двумя — 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином с указанием на предпочтение джозамицина в связи с более низкой к нему устойчивостью пневмококков. Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей у взрослых в связи с концепцией параллельного ущерба, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди респираторных патогенов и в глобальном плане ответственны за сложившуюся неблагоприятную ситуацию с этим классом антибиотиков [16–19]. Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях [13]. Кроме того, нельзя обойти вниманием наличия у азитромицина кардиотоксичности и документированным в ряде исследований повышением риска внезапной смерти у некоторых категорий пациентов, что не позволяет считать азитромицин безопасным антибиотиком [20].
 3. Назначение фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов, так и в концепции параллельного ущерба (нарушения микроэкологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *C. difficile*, риск формирования устойчивости у микобактерий туберкулёза). Данная позиция совпадает с мнением экспертов Управления по лекарственным препаратам и пищевым продуктам США (Food and Drug Administration, призвавших ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложнённых инфекций мочевыводящих путей [21–22]. Сходную позицию высказали эксперты Европейского медицинского агентства (ЕМА) 5 октября 2018 г., рекомендовав ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике, по крайней мере в тех ситуациях, когда возможно применение других антибиотиков [23].
 4. В рекомендациях по лечению инфекций дыхательных путей выделены подгруппы пациентов, имеющих риск инфекций, вызванных полирезистентными пневмококками. Подчёркнута необходимость увеличения суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости у этой категории пациентов. Рекомендовано увеличение суточной дозы амоксициллина у взрослых с 1,5 до 3 г в сутки и у детей с 50–60 до 80–90 мг/кг в сутки. Такие же рекомендации представлены по увеличению суточной дозы амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой. Подчёркнута целесообразность оценки у пациентов факторов риска респираторной инфекции, вызванной полирезистентными пневмококками, к которым относятся: применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца, наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, дети и взрослые, проживающие в домах длительного ухода.
 5. С целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности эксперты новой редакции клинических рекомендаций подчёркивают необходимость обращать внимание пациентов на строгое соблюдение предписанного режима и длительности антибактериальной терапии. Следует помнить о необходимости использовать современные оптимальные лекарственные формы антибиотиков с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью. В частности, лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью [24–25], и их назначение следует рассматривать как важный компонент в реализации мероприятий по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности [26]. Данная позиция совпадает с точкой зрения экспертов ВОЗ и UNICEF, рекомендовавших использование у детей антибиотиков исключительно в форме диспергируемых таблеток [27–29].
- Принципиально важным разделом в Евразийских рекомендациях является обсуждение стратегических вопросов уменьшения необоснованного использования антибиотиков при острых респираторных инфекциях, что является важным компонентом глобальной задачи по сдерживанию антибиотикорезистентности в популяции. Острые инфекции дыхательных путей являются самыми частыми заболеваниями в амбулаторной практике. В большинстве случаев этих инфекций врачи назначают антибиотики, при этом не все острые респираторные инфекции имеют бактериальную этиологию. Часть инфекций (в педиатрической практике — большая часть) вызываются вируса-

Таблица 2. Факторы риска бактериальных возбудителей — обоснование назначения антибиотика при острых респираторных инфекциях

Заболевание	Возбудители	Показания для назначения антибиотика
Острый тонзиллит	Вирусы; Бактерии: <i>S.pyogenes</i> (БГСА) у детей — 30%, у взрослых 10%	• Положительный Стрептатест • Количество баллов по шкале McIsaak ≥ 3 • Выделение БГСА (<i>S.pyogenes</i>) • Клинические признаки осложнённого течения — паратонзиллярный абсцесс
Острый риносинусит	Вирусы; Бактерии (10—30%): <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i>	• Гнойная ринорея • Выраженная интоксикация и лихорадка • Клинические признаки осложнённого течения — мастоидит, интраорбитальные осложнения, менингит • Новый эпизод лихорадки и симптомов в течение 10 дней
Острый средний отит (ОСО)	Вирусы; Бактерии (20—50%): <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>S.pyogenes</i>	• ОСО с отореей в любом возрасте • Билатеральный ОСО у ребенка < 2 лет • Односторонний ОСО у ребенка < 6 мес • Любое подозрение на вовлечение ЦНС
Острый бронхит у взрослых	Вирусы; Бактерии (5—15%): <i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i>	• Возраст >65 лет + коморбидность • Бронхообструкция, требующая применения бронхолитиков • ЧСС >100 в мин и/или SaO₂<88% и/или ЧД>30 в мин • Длительность лихорадки > 5 дней

ми, на которые антибиотики не действуют; более того, профилактическое назначение антибиотиков при ОРВИ и гриппе также не оправдано с позиций доказательной медицины, так как в этих случаях антибиотики не способны предотвратить развитие бактериальных осложнений, таких как пневмония или острый средний отит [30—32]. По данным различных фармакоэпидемиологических исследований, в 20—50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано не оправданным [30, 33—34].

Переоценка практическими врачами эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей и бронхите объясняется высокой частотой спонтанного выздоровления пациентов при этих инфекциях и ошибочным мнением врачей, что антибиотики предотвращают развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях [30—31, 34].

Степень необоснованного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях различна. Назначение антибиотиков при простуде или ОРВИ, остром ларингите, трахеите, бронхите у детей, рините, ринофарингите почти всегда не оправдано, так как в большинстве случаев (>90%) это — вирусные инфекции. В то же время назначение антибиотиков при остром синусите, остром среднем отите, тонзиллите и остром бронхите у взрослых в ряде случаев оправдано, однако должно быть серьёзно обосновано. Показания для назначения антибиотика при острых респираторных инфекциях приведены в табл. 2. Сходных позиций придерживаются эксперты педиатрического респираторного общества, клинические рекомендации которого недавно опубликованы [35].

Кроме перечисленных выше признаков к наиболее общим критериям бактериальной инфек-

ции при внебольничных инфекциях можно отнести тяжёлое состояние пациента, выраженность интоксикации, сильную головную боль, у детей также отказ от еды и питья, рвота, снижение активности и адинамию. Также антибактериальная терапия при острых респираторных инфекциях обоснована у пациентов с нейтропенией и ятрогенной иммуносупрессией (цитостатики).

В то же время наличие таких симптомов, как катаральные явления, насморк, сухой кашель, конъюнктивит, миалгии и артралгии скорее свидетельствуют в пользу вирусной этиологии заболевания. При отсутствии критериев для назначения системного антибиотика при острой инфекции дыхательных путей, можно применять препараты, содержащие местные антимикробные средства — антисептик (например, бензидамин) или даже антибиотик (тиамфеникол). Местное применение антисептиков/антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей не сопровождается риском развития органотоксичности и в меньшей степени, по сравнению с системными антибиотиками, приводит к сопутствующему ущербу.

В марте 2017 г. ВОЗ опубликовала 20-й пересмотр перечня жизненно-необходимых лекарственных препаратов [13], дополнив этот список рекомендациями по выбору антибиотиков при наиболее актуальных внебольничных инфекциях [14]. Эксперты подчеркивают, что это — самый значительный и принципиальный пересмотр раздела по антибиотикам, сделанный ВОЗ за последние 40 лет.

Два стратегических обсуждаемых нами документа по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике опубликованы практически одновременно — Евразийские рекомендации [12] в январе 2017 года, а документ ВОЗ — через 3 месяца [13—14], но разрабатывались раз-

Таблица 3. Основные положения и выводы, которые были сделаны экспертами в разделе респираторных инфекций в двух опубликованных документах [12–14]

Положения	Евразийские рекомендации [12], декабрь 2016 г.	Рекомендации ВОЗ (WHO Model List of Essential Medicines) [13–14], март 2017 г.
1. Приоритетность назначения антибиотиков	В рекомендациях по антибактериальной терапии рекомендовано выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии	Антибиотики по приоритету назначения разделены на 3 группы — Access, Watch, Reserve
2. Антибиотик первой линии терапии	Амоксициллин — антибиотик 1-й линии терапии при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей	Амоксициллин — антибиотик группы Access и основной препарат для лечения всех острых респираторных инфекций
3. Макролиды	Макролиды — антибиотики 2-й или 3-й линии терапии при острых респираторных инфекциях, рекомендованы при невозможности применения бета-лактамов антибиотиков по причине анафилаксии. Азитромицин исключен из рекомендаций по лечению респираторных инфекций у взрослых из-за экологической небезопасности	Макролиды относятся к антибиотикам 2-й группы Watch при респираторных инфекциях. Азитромицин не рекомендован при респираторных инфекциях
4. Фторхинолоны	Фторхинолоны — антибиотики резерва и не рекомендованы для лечения острых неосложнённых инфекций в амбулаторной практике	Фторхинолоны относятся к антибиотикам 2-й группы Watch и не рекомендуются в амбулаторной практике для лечения острых нетяжёлых респираторных инфекций
5. Лекарственная форма антибиотика	Антибиотик должен быть высокого качества и в оптимальной лекарственной форме	Антибиотик должен быть надлежащего качества и в оптимальной лекарственной форме

ными экспертами независимо друг от друга. Это совпадение по времени свидетельствует об актуальности и насущности проблемы, требующей безотлагательного решения. С другой стороны, практически полное совпадение основных положений и рекомендаций в этих двух независимых документах свидетельствует о правильности предложенных решений (табл. 3).

В Евразийских рекомендациях по приоритету и этапности назначения эксперты рекомендуют выделять препараты 1-й, 2-й и 3-й линии терапии:

- 1-я линия: препарат, обеспечивающий высокую клиническую эффективность у большинства пациентов при минимальном влиянии на рост резистентности основных респираторных возбудителей при массовом применении в популяции и максимально безопасный для пациента; при большинстве респираторных инфекций антибиотиком 1-й линии является амоксициллин, при некоторых инфекциях (например, ХОБЛ) также амоксициллин/клавуланат.
- 2-я линия: препарат активен против основных возбудителей, применяется при высокой вероятности резистентности ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях, сложных клинических ситуациях; к препаратам 2-й линии терапии острых инфекций дыхательных путей отнесены амоксициллин/клавуланат и пероральные цефалоспорины II–III поколений — цефиксим, цефдиторен и цефуроксим аксетил
- 3-я линия: анафилаксия на бета-лактамы, отсутствие эффекта от предыдущей терапии, невозможность назначения антибиотиков 1-й или 2-й линии; к препаратам 3-й линии отнесены 14- и 16-членные макролидные антибиотики — кларитромицин и джозамицин с указа-

нием на предпочтительный выбор джозамицина при респираторных инфекциях из-за более низкого уровня резистентности *S.pneumoniae* и *S.pyogenes*, а также респираторные фторхинолоны — левофлоксацин и моксифлоксацин.

В документе ВОЗ жизненно-необходимые антибиотики по приоритету назначения разделены на 3 группы (табл. 4), выделены антибактериальные препараты для амбулаторной практики. Эксперты ВОЗ подчёркивают, что антибиотики группы WATCH имеют более высокий потенциал развития устойчивости по сравнению с антибиотиками группы ACCESS.

Таким образом, для лечения острых респираторных инфекций в амбулаторной практике с позиций эффективности, а также фармакологической и экологической безопасности в Евразийских рекомендациях рекомендовано к применению 8 антибиотиков с различной приоритетностью назначения:

Амоксициллин — антибиотик первой линии терапии при всех острых бактериальных инфекциях дыхательных путей лёгкого и среднетяжёлого течения, рекомендованная доза составляет 1,5–2 г в сутки у взрослых и 50–60 мг/кг в сутки у детей; у пациентов с риском резистентных пневмококков (применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца, наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, дети и взрослые, проживающие в домах длительного ухода) рекомендовано увеличить дозу до 3 г в сутки у взрослых и 80–90 мг/кг у детей.

Амоксициллин/клавуланат — антибиотик 1-й линии терапии у пациентов старше 65-ти лет, с коморбидностью (сахарный диабет, цирроз печени, инфекция ВИЧ, хроническая алкогольная интоксикация, ХПН), во время эпидемии гриппа.

Таблица 4. Приоритетность назначения антибиотиков в перечне жизненно-важных препаратов ВОЗ [13–14]

Группа по приоритетности назначения	Основные антибиотики*	Антибиотики только по особым, ограниченным показаниям*
Группа 1 — ACCESS	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Ампициллин Бензатинпенициллин Бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин Цефалексин Цефазолин Клоксациллин Клиндамицин Доксициклин Амикацин Гентамицин Нитрофурантоин Хлорамфеникол Метронидазол Ко-тримоксазол	Цефиксим ¹ Цефотаксим ² Цефтриаксон ³ Пиперациллин/тазобактам ⁴ Меропенем Азитромицин ⁵ Кларитромицин ⁶ Ципрофлоксацин ⁷ Ванкомицин в/в Ванкомицин внутрь
Группа 2 — WATCH	Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин) Цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) Пиперациллин/тазобактам Карбапенемы (меропенем, имипенем)	
Группа 3 — RESERVE	Азтреонам Цефепим Цефтаролин Полимиксин В, колистин Фосфомицин (в/в) Линезолид Тигециклин Даптомицин	

Примечание. * Выделены антибиотики для применения в амбулаторной практике; ¹ — актериальная диарея/дизентерия и гонорея; ² — тяжёлая внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, среднетяжёлая осложнённая антрабдоминальная инфекция, острый менингит; ³ — тяжёлая внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, среднетяжёлая осложнённая антрабдоминальная инфекция, острый менингит; ⁴ — нозокомиальная пневмония, осложнённая антрабдоминальная инфекция, фебрильная нейтропения; ⁵ — инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, трахома; ⁶ — эрадикация *H. pylori*; ⁷ — бактериальная диарея/дизентерия, фебрильная нейтропения низкого риска, пиелонефрит, бактериальный простатит.

При назначении амоксициллина/клавуланата необходимо помнить о рисках, которые несёт его применение:

- Высокая анаэробная активность этого антибиотика нередко влечёт за собой развитие антибиотик-ассоциированной диареи, которая в некоторых случаях может переходить в *Clostridioides difficile*-ассоциированную диарею и псевдомембранозный колит с риском для жизни.
- Клавулановая кислота обладает холестатическим типом гепатотоксичности. Также она оказывает мотиллиноподобное действие на тонкий кишечник, что может приводить к диспептическим расстройствам, в т. ч. тошноте и рвоте.
- Назначение антибиотика с избыточно широким спектром действия приводит к селекции резистентных штаммов возбудителей и росту антибиотикорезистентности.

Пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефдиторен) — антибиотики первой линии у пациентов с ХОБЛ и коморбидностью, при инфекции, вызванной *H. influenzae*, антибиотика 2-й линии при неэффективности стартовой терапии.

Макролиды (джозамицин, кларитромицин) и доксициклин — антибиотики 2-й или 3-й линии терапии; назначение обосновано при аллергии к бета-лактамам (анафилаксии) или при обоснованном предположении об атипичной этиологии пневмонии (микоплазма, хламидофила); эксперты подчеркивают предпочтительный выбор джозамицина из-за меньшей частоты устойчивых штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* и лучшего профиля безопасности.

Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) — антибиотики резерва из-за токсичности и экологической небезопасности; назначение обосновано при невозможности назначения или

Таблица 5. Рекомендации по выбору антимикробных препаратов в амбулаторной практике при инфекциях нижних дыхательных путей лёгкого и среднетяжёлого течения

Заболевания	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии
Внебольничная пневмония		
Евразийские рекомендации	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат Джозамицин Кларитромицин Левифлоксацин ¹ Моксифлоксацин ¹
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин Феноксиметилпенициллин	Амоксициллин/клавуланат Доксициклин
Острый бронхит		
Евразийские рекомендации	Амоксициллин ²	Цефиксим Доксициклин
Рекомендации ВОЗ	Рекомендации отсутствуют по этому показанию	
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ		
Евразийские рекомендации	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Цефиксим	Левифлоксацин ³ Моксифлоксацин ³ Ципрофлоксацин ³
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат	Цефалексин Доксициклин

Примечание. ¹ — при риске резистентности у пациентов с коморбидной патологией; ² — показания для антибактериальной терапии приведены в табл. 2; ³ — у пациентов с коморбидностью и риском инфицирования *P.aeruginosa* (бронхоэктазы).

Таблица 6. Рекомендации по выбору антимикробных препаратов в амбулаторной практике при инфекциях верхних дыхательных путей неосложнённого течения

Заболевания	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии
Острый риносинусит			
Евразийские рекомендации	Амоксициллин ¹ Амоксициллин/клавуланат ²	Цефиксим Цефдиторен	Джозамицин Кларитромицин Левифлоксацин ³ Моксифлоксацин ³
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат	Нет	Левифлоксацин Моксифлоксацин
Острый средний отит			
Евразийские рекомендации	Амоксициллин ¹ Амоксициллин/клавуланат ²	Цефиксим Цефтибутен	Джозамицин Кларитромицин
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат	Нет
Острый А-стрептококковый тонзиллит/фарингит			
Евразийские рекомендации	Амоксициллин Феноксиметилпенициллин	Бензатинпенициллин Цуфуроксим аксетил Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен	Джозамицин Кларитромицин Клиндамицин
Рекомендации ВОЗ	Феноксиметилпенициллин Амоксициллин	Коаритромицин Цефалексин	Нет
Рецидивирующий А-стрептококковый тонзиллит			
Евразийские рекомендации	Амоксициллин/клавуланат	Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен Клиндамицин	Бензатинпенициллин
Рекомендации ВОЗ	Рекомендации отсутствуют по этому показанию		

Примечание. ¹ — назначение врача общей практики, терапевта; ² — назначение врача оториноларинголога; ³ — при тяжёлом, затяжном или осложнённом течении.

неэффективности антибиотиков 1-й и 2-й линии терапии.

Лекарственная форма антибиотика имеет определяющее значение в конечном результате антибактериальной терапии, что подчёркивается экспертами ВОЗ и Евразийских рекомендаций. Назначение антибиотика в форме диспергируемых таблеток повышает вероятность эрадикации возбудителя за счёт более высокой биодоступности и соответственно достижения более высоких и

стабильных концентраций препарата в крови, а, с другой стороны, снижает риск возникновения диареи (за счёт более полного всасывания), и, вероятно, изменений кишечного микробиома. Всё это делает лечение антибиотиком более комфортным для пациента, что способствует повышению его приверженности лечению, то есть комплаентности. При применении амоксициллина в форме диспергируемых таблеток достигается биодоступность 93% (против 70% у обычных таблеток),

Таблица 7. Рекомендации по выбору антимикробных препаратов в амбулаторной практике при инфекциях мочевыводящих путей, ИППП и инфекциях кожи и мягких тканей

Заболевания	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии
Острый цистит		
Евразийские рекомендации ¹	Цефиксим Цефтибутен Фуразидин калий Нитрофурантоин Фосфомицина трометамол	
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Ко-тримоксазол Нитрофурантоин	Нет
Пиелонефрит		
Евразийские рекомендации	Цефиксим Левифлоксацин	Амоксициллин/клавуланат
Рекомендации ВОЗ	Ципрофлоксацин Цефотаксим	Цефтриаксон
Острый пиелонефрит у беременных		
Евразийские рекомендации	Цефиксим Цефтибутен Цефотаксим Цефтриаксон	Эртапенем Меропенем Пиперациллин/тазобактам Амоксициллин/клавуланат ²
Рекомендации ВОЗ	Рекомендации отсутствуют по этому показанию	
Неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей — пиодермия, рожа, раны		
Евразийские рекомендации	Цефалексин Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин ⁴	Клиндамицин Линкомицин Джозамицин Кларитромицин Азитромицин
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин/клавуланат Клоксациллин	Цефалексин

Примечание. ¹ — эксперты указывают на сопоставимую клиническую эффективность всех перечисленных антибиотиков; в этой связи принято решение не распределять антибиотики на 1- и 2-ю линии терапии; ² — только при известной чувствительности возбудителя; ³ — возможность терапии беременных женщин; ⁴ — только при неосложнённой роже.

что практически соответствует парентеральному введению антибиотика.

Осознавая необходимость повышения комплаентности пациентов, целесообразно при выборе антибиотика учитывать рекомендации ВОЗ и UNICEF о применении высокотехнологичных лекарственных форм антибиотиков, таких как диспергируемых таблеток [27—29, 36], особенно Солютаб, обеспечивающих не только комплаентность, но и лучшую фармакокинетику антимикробного препарата [24—25, 37]. За счёт возможности растворения диспергируемой таблетки Солютаб в малом объёме воды (5—10 мл) без изменения биодоступности такие лекарственные формы антибиотика могут безопасно назначаться детям первых лет жизни и пожилым пациентам с сердечной недостаточностью. При применении диспергируемых таблеток Солютаб также исклю-

чены ошибки в дозировании, что возможно при использовании детских лекарственных форм антибиотика в виде суспензии; для последних также возможны проблемы со стабильностью разведённого антибиотика.

III. Рекомендации по выбору антибиотика для лечения острых инфекций в амбулаторной практике

На основании анализа двух стратегических документов (Евразийские рекомендации и ВОЗ) можно привести взвешенные и разумные рекомендации по выбору антибиотика в амбулаторной практике для лечения инфекций нижних дыхательных путей (табл. 5), острых инфекций верхних дыхательных путей (табл. 6) и инфекций других локализаций (табл. 7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart W.H. New challenges in public health in The United States of America. Bol Oficina Sanit Panam 1967; 62 (1): 53—56.
2. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. (Assesed at http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1).
3. http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf.
4. Roberts R.R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and social costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis 2009; 49: 1175—1184.

5. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотер. — 2016. — Т. 61. — № 5-6. — С. 32—42. / Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelenov S.V. i chleny issledovatel'skoy gruppy ERGINI. Rasprostranennost i klinicheskoe znachenie nozokomialnykh infektsiy v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioter 2016; 61: 5—6: 32—42. [in Russian]
6. ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react, September 2009 (доступно по ссылке: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf).

7. Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Webcast of Q-A Session on global report on surveillance, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1).
8. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень №194. WHO Media Centre, 2013. (доступно на сайте: www.who.int). / Ustoychivost k protivomikrobnym preparatam. Informatsionnyy byulleten №194. WHO Media Centre, 2013. (dostupno na sayte: www.who.int). [in Russian]
9. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года, № 2045-р. / Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda. Rasporyazhenie Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 goda, № 2045-r. [in Russian]
10. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятия в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Резолюция. Вестник практического врача. — 2014. — №3. — С. 8—13. / Yakovlev S.V., Sidorenko S.V., Rafalskiy V.V. Antibiotikorezistentnost kak ugroza natsionalnoy bezopasnosti: fokus na meropriyatiya v ambulatorno-poliklinicheskom zvene zdravookhraneniya. Rezolyutsiya. Vestnik prakticheskogo vracha 2014; 3: 8—13. [in Russian]
11. Карта антимикробной резистентности России (доступно: map_antibiotic.ru). / Karta antimikrobnoy rezistentnosti Rossii (dostupno: map_antibiotic.ru). [in Russian]
12. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.:Издательство «Пре100 Принт», 2016 — 144 с. (доступно на сайте: www.antimicrob.net). / Strategiya i taktika ratsionalnogo primeneniya antimikrobnyykh sredstv v ambulatornoy praktike: Evraziyskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Yakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafalskogo, T.V.Spichak. M.:Izdatelstvo «Pre100 Print», 2016 — 144 s. (dostupno na sayte: www.antimicrob.net). [in Russian]
13. WHO Model List of Essential Medicines, 20th List. (March 2017). Доступно на сайте ВОЗ: www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en
14. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Доступно на сайте ВОЗ: (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157-eng.pdf;jsessionid=B30EB53483079A0031CFAC1708FE542E?sequence=1>). Executive summary: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2017_ExecutiveSummary.pdf?ua=1
15. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Издательство «пре100 Принт», 2014 г. — 121 с. / Strategiya i taktika ratsionalnogo primeneniya antimikrobnyykh sredstv v ambulatornoy praktike: Rossiyskie prakticheskie rekomendatsii / pod red. S.V.Yakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafalskogo, T.V.Spichak. M.: Izdatelstvo «pre100 Print», 2014 g. — 121 s. [in Russian]
16. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl. 3): 12—15.
17. Golikova M., Strukova E., Alieva K., Portnoy Y., Dovzhenko S., Kobrin M., Zinner S., Firsov A. Comparative resistance studies using *in vitro* dynamic models: amoxicillin versus azithromycin against *Streptococcus pneumoniae*. ECCMID 2017, Poster P0251 (www.eccmid.org).
18. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? J Chemother 1999 Feb; 11 Suppl 1: 35—43.
19. Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., Powis J.E., McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis 2005 May 1; 40 (9): 1288—1297.
20. Ray W.A., Murray K.T., Hall K. et al. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med 2012; 366 (20): 1881—1890.
21. FDA approves safety labeling changes for fluoroquinolones <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm500325.htm>
22. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm513183.htm>
23. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. 5 October 2018. EMA/668915/2018.
24. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S.C., Bertola M.A., Rayer D. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. Intern J Clin Pharmacol Ther 2001; 39 (2): 75—82.
25. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксициллина одинаковы? Consilium Medicum. — 2010. — № 4 (12). — С. 5—10. / Belousov Yu.B., Danilov A.N., Zyryanov S.K. ratsionalnaya terapiya ostrogo tonzillita: vse li preparata amoksitsillina odinakovy? Consilium Medicum 2010; 4 (12): 5—10. [in Russian]
26. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. — 2014. — № 6. — С. 4—5. / Yakovlev S.V., Dovgan E.V. Aspekty effektivnosti antibiotikov. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 2014; 6: 4—5. [in Russian]
27. Pocket book of hospital care for children, Geneva, WHO, 2005.
28. ВОЗ. Центр СМИ. Пневмония. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> / VOZ. Tsentr SMI. Pnevmoniya. Informatsionnyy byulleten. Noyabr 2016 g. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> [in Russian]
29. UNICEF. www.unicef.org/supply/files/Dispersible_tablets.pdf. UNICEF 2013. www.unicef.org/supply/index_69800.html.
30. Ball P., Baquero F., Cars O. et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. J Antimicrob Chemother 2002; 49 (1): 31—40.
31. Snow V., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. Ann Intern Med 2001; 134 (6): 487—489.
32. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. Ann Intern Med 2001; 134 (6): 498—505.
33. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic policies. Clin Microbiol Infect Dis 2001; 7 (Suppl 6): 5—8.
34. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. Ann Intern Med 2001; 134 (6): 479—486.
35. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство / Под ред. Н.А. Геппе и др. М.: МедКом-Про, 2018. — 200 с. / Ostrye infektsii dykhatelnykh putey u detey. Diagnostika, lechenie, profilaktika: klinicheskoe rukovodstvo / Pod red N. A. Geppe i dr. M.: MedKom-Pro, 2018; 200. [in Russian]
36. 18th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th Model List of Essential Medicines for Children. April 2013, Final Amendments — October 2013. WHO, 2013.
37. Зверков Ю.Б., Лелишенцев А.А., Липатова И.С. и др. Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм амоксициллина. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2009. — № 11. — С. 211—217. / Zverkov Yu.B., Lelishentsev A.A., Lipatova I.S. i dr. Sravnitelnoe farmakokineticheskoe issledovanie lekarstvennykh form amoksitsillina. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya 2009; 11: 211—217/ [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Полисахариды морских водорослей в коррекции нарушений, связанных с метаболическим синдромом

*Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ², Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА³, Е. В. ПЕРСИЯНОВА¹, И. А. КОРНЕЕВА⁴

¹ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

² Дальневосточный Федеральный университет, Владивосток

³ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

⁴ Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток

Polysaccharides of Marine Algae in the Correction of Disorders Associated with Metabolic Syndrome

*N. N. BESEDNOVA¹, S. P. KRYZHANOVSKIY², T. N. ZVYAGINTSEVA³, YE. V. PERSIYANOVA¹, I. A. KORNEEVA⁴

¹ Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

² Far Eastern Federal University, Vladivostok

³ G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok

⁴ Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok

В настоящем обзоре представлена информация о влиянии сульфатированных полисахаридов (СПС) из морских водорослей на компоненты метаболического синдрома (ожирение, липидный обмен, диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь) и возможности коррекции нарушений, связанных с этим состоянием, а также с социально-значимыми заболеваниями, связанными с ним. Исследования эффективности этих соединений, проведённых в клинических условиях, мало, хотя по фармакологическому действию (антидислипидемическому, иммуномодулирующему, противовоспалительному, сахароснижающему и пр.) они сопоставимы с лекарственными препаратами (в частности, со статинами), а по безопасности для здоровья, как правило, превосходят их. Авторы обращают внимание на то, что СПС из морских водорослей могут быть основой для создания лекарственных препаратов, БАД к пище, а также продуктов функционального питания для пациентов с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, коррекция, полисахариды морских водорослей, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение.

This review provides information on the effects of sulfated polysaccharides (SPS) derived from algae on the components of the metabolic syndrome (obesity, lipid metabolism, type 2 diabetes, hypertension) and the possibility of correcting disorders associated with this condition, as well as socially significant diseases associated with it. There are few studies of the effectiveness of these compounds conducted in a clinical setting, although in terms of their pharmacological action (antidyslipidemic, immunomodulatory, anti-inflammatory, hypoglycemic, etc.) they are comparable with medications (with statins, in particular), as for health safety, they are most commonly superior to those medications. The authors draw attention to the fact that seaweed-derived SPS can be the basis for the creation of medications, dietary supplements, as well as functional foods for patients with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, correction, algae polysaccharides, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, obesity

Введение

Проблема метаболического синдрома (МС) относится к наиболее актуальным в современной медицине. Его обязательными составляющими являются инсулинорезистентность и/или сахарный диабет 2-го типа (СД-2), абдоминальное ожирение, артериальная гипертоническая болезнь (ГБ) и дислипидемия (ДЛП). Пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, а также врачей общей практики к этому состоянию обусловлено

широким распространением МС — до 20% в популяции. При этом число пациентов с МС на планете катастрофически увеличивается с каждым годом. По разным данным, распространённость МС в западных странах составляет 25—35% населения, увеличиваясь с возрастом [1, 2]. На I Международном конгрессе по преддиабету и МС последний определён как «пандемия XXI века» [3].

Хотя причины, симптоматика и физиология компонентов МС исследованы достаточно хорошо, вопрос лечения этого опаснейшего состояния остается нерешённым. В связи с этим постоянно идёт поиск новых терапевтических стратегий, в том числе активно изучаются возможности получения новых безвредных лекарственных пре-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 690087 г. Владивосток, Сельская, 1. НИИ ЭИМ им. Г. П. Сомова

паратов и биологически активных добавок (БАД) к пище из морских гидробионтов, которые способны действовать на все или большую часть компонентов МС одновременно.

Реализация этих направлений возможна при использовании средств, обладающих многокомпонентным действием. Такими соединениями являются сульфатированные полисахариды (СПС) бурых, красных и зелёных водорослей — фукоиданы, ульваны, каррагинаны, разностороннему исследованию которых посвящены многочисленные литературные источники. Сульфатированные полисахариды водорослей — это истинно морские полисахариды, аналогов которых на суше нет. Интерес к этим веществам в мире чрезвычайно высок в силу их разнообразных биологических эффектов и практически полного отсутствия токсичности [4]. Поливалентность действия СПС обусловлена тем, что они являются природными миметиками гепарансульфат-гликозаминогликанов, имитирующими действие эндогенных факторов и регулирующих функции систем макроорганизма через важные ключевые рецепторы ферментов и клеток [5]. Широкий спектр биологической активности этих биополимеров позволяет отнести их к «поливалентным биомодуляторам». СПС, например, фукоиданы (СПС бурых водорослей) проявляют бифункциональный эффект, выступая в качестве как промоторов, так и ингибиторов биологических реакций, в том числе связанных с реализацией воспаления [6, 7]. В значительной степени бифункциональность СПС определяется молекулярной массой, структурой молекул, гетерогенностью сульфатных сайтов, положением сульфатных групп и организацией сульфатированных доменов. Нужно отметить, что фукоиданы составляют семейство полисахаридов, чрезвычайно разнообразных по структуре. Эти полисахариды, выделенные из разных водорослей, отличаются друг от друга моносахаридным составом, типом гликозидных связей, наличием разветвлений от основной цепи, молекулярной массой. Они могут быть не только в разной степени и в разных положениях сульфатированы, но в разной степени ацетилированы. Имеются сообщения, что ацетаты также могут влиять на биологическую активность фукоиданов [8].

Несмотря на такое структурное разнообразие, фукоиданы не токсичны, не имеют побочных эффектов и способны оказывать системное действие [9]. Обладая антиоксидантными свойствами, они защищают липопротеины низкой плотности (ЛПНП) от окисления в процессе их транспорта в сосудистом русле и оказывают гепатопротекторное действие, предупреждая развитие цитолитического синдрома [10]. В то же время необходимо сказать о том, что, как правило, если речь идет о фукоиданах, то их выделяют вместе с трудно от-

деляемыми полифенолами. Как показали исследования Т. I. Imbs и соавт. [11] именно за счет этих соединений проявляется их антиоксидантная активность. СПС без полифенолов такой активностью не обладают.

В настоящем обзоре проведён анализ материалов, охватывающих многочисленные полезные эффекты СПС морских водорослей (бурых, зелёных, красных), которые без неблагоприятных побочных эффектов могут купировать нарушения, связанные с МС.

Сульфатированные полисахариды и ожирение

В 1989 г. N.M. Kaplan выделил абдоминальное ожирение (висцеральную или абдоминальную форму) как важнейший этиологический фактор формирования инсулинорезистентности и, объединив его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения (СД-2, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией), ввел понятие «смертельный квартет» [12]. Этим он подчеркнул, что наличие подобного сочетания существенно повышает смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Большинство учёных, говоря о лечебной тактике при МС, констатируют, что при этом состоянии необходимо начинать с лечения абдоминального ожирения как первого и основного проявления метаболического синдрома. Помимо депонирования энергии, жировая ткань является эндокринным органом, и нарушения её нормальной функции приводят к системным последствиям. Процессом, определяющим количество жировых клеток, является адипогенная дифференцировка.

СПС из морских гидробионтов оказывают положительные эффекты в качестве средств, снижающих массу тела пациентов. Было показано, например, что применение низкомолекулярного фукоидана (250—500 мг/кг *per os* ежедневно в течение 6 нед.) на мышах db/db (фенотип мышей линии db/db, с отсутствием рецепторов к лептину, характеризующийся ожирением, бесплодием, задержкой роста тела, гиперинсулинемией и пр.) позволяет снизить массу белой жировой ткани в организме животных в течение 14—42 дней после начала лечения. Одновременно наблюдалось снижение в крови уровня триглицеридов (ТГ), ЛПНП и общего холестерина (ОХС). В этих же экспериментах авторы обнаружили снижение толерантности к глюкозе, что они объясняют повышением в сыворотке крови адипонектина [13], который рассматривается как независимый предиктор метаболического синдрома и фактор высокого риска развития кардиоваскулярной патологии. Под действием полисахарида наблюдалось

уменьшение размеров, но не числа жировых клеток (более мелкие адипоциты свидетельствуют об уменьшении количества жира в организме). Фукоидан и метморфин (одна из групп животных, находившихся на диете с высоким содержанием жира, получала этот лекарственный препарат) стимулировали активацию АМФ-активируемой протеинкиназы — ключевого регулятора энергетического баланса клеток, активация которого приводит к снижению тонуса сосудов.

Большой интерес представляют работы К. J. Kim и соавт. [14–16], в которых представлены результаты экспериментальных исследований влияния СПС на адипогенез. По их данным [14], после обработки 3T3-L1 преадипоцитов фукоиданом в дозах 100 и 200 мкг/мл адипогенез снижается, соответственно, на 32,8 и 39,7% ($p < 0,05$). Ингибировалась также экспрессия адипогенных генов: aP2 гена — на 6,2 и 27,2%, соответственно; ACC гена — на 22,2 и 38,2%, соответственно, и PPAR γ — на 44,2 и 69,4% по сравнению с контролем.

Следует заметить, что PPAR γ — ядерный рецептор, относящийся к семейству PPAR и активирующий пролиферацию пероксисом, лиганды которого (например, тиазолидиндионы) используются в терапии СД-2 и МС и являются агонистами этого рецептора [17]. PPAR — рецепторы контролируют кроме того обмен углеводов, жиров и белков в клетке, процессы клеточной дифференцировки и апоптоза. Фукоидан подавлял аккумуляцию жира в адипоцитах, снижал экспрессию генов адипогенеза и усиливал липолиз. В этом же исследовании авторы наблюдали изменение параметров и другого компонента МС. Под действием фукоидана снижалось на 51% инсулин-индуцированное поглощение клетками радиоактивно меченной [3H]2-дезоксид-глюкозы. Авторы доказали, что полисахарид ингибирует раннюю активацию p38 митоген-активируемых протеинкиназ (p38MAPKs), внеклеточных сигнальных регулирующих киназ (ERK) и JunN-концевой киназы (JNK). Таким образом, фукоидан способен подавлять адипогенез в 3T3-L1 преадипоцитах по MAPK-сигнальному пути. В другой работе [15] эти авторы показали, что фукоидан, полученный из спорофилл бурой водоросли *Undaria pinnatifida*, может быть эффективным средством для лечения ожирения. В экспериментах ими было показано, что в адипоцитах 3T3-L1 под действием полисахарида снижались накопление липидов, экспрессия генов провоспалительных цитокинов и реактивных форм кислорода. В работе 2014 г. авторы убедительно показали, что применение фукоидана позволяет снизить массу тела и количество эпидидимального жира у мышей, получавших диету с высоким содержанием липидов [16]. У этих же животных отмечено положительное влияние фукоидана на липидный про-

филь сыворотки крови: снижение уровня ОХС, ЛПНП и ТГ.

Близкие результаты получены с полисахаридами зелёных водорослей — ульванами [18]. В данном случае авторы использовали неочищенные водные экстракты водоросли *Ulva latuca*. У крыс с экспериментальным диабетом эти соединения снижали уровни ЛПНП и ТГ и повышали ЛПВП, снижали уровни альфа-амилазы и мальтазы, что сопровождалось значительным уменьшением в крови глюкозы.

Обсуждая вопрос о возможностях использования биологически активных веществ (БАВ) из гидробионтов, в том числе СПС, для борьбы с ожирением, С. Wan-Lou и P. Siew-Moi [19] пришли к заключению, что такие соединения при длительном применении в составе продуктов функционального питания как часть ежедневного рациона могут иметь долгосрочный физиологический эффект в виде постепенного снижения массы тела.

Сульфатированные полисахариды и липидный обмен

Одним из важных компонентов МС является нарушение липидного обмена. Основное изменение липидного состава плазмы крови при МС в классическом понимании включает, прежде всего, гипертриглицеридемию, повышение уровня ЛПНП, а также снижение уровня ЛПВП. Большое значение в патогенезе МС и его осложнений имеют свободнорадикальные процессы. Именно окисленно-модифицированные ЛПНП являются причиной формирования атеросклеротической бляшки и развития коронарного атеросклероза.

Морские водоросли и выделенные из них СПС являются очень эффективными корректорами липидных нарушений. Мы не останавливаемся на многочисленных работах, освещающих выраженное липидкорректирующее действие экстрактов водорослей, поскольку эти гидробионты содержат большое число БАВ различной химической природы, многие из которых оказывают аналогичные эффекты. Наша задача — показать потенциальные возможности СПС морских водорослей в коррекции основных нарушений, составляющих метаболический синдром.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения доказывают, что полисахариды из бурых, зелёных и красных морских водорослей снижают такой важный фактор риска ССЗ, как уровень ОХС в сыворотке крови [20, 21].

Механизм действия СПС связан со снижением пикового уровня глюкозы и инсулина, влияющих на ферменты липогенеза, после принятия пищи. Полисахариды повышают вязкость хилима, а также связывают желчные кислоты. Вследст-

вие усиленного синтеза в печени новых порций желчных кислот происходит снижение уровня ОХС в крови. Усиливается фекальная экскреция желчных кислот, что приводит к их дефициту, усиливает катаболизм ХС в печени и уменьшает концентрацию ЛПНП. Короткоцепочечные желчные кислоты ингибируют глицерол-3-фосфатацилтрансферазу и синтазу жирных кислот и тем самым подавляют синтез *de novo* ТГ и жирных кислот [22].

При экспериментальной гиперлипидемии *in vivo* показана способность фукоидана из водоросли *Laminaria japonica* значительно снижать уровень ОХС, ТГ и ЛПНП и увеличивать содержание в сыворотке крови ЛПВП, нормализовать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также предотвращать появление гиперхолестеринемии у животных. Результаты немногочисленных клинических испытаний фукоидана у пациентов с гиперлипидемией также свидетельствуют о гиполипидемических свойствах данного полисахарида [23].

СПС усиливают секрецию липопротеинлипазы (ЛПЛ) в культуре адипоцитов [24]. Этот фермент, относящийся к классу липаз, расщепляет ТГ самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови — хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Установлено, что фукоидан индуцирует секрецию кофактора ЛПЛ, аполипопротеина С-II (АпоС-II). В клетках, обработанных фукоиданом, экспрессия гена этого фермента повышалась в зависимости от времени воздействия, количество его также увеличивалось. Фукоидан действовал подобно гепарину, высвобождая ЛПЛ, усиливая внутриклеточный транспорт и снижая деградацию фермента в среде.

Фукоидан повышал активность ЛПЛ у АроЕ-дефицитных мышей, одновременно уменьшая интенсивность воспалительного процесса и снижая показатели окислительного стресса [25]. Включение фукоидана в рацион животных, находившихся на диете с высоким содержанием жира, значительно уменьшало массу печени и белой жировой ткани, уровень ОХС, ТГ, глюкозы, толщину бляшек, снижало ПОЛ и накопление пенных клеток в аорте, а также повышало активность ЛПЛ в белой жировой ткани, оказывая, таким образом, антисклеротическое действие [25].

Фукоидан повышает активность не только ЛПЛ, но также уровень печёночного липопротеина и активность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) — фермента, превращающего свободный холестерин ЛПВП в эфиры холестерина, являющиеся его более гидрофобной формой [26]. В силу высокой гидрофобности, холестерин, превращенный в эфиры ХС, перемещается с поверхности липопротеина в ядро, освобож-

дая место на поверхности частицы для захвата нового свободного ХС. Эта реакция является чрезвычайно важной для процесса очищения периферических тканей от ХС (обратного транспорта холестерина). Таким образом, фукоидан способен регулировать дислипидемию, вероятно, путём ограничения абсорбции липидов (ХС и желчных кислот), активировать метаболические ферменты (ЛПЛ, HSL, ЛХАТ) и повышать экспрессию рецепторов ЛПНП на клетках печени.

В 2011 г. появилось сообщение об ингибирующем эффекте фукоидана на аккумуляцию липидов путём регуляции уровня гормончувствительной липазы (HSL), которая является ограничивающим ферментом, обеспечивающим гидролиз ТГ жирных кислот [27]. Накопление липидов под действием фукоидана снижалось на 16,5% при дозе фукоидана 100 мкг/мл и на 52,2% — при дозе 200 мкг/мл. Одновременно было отмечено снижение уровня ТГ в адипоцитах на 86% по сравнению с контролем. Эти исследования свидетельствуют о том, что фукоидан может индуцировать липолиз в адипоцитах путём усиления экспрессии HSL и фосфорилированной HSL (pHSL). Эти же авторы при использовании меченой глюкозы установили, что фукоидан ингибирует накопление липидов и снижения уровня глюкозы в крови. Инсулининдуцированное повышение глюкозы снижалось фукоиданом в дозе 200 мкг/мл (снижение составило 51%) и цитохалазином В, который служил положительным контролем. В дифференцированных адипоцитах, обработанных полисахаридом в дозе 200 мкг/мл, уровень HSL и pHSL примерно в 1,47 и 1,59 раза был выше в сравнении с контролем, т. е. фукоидан может индуцировать липолиз путём повышения уровня белков HSL и pHSL.

Значительную роль в липидснижающем действии СПС играют молекулярная масса и содержание сульфатных групп [28]. На эффективность полисахаридов при гиперлипидемии влияет также метод выделения этих соединений и режим применения [29].

В литературе представлены лишь единичные сообщения о клиническом применении СПС с целью коррекции липидного обмена. Так, липидснижающее действие каррагинана, СПС из красных водорослей, было показано при включении его в рацион питания 20 добровольцам в течение 8 нед с перерывом в две недели [30]. Уровень ОХС в сыворотке крови снижался при этом с 5,44 ммоль/л до 3,64 ммоль/л; ТГ — с 1,28 ммоль/л до 0,87 ммоль/л; уровень ЛПВП повышался с 1,25 ммоль/л до 1,65 ммоль/л. У пациентов, получавших каррагинан, несколько снизилась масса тела. Авторы объясняют это связыванием желчных кислот и ХС в тонком кишечнике, что приводит к стимуляции образования их в печени за счёт ХС,

поступающего в этот орган в виде атерогенных липопротеидов [23]. В свою очередь, снижение уровней ОХС и ЛПНП в крови способствует поступлению в кровь ХС из тканей, в том числе, из артерий. Каррагинан обладает способностью поглощать воду, в связи, с чем увеличивается объём содержимого кишечника и его вязкость. Повышение объёма и вязкости кишечного содержимого и снижение темпа переваривания и абсорбции приводят к медленному снижению диффузии ферментов и объёма нутриентов, включая ХС, что документируется как холестеринснижающий эффект каррагинана. Авторы рекомендуют добавлять в пищу каррагинан для снижения ОХС в крови. Положительное влияние каррагинана на липидный обмен у пациентов с ДЛП отмечено и дальневосточными учёными [6, 20, 31].

В наших исследованиях [6] на 320 пациентах с ДЛП было показано, что гипополипдемическое действие комбинации полисахаридов бурой водоросли (фукоидана и альгината) реализуется путём постепенного снижения до уровня контроля ОХС, ЛПНП, ТГ. При этом эффективность комплекса была сопоставимой с таковой аторвастатина в суточной дозе 10 мг. Атерогенные свойства крови (снижение коэффициентов: ХС не ЛПВП и коэффициента атерогенности (КА); повышение ХС ЛПВП-отношение) уменьшаются, вследствие снижения окисленных ЛПНП и улучшения липидтранспортной системы крови. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов наблюдается более значительная коррекция липидного спектра СПС ульваном из зелёной водоросли *Ulva fasciata*, чем при использовании флувастатина [21].

Приведённые материалы свидетельствуют о том, что СПС способны корригировать липидный обмен у пациентов с МС. По мнению S. Patel [32], СПС морских водорослей представляют собой идеальный вариант средств для эффективного снижения и коррекции липидных аномалий при МС.

Сульфатированные полисахариды и сахарный диабет

По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек [33]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражения магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Согласно современным представлениям, в основе СД-2 лежат два основных патогенетических механизма, которые являются перспективными

мишенями для лекарственных воздействий: инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей (мышечной, жировой, печёночной) и снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. При этом у большинства больных СД-2 ведущим патогенетическим фактором является ИР.

Назначение пациентам с СД только сахароснижающих препаратов не позволяет одновременно охватить несколько ключевых дефектов патогенеза, а, следовательно, добиться целевых показателей гликемии и предотвратить развитие сосудистых осложнений этого заболевания. В связи с этим в этом разделе представлены литературные материалы последних лет о потенциальных возможностях СПС морских водорослей одновременно воздействовать на несколько ключевых дефектов патогенеза СД-2: уровень инсулина в крови, толерантность к глюкозе, продукцию α -амилазы и α -глюкозидазы, а также окислительный стресс.

Полисахаридные компоненты экстрактов водорослей и, прежде всего, СПС, оказывают выраженное антидиабетическое действие. D. Zhang и соавт. [34] при помощи различных экстрагентов выделили полисахаридные компоненты экстрактов из различных морских водорослей. Из компонента А (м.м. 30000—1000 Da) колоночной хроматографией были получены компоненты А1—А6, и из компонента В (м.м. 40000—1000 Da) — компоненты В1—В6. Исследования проводили на клеточной линии RIN-5F, секретирующей инсулин и полученной из β -клеток поджелудочной железы крыс с экспериментальным диабетом. Контролем являлись интактные животные и крысы, получавшие глибенкламид (официальное антидиабетическое средство). Результаты показали, что полисахаридные компоненты А1, А4, А5 и В5 значительно стимулировали секрецию инсулина клетками. При этом их эффект был сопоставим с действием глибенкламида. Амилин — ингибитор глибенкламида, не подавлял активность полисахаридных компонентов, что указывает на различный механизм действия лекарственного препарата и полисахаридов, которые авторы характеризуют как перспективные средства против диабета и основу для создания новых противодиабетических средств, однако подчёркивают, что необходимы многосторонние исследования механизмов действия полисахаридов водорослей [34].

Наиболее выраженный антидиабетический эффект вызывают фукоиданы низкой молекулярной массы [16].

В работах авторов обзора и К. В. Майстровского и др. [35] определено влияние фукоидана из водоросли *Fucus evanescens* на уровень глюкозы в крови на модели аллоксанового диабета у мышей. Через 3 нед. после введения аллоксана у мышей регистрировался экспериментальный сахарный диабет, который характеризовался увеличением

уровня глюкозы ($11,8 \pm 1,1$ ммоль/л) в крови по сравнению с интактными животными ($7,7 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$). У мышей, получавших фукоидан в течение 3 нед. на фоне аллоксанового диабета, установлено снижение уровня глюкозы до $9,5 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,05$) [6, 35].

В экспериментах X. Jiang и соавт. [36] в системе *in vitro* на культуре клеток поджелудочной железы RIN-5F под действием фукоидана из водоросли *Fucus vesiculosus* были выявлены время- и дозозависимые стимуляция секреции инсулина и увеличение концентрации аденозинмонофосфата (АМФ). Обработка клеток ингибитором фосфодиэстеразы, который снижает деградацию циклической АМФ (цАМФ), значительно усиливала фукоидан-индуцированную секрецию инсулина. Обработка клеток ингибитором аденилатциклазы, снижающей образование цАМФ, значительно уменьшала фукоидан-индуцированную секрецию инсулина, что свидетельствует о том, что фукоидан может стимулировать секрецию инсулина и участвовать в защите поджелудочной железы через цАМФ сигнальный путь *in vivo* и *in vitro*.

Исследование, проведенное на C57Bl/KSJ *m+/+db* и C57Bl/KSJ *db/db* мышках, показало, что приём фукоидана способен предотвратить гипергликемию у животных, не страдающих СД, и достоверно снизить уровень глюкозы у больных диабетом животных [16].

Введение фукоидана крысам Sprague-Dawley с экспериментальной гипергликемией, вызванной введением стрептозотацина, способствует усилению пролиферации клеток печени и уменьшает воспалительный процесс в печёночной ткани. Авторы [37] использовали две схемы введения фукоидана животным: одна группа получала полисахарид внутривентриально в количестве 50 мг/кг в начале эксперимента и затем через день в течение 6 нед.; второй группе крыс первую инъекцию фукоидана производили через 15 дней после начала эксперимента и далее через день в течение 6 нед. У животных, получавших фукоидан, индекс пролиферации клеток печени увеличился, тогда как у крыс с экспериментальным диабетом (контроль) индекс пролиферации снизился. В обеих группах животных, получавших фукоидан, уменьшилось число iNOS-позитивных клеток по сравнению с контролем.

В литературе последних лет представлены в основном экспериментальные материалы, касающиеся антидиабетического действия экстрактов и полисахаридов из морских водорослей. Тем большую ценность имеют данные клинических исследований. Так, в работе D. M. Hernandez-Corona и соавт. [38] обсуждаются результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности фукоидана, полученные на 13 добровольцах с ожирением или

избыточной массой тела, больных диабетом и получавших ежедневно фукоидан *per os* в течение трёх месяцев, 12 добровольцев получали плацебо. У всех участвующих в исследовании наблюдалось повышение секреции инсулина ($60,6 \pm 24,0$ против $78,6 \pm 32,4$ нмоль/л, $p < 0,05$), снижение уровня ЛПНП, диастолического кровяного давления (ДАД), а также толерантности к инсулину.

В наших исследованиях [6] было установлено снижение уровня глюкозы в сыворотке крови пациентов с ДЛП, принимавших на фоне базисной терапии фуколам — БАД к пище на основе фукоидана из *F. evanescens*. Наблюдаемые изменения регистрировались в границах нормальных значений: уровень глюкозы у здоровых лиц контрольной группы составил $4,67 \pm 0,08$ ммоль/л; у пациентов с ДЛП до лечения фукоиданом — $5,50 \pm 0,1$ ммоль/л, а через 3 месяца после лечения — $4,64 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Бета-клетки поджелудочной железы чрезвычайно чувствительны к окислительному стрессу, который может приводить их к гибели при СД. В наших исследованиях при изучении влияния фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* на систему ПОЛ-АОЗ в печени мышей с экспериментальной гиперлипидемией установлено, что под действием полисахарида у животных наблюдалось восстановление показателей ПОЛ: содержание диеновых конъюгатов снижалось на 39,6% ($p < 0,01$), малонового диальдегида — на 48,3% ($p < 0,01$). Коррекция окислительного стресса фукоиданом сопровождалась увеличением уровня глутатионпероксидазы на 28,5% ($p < 0,05$) и глутатионредуктазы — на 59,7% ($p < 0,01$), однако эти показатели не достигли величин, характерных для животных контрольной группы. Что касается каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), то их уровень восстанавливался под влиянием фукоидана до контрольных значений [6].

Одной из важнейших мишеней лекарственного воздействия при СД-2 являются ингибиторы α -глюкозидазы и α -амилазы. Ингибиторы α -глюкозидаз не стимулируют секрецию эндогенного инсулина, поэтому их замедляющее влияние на развитие СД-2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе И.Е. Чазова и И.Ю. Демидова [39] объясняют протективным действием препаратов на функцию β -клеток, обеспечивая постпрандиальную нормогликемию.

Наиболее частым побочным эффектом лекарственных препаратов акарбозы и миглитол, которые используют в качестве ингибиторов α -амилазы и α -глюкозидазы, является диспепсия. Распад углеводов ограничивается действием лекарственного препарата, что приводит к повышенному газообразованию при ферментации. У 60–70% пациентов, применяющих акарбозу или миглитол, наблюдается развитие метеоризма,

колики и диареи, что приводит к отказу от применения препаратов.

В связи с тем, что в практической медицине используются единичные ингибиторы α -глюкозидаз, актуален поиск соединений, не оказывающих развития побочных эффектов, но являющихся ингибиторами ферментов.

Большое количество работ посвящено СПС водорослей и, в частности фукоиданам, как ингибиторам α -глюкозидазы, α -амилазы и других ферментов [16, 36, 40].

Уровень α -амилаза-ингибирующей активности полисахаридов зависит от вида водоросли. Так, в работе К. Т. Kim и соавт. [16] установлено, что фукоидан из водоросли *Ascophyllum nodosum* снижал α -амилазную активность ($IC_{50} = 0,013–0,049$ мг/мл), тогда как полисахарид из *F. vesiculosus* не подавлял активность α -амилазы.

В исследованиях Т. V. Kumar и соавт. [41] показано дозозависимое (наибольший эффект фукоидана из бурой водоросли *Padina distromatica* — в дозе 100 мкг) ингибирующее действие фукоидана (от 25 до 100 мкг) в большей степени на α -глюкозидазу, чем на α -амилазу. Эта разница играет весьма положительную роль, поскольку более высокая степень ингибирования α -амилазы связана с кишечным дискомфортом, что нежелательно. Авторы, в целом оценивая полученные результаты, отмечают, что фукоидан может быть использован в качестве БАД к пище или компонента при создании новых лекарственных средств, направленных на пищеварительные ферменты при лечении сахарного диабета. Кроме того, они обращают внимание на тот факт, что фукоидан из водоросли *Sargassum wightii* был более эффективен в качестве ингибитора α -глюкозидазы, чем акарбоза.

На модели экспериментального СД-2 у крыс линии Goto-Kakizaki, получавших фукоидан (50, 100 или 200 мг/кг в день) или пробукол (100 мг/кг в день), показано, что низкомолекулярный фукоидан из бурой водоросли *L. japonica* уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции, характеризующейся нарушением биодоступности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и NO. Установлено, что по сравнению с пробуколом, полисахарид в большей степени способствовал снижению гипертензии, устранял диабетические повреждения эндотелия аорты, мезентериальных и бедренных артерий, экспрессии iNOS и продукции NO. Пробукол обладал значительно меньшей эффективностью. Авторы считают, что фукоидан является потенциальным кандидатом в лекарственные препараты для защиты эндотелия при кардиоваскулярных изменениях, сопровождающих диабет [42].

Нельзя забывать о том, что СПС являются пищевыми волокнами, в связи с чем механизмы их

действия на постпрандиальную гликемию обусловлены также повышением вязкости содержимого тонкой кишки, снижением абсорбции нутриентов и системными эффектами короткоцепочечных желчных кислот (стимуляция глюконеогенеза в печени) [43]. Ещё один механизм действия полисахаридов может быть обусловлен тем, что они стимулируют экспрессию гена кишечного проглюкагона и секрецию проглюкагон-производных пептидов, включая глюкагон-подобный пептид-1 [44].

Нельзя не упомянуть действие СПС при отдельных проявлениях СД. Тяжёлым осложнением этой болезни является диабетическая ретинопатия, представляющая собой специфическое тяжёлое патологическое изменение сетчатки глаза на фоне длительно текущего и плохо контролируемого СД [45]. Вследствие длительной гипергликемии на сетчатке происходит образование микроаневризм [46]. В исследованиях М. Chen и соавт. [47] и Y. Wang и соавт. [48] установлено, что фукоидан может ингибировать сигнальный путь P13K/АКТ, приводящий к повышению экспрессии HIF-1, который является важным регулятором ангиогенеза, а согласно данным М. Narazaki и соавт. [49], полисахарид уменьшает экспрессию VEGF-рецепторов и, более того, VEGF-корцепторов нейропиллина.

Ряд работ показывают, что фукоидан снижает также секрецию VEGF в пигментном эпителии сетчатки [50] и неоваскуляризацию последней [51]. Следует отметить тот факт, что степень воздействия фукоидана на секрецию VEGF зависит от молекулярной массы, концентрации фукоидана, степени сульфатирования и источника выделения [52].

Пигментный эпителий сетчатки (RPE) — высокоспециализированный слой, играющий важную роль в развитии и регуляции фоторецепторов сетчатки у позвоночных. Поэтому так важна профилактика нарушений этого клеточного слоя. При диабетической ретинопатии фукоидан может оказывать положительное действие в качестве антиоксиданта, удаляющего из организма супероксидные радикалы [53]. Однако, пока ещё мало известно о роли его антиоксидантного действия в клетках органа зрения. Есть данные, что полисахарид оказывал защитное действие на клетках ARPE19 (клеточная линия пигментного эпителия сетчатки человека) от оксидативного стресса, образования реактивных форм кислорода, вызванного воздействием высокой концентрации глюкозы [54].

В патогенез диабетической ретинопатии вовлекаются и макрофаги. Так, в работе М. Park и соавт. [27] установлено, что фукоидан из бурой водоросли *F. vesiculosus* уменьшает активацию NF- κ B и MAPK JNK, ERK1/2 и p38 путей, а также экспрессию iNOS, циклооксигеназы (COX2) и хемо-

таксического фактора MCP-1. Аналогичные результаты были получены с фукоиданом из водоросли *Eclonia cava*. Напротив, фукоидан, полученный из водоросли *Laminaria angustata*, активировал макрофаги и синтез ими TNF α и IL-6 [55], а фукоиданы с м.м. 100—130 kDa предотвращают VEGF-индуцированное фосфорилирование VEGFR2, по-видимому, за счёт нарушения связывания VEGF с мишенью [56].

Таким образом, анализ литературы последних лет показывает, что фукоиданы могут в дальнейшем стать перспективным средством для терапии диабетической ретинопатии.

Диабетическая кардиомиопатия при СД, проявляется широким спектром биохимических и структурных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые приводят к развитию систолической и диастолической дисфункции, а в итоге — к хронической сердечной недостаточности. Основной причиной диабетической кардиомиопатии является нарушение окислительно-восстановительных реакций вследствие недостаточного поступления энергетических субстратов в условиях гипергликемии.

Исследования X. Yu и соавт. [57] показали эффективность низкомолекулярного фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* (м. м. 7000 Da, содержание фукозы, уроновой кислоты и сульфата составило: 29,5, 7,5 и 30,1%) при СД у крыс линии Goto-Kakizaki. Животные получали фукоидан в течение 3 месяцев по 50 или 100 мг/кг в день. Установлено, что у крыс под действием фукоидана происходит подавление активности СОД в сердечной мышце, выявлен ингибирующий эффект на апоптоз кардиомиоцитов и на образование активных форм кислорода. Кроме того, имело место снижение экспрессии протеинкиназы $c\beta$ (PKC β) — активного участника окислительного стресса в кардиомиоцитах под действием глюкозы. Полученные данные свидетельствуют о том, что низкомолекулярный фукоидан обладает протективным эффектом при диабетической кардиомиопатии за счёт снижения уровня PKC α и ингибирования апоптоза кардиомиоцитов.

Диабетическая нефропатия — одно из наиболее серьёзных микрососудистых осложнений СД. При экспериментальном СД-2 Y. Wang и соавт. [58] на крысах линии Goto-Kakizaki (опыт) и Vistar (контроль) установили, что в сравнении с контролем у опытных животных, получавших фукоидан в течение 13 нед. *per os*, снизилось содержание глюкозы в крови, нормализовался уровень мочевины, сывороточного креатинина, белка в моче и коллагена IV в корковом слое почек. Кроме того, снизилась экспрессия трансформирующего ростового фактора TGF- β 1 и фибронектина в корковом слое, а также фактора NF-kB в гломерулярных мезангиальных клетках почек. Экспе-

рименты, проведённые *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о том, что фукоидан ослабляет гипергликемию, препятствует развитию нефропатии при спонтанном диабете, что связано со снижением активации NF-kB-сигнального пути.

Протективное действие низкомолекулярного фукоидана, полученного из водоросли *Saccharina japonica* Y. Xu и соавт. [59] объясняют способностью полисахарида ингибировать уровень Р-селектина и селектинзависимых провоспалительных цитокинов. На модели СД, вызванного стрептозотоцином, авторы показали, что у животных с экспериментальным диабетом, получавших низкомолекулярный фукоидан, сохранялась нормальная структура почки и уменьшалась инфльтрация органа воспалительными клетками. Авторы позиционируют низкомолекулярный фукоидан как перспективное лекарственное средство при диабетической нефропатии.

Сульфатированные полисахариды и гипертоническая болезнь

Гипертоническая болезнь (ГБ) наряду с ДЛП является одним из основных, но контролируемых, весьма значимых факторов риска развития всех проявлений ССЗ и основного предиктора инсульта. Связь между ожирением и ГБ была убедительно доказана во многих исследованиях. Увеличение индекса массы тела сопровождается достоверным повышением систолического и диастолического артериального давления, причём на каждые 4,5 кг массы приходится увеличение САД на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и 4,2 мм рт. ст. — у женщин [60].

В литературе достаточно много сообщений об антигипертензивном действии экстрактов водорослей различных видов. Значительно меньше работ, касающихся антигипертензивного действия СПС.

В работе X. J. Fu и соавт. [61] представлены результаты исследования антигипертензивного действия олигосахаридов фукоидана из водоросли *L. japonica* в дозах 6,25; 12,5; 25 и 50 мкг/кг массы тела на крысах с экспериментальной гипертензией. Антигипертензивный эффект высоких доз фукоидана был сопоставим с действием официального препарата — каптоприла. По мнению автора, одним из механизмов такого действия является ингибирование продукции ангиотензина II, представляющего собой физиологически активный пептид, регулирующий артериальное давление и водно-солевой обмен и образующийся при гидролизе ангиотензина I под воздействием ангиотензинпревращающего фермента.

СПС из кожи рыб *Balistes capriscus* (GTSP) и *Mustelus mustelus* (SHSP), пойманных в Тунисе, проявили ярко выраженную ингибирующую активность по отношению к ангиотензин-I-превраща-

шающему ферменту — $IC_{50GTSP} = 0,16$ мг/мл⁻¹ и $IC_{50SHSP} = 0,18$ мг/мл⁻¹ (в контроле — $IC_{50GTSP} = 0,5$ мг/мл⁻¹ и $IC_{50SHSP} = 0,6$ мг/мл⁻¹), что свидетельствует об ангиотензивном действии полисахаридов [62].

Особенный интерес представляют клинические исследования антигипертензивного действия СПС у людей с ожирением. Материалы таких испытаний представили D.M. Hernandez-Corona и соавт. [38]. Строго контролируемые рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования были проведены на 25 волонтерах с избыточной массой тела или с ожирением. 13 пациентов один раз в день в течение 3 мес получали перорально перед завтраком 500 мг фукоидана. Другие 12 пациентов получали плацебо. До и после терапии определяли следующие показатели: уровень глюкозы натощак и через 2 ч после еды, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ и уровень инсулина. Для всех пациентов рассчитывали также индекс инсулинорезистентности НОМА-IR и индекс НОМА-β. В результате авторы установили, что под действием фукоидана имело место значимое снижение ДАД (с $71,7 \pm 12,2$ до $67,8 \pm 13,8$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и уровня ЛПНП (с $3,1 \pm 0,5$ до $2,7 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,01$), а также повышение уровня инсулина (с $60,6 \pm 15,2$ до $78,6 \pm 32,4$ пмоль/л, $p < 0,05$), и индекса НОМА-β (с $35,0 \pm 20,8$ до $50,6 \pm 18,7$, $p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении β-клеточной функции и индекса НОМА-IR (с $1,9 \pm 1,2$ до $2,6 \pm 1,8$, $p < 0,05$).

На основании проведенного исследования авторы убедительно показали, что фукоидан обладает гипертензивным и липидкорректирующим действием у лиц с избыточной массой тела или ожирением.

В настоящее время понятие МС расширяется. В него включают, в том числе, наличие у пациентов оксидативного стресса, а также провоспалительный и протромботический статус. Вопросы коррекции данных нарушений при МС вполне справедливо считаются серьезной проблемой современной клинической медицины.

По современным представлениям МС, сопровождающийся протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, значительно увеличивает риск возникновения ССЗ, ускоренного развития атеросклероза. МС может клинически проявляться нарушениями коронарного, мозгового кровообращения, кровотока в периферических органах. В связи с этим представляют большой интерес работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные действию СПС на систему гемостаза [63–65]. Установлено, что фукоидан из бурой водоросли *F. evanescens* действует на систему коагуляционного гемостаза и фибринолиза как прямо, так и опосредованно, проявляя ингибиторную активность в отношении тромбина (фактор IIa) и фактора Ха. Соотношение активностей аХа/аIIa составляет 1,3–2,3, что является показателем те-

рапевтического эффекта. Механизм антикоагуляционной активности фукоидана связан с плазменным антитромбином III: фукоидан превращает антитромбин III из медленно действующего в быстродействующий ингибитор тромбина [63].

Влияние фукоидана на систему фибринолиза осуществляется путём активации эндогенной фибринолитической системы и связано с повышением потенциальной активности плазминовой системы. Более детальные сведения о влиянии СПС на систему гемостаза можно найти в работах Т. Кузнецовой [63], S. Patel [32] и многих других.

При МС в организме происходит нарушение окислительных процессов, отмечается повышение содержания окисленных липопротеинов и уменьшение концентрации NO. В связи с этим некоторые авторы считают окислительный стресс одним из маркеров этого состояния [66].

Данные последних лет и результаты наших исследований свидетельствуют о том, что СПС бурых, красных и зелёных водорослей могут предупреждать развитие окислительного стресса в организме [6, 67]. О значении полифенолов в составе СПС для проявления антиоксидантных свойств было сообщено выше.

Известно, что в основе патогенеза атеросклероза лежит субклиническое системное воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса [68]. До настоящего времени не найдены способы ликвидации воспалительного процесса при этом заболевании, возможно, из-за гетерогенности инициации воспалительного ответа. В связи с этим необходимым условием при разработке лекарственных препаратов, направленных на лечение атеросклероза и его многочисленных проявлений, является плейотропное противовоспалительное действие.

В многочисленных работах, касающихся биологической активности СПС, представлены различные аспекты противовоспалительной активности этих биополимеров. При этом СПС обладают способностью влиять на исход как острых, так и хронических воспалительных процессов [70]. Противовоспалительное действие этих соединений включает ингибирование селективных путём высокоаффинного связывания с ними [71], торможение миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство сосудов, ингибирование классического и альтернативного путей активации комплемента [72] и ферментов (гепараназы, эластазы и металлопротеиназы), участвующих в разрушении тканей при воспалении [73], блокаду скавенджер-рецепторов на макрофагах [74].

Заключение

Представленная информация о влиянии СПС из морских водорослей на компоненты метаболического синдрома свидетельствует о возможности

коррекции нарушений, связанных с этим состоянием, а также с социально-значимыми заболеваниями, обусловленными им (ССЗ, СД, ожирение, атеросклероз и пр.).

Однако следует отметить, что пока еще основная часть исследований проводится в эксперименте, поскольку до сих пор существуют трудности в стандартизации химической структуры полисахаридов, полученных из таких уникальных и сложных биологических объектов как водоросли. Исследований эффективности этих соединений в клинических условиях мало, хотя СПС по фармакологической эффективности (иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, нормализация липидного профиля крови) сопоста-

вимы с лекарственными препаратами (в частности, со статинами), а по безопасности для здоровья человека, как правило, превосходят их.

Недавно учёные ТИБОХ ДВО РАН получили стабильные образцы фукоиданов из бурой водоросли *F. evanescens* и охарактеризовали их структуру. Запасы этой водоросли в Дальневосточных морях России значительны, она является промысловым объектом, выход фукоидана из нее более высокий, чем из других видов водорослей. Все это позволяет надеяться, что СПС, полученные из этого гидробионта могут быть основой для создания лекарственных препаратов, БАД к пище, продуктов функционального питания для пациентов с МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет II типа и артериальная гипертензия. Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2003. — № 3. — С. 102–104. / Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskiy sindrom, sakharnyy diabet II tipa i arterialnaya gipertenziya. Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey 2003; 3:102–104. [in Russian]
2. Gheita T.A., El-Fishawy H.S., Nasrallah M.M., Hussein H. Insulin resistance and metabolic syndrome in primary gout. Int J Rheum Dis 2012; 15 (6): 521–525.
3. Мамедов М.Н. По материалам I Международного конгресса по преддиабету и метаболическому синдрому: акарбоза признана препаратом выбора для профилактики сахарного диабета и инфаркта миокарда. Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11. — № 3. — С. 173–176. / Mamedov M.N. Po materialam I Mezhdunarodnogo kongressa po preddiabetu i metabolicheskomu sindromu: akarboza priznana preparatom vybora dlya profilaktiki sakharnogo diabeta i infarkta miokarda. Arterialnaya gipertenziya 2005; 11: 3: 173–176. [in Russian]
4. Udani J., Hesslink R. The potential use of fucoidans from brown seaweed as a dietary supplement. J Nutr Food Sci 2012; 2: 10: 171. URL: [дата обращения 24.10.2017].
5. Krylov V.B., Ustyuzhanina N.E., Nifantiev N.E. Synthesis of low molecular weight carbohydrate mimics heparin. Russ J Bioorganic Chem 2011; 37: 6: 672–706.
6. Крыжановский С.П., Гельцер Б.И., Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Бурые водоросли Тихого океана в лечении и профилактике атеросклероза. Владивосток: Дальнаука; 2016. — 152 с. / Kryzhanovskiy S.P., Geltser B.I., Zaporozhets T.S., Ermakova S.P., Besednova N.N. Burye vodorosli Tikhogo okeana v lechenii i profilaktike ateroskleroza. Vladivostok: Dalnauka; 2016; 152.
7. Chen D., Wu X.Z., Wen Z.Y. Sulfated polysaccharides and immune response: promotor or inhibitor? Panminerva Med 2008; 50: 2: 177–183.
8. Хильченко С.Р., Шевченко Н.М. Активация В-лимфоцитов нативным фукоиданом из *F. evanescens* и его модифицированными аналогами *in vitro*. Вестник Уральской мед академ науки. — 2010. — Т. 2. — № 29. — С. 275–276. / Khilchenko S.R., Shevchenko N.M. Aktivatsiya V-limfotsitov nativnym fukoidanom iz *F. evanescens* i ego modifitsirovannyimi analogami *in vitro*. Vestnik Uralskoy med akadem nauki 2010; 2: 29: 275–276. [in Russian]
9. Nakazato K., Takada H., Iha M., Nagamine T. Attenuation of N-nitrosodiethylamine-induced liver fibrosis by high-molecular-weight fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus*. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 10: 1692–1701.
10. Ross V., Joven A., Donnie R., Marianne M., Katherine P., Carla P. et al. Hepatoprotective effects of aqueous sulfated polysaccharide extract from *Sargassum siliquosum* J.G. Agardh on paracetamol-induced oxidative liver toxicity and antioxidant properties. Int J Pharm Front Res 2012; 2: 1: 15–27.
11. Imbs T.I., Skriptsova A.V., Zvyagintseva T.N. Antioxidant activity of fucose-containing sulfated polysaccharide obtained from *Fucus evanescens* using different extraction methods. J Appl Phycol 2015; 27: 545–553.
12. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 7: 1514–1520.
13. Jeong Y.T., Kim Y.D., Jung Y.M., Park D.C., Lee D.S., Ku S.K. et al. Low molecular weight fucoidan improves endoplasmic reticulum stress-reduced insulin sensitivity through AMP-activated protein kinase activation in L6 myotubes and restores lipid homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. Mol Pharmacol 2013; 84: 1: 147–157.
14. Kim M.J., Chang U.J., Lee J.S. Inhibitory effects of fucoidan in 3T3-L1 adipocyte differentiation. Mar Biotechnol(NY) 2009; 11: 5: 557–562.
15. Kim K.J., Yoon K.Y., Lee B.Y. Fucoidan regulate blood glucose homeostasis in C57BLKSJ m+/+db and C57BL/KSJ db/db mice. Fitoterapia 2012; 83: 6: 1105–1109.
16. Kim K.T., Rioux L.E., Turgeon S.L. Alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibition is differentially modulated by fucoidan obtained from *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum*. Phytochemistry 2014; 98: 27–33.
17. Егоров А.Д., Пеньков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза. Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — № 2. — С. 12–19. / Egorov A.D., Penkov D.N., Tkachuk V.A. Molekulyarnye i kletochnye mekhanizmy adipogeneza. Sakharnyy diabet 2015; 18: 2: 12–19. [in Russian]
18. BelHadji S., Hentati O., Elfeki A., Hamden K. Inhibitory activities of *Ulva lactuca* polysaccharides on digestive enzymes related to diabetes and obesity. Arch Physiol Biochem 2013; 119: 2: 81–87.
19. Wan-Loy C., Siew-Moi P. Marine algae as a potential source for anti-obesity agents. Mar Drugs 2016; 14: 12: 222. URL: [дата обращения 24.10.2017].
20. Соколова Е.В. Взаимосвязь структуры и биологической активности каррагинанов красных водорослей Японского моря. Автореф. дис. ... к.б.н. Владивосток, 2012. — 23 с. / Sokolova E.V. Vzaismosvyaz struktury i biologicheskoy aktivnosti karraginanov krasnykh vodorosley Yaponskogo morya. Avtoref. dis. ... k.b.n. Vladivostok, 2012; 23. [in Russian]
21. Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z., El-Sherbiny M., Matloub A.A., Aly H.F. et al. Hypolipidemic and anti-atherogenic effect of sulphated polysaccharides from the green alga *Ulva fasciata*. Int J Pharm Sci Rev Res 2015; 31: 1–12.
22. Jakobsdottir G., Nilsson U., Blanco N., Sterner O., Nyman M. Effects of soluble and insoluble fractions from bilberries, black currants, and raspberries on short-chain fatty acid formation, anthocyanin excretion, and cholesterol in rats. J Agric Food Chem 2014; 62: 4359–4368.
23. Li B., Lu F., Wei X., Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. Molecules 2008; 13: 1671–1695.
24. Yokota T., Nagashima M., Ghazizadeh M., Kawanami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes. Life Sci 2009; 84: 523–529.
25. Yokota T., Nomura K., Nagashima M., Kamimura N. Fucoidan alleviate high-fat diet-induced dyslipidemia and atherosclerosis in ApoE(shl) mice deficient in apolipoprotein E expression. J Nutr Biochem 2016; 32: 46–54.
26. Huang L., Wen K., Gao X., Liu Y. Hypolipidemic effect of fucoidan from *Laminaria japonica* in hyperlipidemic rats. Pram Biol 2010; 48: 4: 422–426.
27. Park M.K., Jung U., Roh C. Fucoidan from marine brown algae inhibits lipid accumulation. Mar Drugs 2011; 9: 8: 1359–1367.
28. Qi H., Liu X., Ma J., Zhang Q., Li Z. In vitro antioxidant activity of acetylated derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva pertusa* (Chlorophyta). J Med Plant Res 2010; 4: 23: 2445–2451.
29. Cuong H., Thuy T., Huong T., Ly B., Van T. Structure and hypolipidaemic activity of fucoidan extracted from brown seaweed *Sargassum henslowianum*. Nat Prod Res 2015; 29: 5: 411–415.
30. Panlasigui L.N., Baello O.Q., Dimatangal J.M., Dumelod B.D. Blood cholesterol and lipid-lowering effects of carrageenan on human volunteers. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12: 209–214.

31. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Раповка В.Г., Звягинцева Т.Н., Шевченко Н.М. Коррекция липидного обмена у пациентов с обliterирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей сульфатированным полисахаридом из бурой водоросли *Fucus evanescens*. Тихоок мед журнал. — 2010. — № 4. — С. 47–50. / Maystrovskiy K.V., Zaporozhets T.S., Rapovka V.G., Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M. Korrektsiya lipidnogo obmena u patsientov s obliteriruyushchim aterosklerozom sosudov nizhnikh konechnostey sulfatirovannym polisakharidom iz buroy vodorosli *Fucus evanescens*. Tikhook med zhurnal 2010; 4: 47–50. [in Russian]
32. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings. 3 Biotech 2012; 2: 3: 171–185.
33. Дедов М.В., Шестакова Ф.Ю., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстан Г.Р., Кураева Т.Л. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ф.Ю. Майорова (8-й вып). Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 15. — С. 1–112. / Dedov M.V., Shestakova F.YU., Mayorov A.YU., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. i soavt. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, F.YU. Mayorova (8-y vyp). Sakharnyy diabet 2017; 20: 15: 1–112. [in Russian]
34. Zhang D., Fujii I., Lin C., Ito K., Guan H., Zhao J. et al. The stimulatory activities of polysaccharide compounds derived from alga extracts on insulin secretion *in vitro*. Biol Pharm Bull 2008; 31: 5: 921–924.
35. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н., Каленик Т.К., Моткина Т.В., Имбс Т.И. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей *Fucus evanescens* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей. Тихоок мед журнал. — 2009. — № 3. — С. 103–105. / Maystrovskiy K.V., Zaporozhets T.S., Fedyanina L.N., Kalenik T.K., Motkina T.V., Imbs T.I. Vliyaniye immunomodulyatora fukoidana iz burykh vodorosley *Fucus evanescens* na pokazateli antioksidantnoy sistemy, lipidnogo i uglevodnogo obmena u myshey. Tikhook med zhurnal 2009; 3: 103–105. [in Russian]
36. Jiang X., Yu J., Ma Z., Zhang H., Xie F. Effects of fucoidan on insulin stimulation and pancreatic protection via the cAMP signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. Mol Med Rep 2015; 12: 3: 4501–4507.
37. Kizilay G., Bayram S., Ersoy O., Sapmaz-Metin M., Cerkezayabekir A., Karaca T. Effects of fucoidan in liver tissues of experimental diabetic rats. J Int Soc Antioxidants Nutrition Health 2016; 1: 1.
38. Hernandez-Corona D.M., Martinez-Abundis E., Gonzalez-Ortiz M. Effect of fucoidan administration on insulin secretion and insulin resistance in overweight or obese adults. J Med Food 2014; 17: 7: 830–832.
39. Чазова И.Е., Демидова И.Ю. Использование ингибиторов альфа-глюкозидаз для профилактики сахарного диабета типа 2 у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. Фарматека. — 2003. — № 3. URL: [дата обращения 24.10.2017]. / Chazova I.E., Demidova I.Yu. Ispolzovanie ingibitorov alfa-glyukozidaz dlya profilaktiki sakharnogo diabeta tipa 2 u lits s narushennoy tolerantnostyu k glyukoze. Farmateka 2003; 3. URL: [data obrashcheniya 24.10.2017]. [in Russian]
40. Hwang P.-A., Hung Y.L., Tsai Y.-K., Chien S.-Y., Kong Z.-L. The brown seaweed *Sargassum hemiphyllum* exhibits α -amylase and α -glucosidase inhibitory activity and enhances insulin release *in vitro*. Cytotechnology 2015; 67: 4: 653–660.
41. Kumar T.V., Lakshmanasenthil S., Geetharamani D., Marudhupandi T., Suja G., Suganya P. Fucoidan — a α -D-glucosidase inhibitor from *Sargassum wightii* with relevance to type 2 diabetes mellitus therapy. Int J Biol Macromol 2015; 72: 1044–1047.
42. Cui W., Zheng Y., Zhang Q., Wang J., Wang L., Yang W. et al. Low-molecular-weight fucoidan protect endothelial function and ameliorates basal hypertension in diabetic Goto-Kakizaki rats. Laboratory Investigation 2014; 94: 4: 382–393.
43. Хотимченко Р.Ю. Фармаконутрициология некрахмальных полисахаридов. Тихоок мед журнал. — 2015. — № 2. — С. 5–11. / Khotimchenko R.Yu. Farmakonutritsiologiya nekrakhmalnykh polisakharidov. Tikhook med zhurnal 2015; 2: 5–11. [in Russian]
44. Mansour A., Hosseini S., Larijani B., Pajouhi M., Mohajeri-Tehrani M.R. Nutrients related to GLP1 secretory responses. Nutrition 2013; 29: 813–820.
45. Stitt A.W., Curtis T.M., Chen M., Medina R.J., McKay G.J., Jenkins A. et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res 2016; 51: 156–186.
46. Wan T.T., Li X.F., Sun Y.M., Li Y.B., Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. Biomed Pharmacother 2015; 74: 145–147.
47. Chen M.C., Hsu W.L., Hwang P.A., Chou T.C. Low molecular weight fucoidan inhibits tumor angiogenesis through down regulation of HIF-1/VEGF signaling under hypoxia. Mar Drugs 2015; 13: 7: 4436–4451.
48. Wang Y., Nie M., Lu Y., Lu Y., Wang R., Li J., Yang B. et al. Fucoidan exerts protective effects against diabetic nephropathy related to spontaneous diabetes through the NF- κ B signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. Int J Mol Med 2015; 35: 4: 1067–1073.
49. Narazaki M., Segarra M., Tosato G. Sulfated polysaccharides identified as inducers of neuropilin-1 internalization and functional inhibition of VEGF165 and semaphoring 3A. Blood 2008; 111: 8: 4126–4136.
50. Dithmer M., Fuchs S., Shi Y., Schmidt H., Richert E., Roeder J. et al. Fucoidan reduces secretion and expression of vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium and reduces angiogenesis *in vitro*. PLoS ONE 2014; 6: 2: e89150.
51. Yang W., Yu X., Zhang Q., Lu Q., Wang J., Cui W. et al. Attenuation of streptozotacin-induced diabetic retinopathy with low molecular weight fucoidan via inhibition of vascular endothelial growth factor. Exp Eye Res 2013; 115: 96–105.
52. Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Ushakova N.A., Usov A.I., Kiselevskiy M.V., Nifantiev N.E. Fucoidans: pro- or antiangiogenic agents? Glycobiology 2014; 24: 1265–1274.
53. Wang J., Zhang Q., Zhang Z., Li Z. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *Laminaria japonica*. Int J Biol Macromol 2008; 42: 2: 127–132.
54. Li X., Zhao H., Wang Q., Liang H., Jiang X. Fucoidan protects ARPE-19 cells from oxidative stress via normalization of reactive oxygen species generation through the Ca^{2+} -dependent ERK signaling pathway. Mol Med Rep 2015; 11: 3746–3752.
55. Teruya T., Takeda S., Tamaki Y., Tako M. Fucoidan isolated from *Laminaria angustata* var. *longissima* induced macrophage activation. Biosci Biotechnol Biochem 2010; 74: 9: 1960–1962.
56. Koyanagi S., Tanigawa H., Nakagawa H., Soeda S., Shimeno H. Oversulfation of fucoidan enhances its anti-angiogenic and antitumor activities. Biochem Pharmacol 2003; 65: 2: 173–179.
57. Yu X., Zhang Q., Cui W., Zeng Z., Yang W., Zhang C. et al. Low molecular weight fucoidan alleviates cardiac dysfunction in diabetic Goto-Kakizaki rats by reducing oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis. J Diabetes Res 2014; 2014: 420929.
58. Wang Y., Liu H., Li N., Zhang Q., Zhang H. The protective effect of fucoidan in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Mar Drugs 2014; 12: 6: 3292–3306.
59. Xu Y., Zhang Q., Luo D., Wang J., Duan D. Low molecular weight fucoidan modulates P-selectin and alleviates diabetic nephropathy. Int J Biol Macromol 2016; 91: 233–240.
60. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R., Lee I.M., Appel L.J., Smith West D. et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. Ann Intern Med 2001; 134: 1: 1–11.
61. Fu X.J., Xue C.H., Ning Y., Li Z., Xu J. Acute antihypertensive effects of fucoidan oligosaccharides prepared from *Laminaria japonica* on renovascular hypertensive rats. J Ocean University China (Natural Science) 2004; 34: 560–564.
62. Krichen F., Karaoud W., Sayari N., Sila A., Kallel F., Ellouz-Chaabouni S. et al. Sulfated polysaccharides from Tunisian fish skins: antioxidant, DNA damage protective effect and antihypertensive activities. J Polym Environ 2016; 24: 2: 166–175.
63. Кузнецова Т.А. Коррекция иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов. Дис. ... д.м.н. М.: 2009. — 316 с. / Kuznetsova T.A. Korrektsiya immuniteta i gemostaza biopolimerami iz morskikh gidrobiontov. Dis. ... d.m.n. M.: 2009; 316. [in Russian]
64. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., D'Incecco A., Piccoli A., Totani L. et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. Glycobiology 2007; 17: 541–552.
65. Fernández P.V., Estevez J.M., Cerezo A.S., Cíancía M. Sulfated β -D-mannan from green seaweed *Codium vermilara*. Carbohydr Polym 2012; 87: 916–919.
66. Fernandes-Sanches A., Madrigal-Santillan E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González Á., Esquivel-Chirino C. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. Int J Mol Sci 2011; 12: 3117–3132.
67. Costa L.S., Fidelis G.P., Cordeiro S.L., Oliveira R.M., Sabry D.A., Cemara R.B. et al. Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweed. Biomed Pharmacother 2010; 64: 21–28.
68. Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. Immunity 2013; 38: 6: 1092–1104.
69. Patil N.P., Le V., Sligar A.D., Mei L., Chavarria D., Yang E., Baker A.B. Algal polysaccharides as therapeutic agents for atherosclerosis // Front. Cardiovasc. Med., 2018 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00153>.
70. Jiao G., Yu G., Zhang J., Ewart H. S. Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae. Mar Drugs 2011; 9: 2: 196–223.
71. Bachelet L., Bertholon I., Lagivne D., Vassy R., Jandrot-Perrus M., Chaubet F. et al. Affinity of low molecular weight fucoidan for P-selectin its binding to activated human platelets. Biochim Biophys Acta 2009; 1790: 2: 141–146.

72. Clement M.J., Tissot B., Chevolot L., Adjadj E., Du Y., Curmi P.A. et al. NMR characterization and molecular modeling of fucoidan showing the importance of oligosaccharide branching in its anticomplementary activity. *Glycobiology* 2010; 20: 7: 883–894.
73. Senni K., Gueniche F., Foucault-Bertaud A., Igondjo-Tchen S., Fioretti F., Collic-Jouault S. et al. Fucoidan a sulfated polysaccharide from brown algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis. *Arch Biochem Biophys* 2006; 445: 1: 56–64.
74. Yamamoto K., Nishimura N., Doi T., Imanishi T., Kodama T., Suzuki K. et al. The lysine cluster in the collagen-like domain of the scavenger receptor provides for its ligand binding and ligand specificity. *FEBS Letters* 1997; 414: 182–186.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Беседнова Наталья Николаевна — д. м. н., академик РАН, главный научный сотрудник, лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., проректор по медицинским вопросам Дальневосточного Федерального университета, Владивосток

Звягинцева Татьяна Николаевна — д. х. н., профессор, главный научный сотрудник, лаборатория химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Персиянова Елена Викторовна — к. б. н., старший научный сотрудник, лаборатория иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Корнеева Ирина Александровна — зав. терапевтическим отделением ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук», Владивосток

Цефотаксим/сульбактам: важное пополнение в арсенале ингибиторозащищённых бета-лактамов антибиотиков

*С. В. ЯКОВЛЕВ, М. П. СУВОРОВА

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

Cefotaxime/Sulbactam: an Important Addition to the Arsenal of Inhibitor-Protected Beta-Lactam Antibiotics

S. V. YAKOVLEV, M. P. SUVOROVA

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

В России зарегистрирован новый ингибиторозащищённый бета-лактамовый антибиотик, представляющий собой фиксированную комбинацию антистрептококкового цефалоспорины III поколения цефотаксима и ингибитора бета-лактамаз сульбактама в соотношении 2:1. Цефотаксим/сульбактам по антимикробному спектру сочетает высокую активность защищённых аминопенициллинов против грамположительных бактерий и высокую активность защищённых цефалоспоринов против энтеробактерий. Кроме того, за счёт сульбактама в спектр антимикробной активности цефотаксима/сульбактама входит также один из ведущих возбудителей инфекций в ОРИТ *Acinetobacter baumannii*. Добавление сульбактама к цефотаксиму приводит к двукратному снижению показателя МПК₅₀ *E.coli* и *K.pneumoniae*, и ещё более выраженному для *P.mirabilis*. Частота устойчивых штаммов *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *S.marcescens* и *A.baumannii* существенно (в 3—10 раз) снижается при комбинировании цефотаксима с сульбактамом в соотношении 2:1 по сравнению с цефотаксимом без ингибитора. Большое клиническое значение для лечения нозокомиальных инфекций имеет высокая активность цефотаксима/сульбактама в отношении штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и *A.baumannii*, устойчивого к имипенему. В 4 клинических исследованиях, проведённых в России и других странах, показана высокая эффективность цефотаксима/сульбактама у взрослых и детей при лечении пневмонии, перитонита, инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей. В соответствии с клиническими рекомендациями СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) применение цефотаксима/сульбактама рекомендовано у пациентов II типа (внебольничные инфекции с риском БЛРС) и IIIа типа (нозокомиальные инфекции без риска *P.aeruginosa* и карбапенемаз). При среднетяжёлых инфекциях цефотаксим/сульбактам назначается в дозе 1,5 г (1+0,5 г) каждые 8—12 ч, при тяжёлых инфекциях доза может быть увеличена до 3 г (2+1 г) каждые 6 ч. Цефотаксим/сульбактам можно вводить внутривенно в виде болюса, либо в виде 60-минутной инфузии. Инфузионное введение является предпочтительным, так как позволяет повысить вероятность достижения эффекта, учитывая время-зависимый характер антимикробного действия бета-лактамовых антибиотиков.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, резистентность, ингибиторозащищённые бета-лактамы, цефотаксим, сульбактам.

A new inhibitor-protected beta-lactam antibiotic has been registered in Russia, which is a fixed combination of antistreptococcal cephalosporin III, cefotaxime and inhibitor of beta-lactamase sulbactam in a 2:1 ratio. The antimicrobial spectrum of cefotaxime/sulbactam combines the high activity of protected aminopenicillins against gram-positive bacteria and the high activity of protected cephalosporins against enterobacteria. In addition, due to the addition of sulbactam, cefotaxime/sulbactam's antimicrobial activity spectrum also includes one of the leading infectious agents in the ICU — *Acinetobacter baumannii*. Adding sulbactam to cefotaxime leads to a two-fold decrease in the IPC₅₀ of *E.coli* and *K.pneumoniae*, and even more pronounced decrease in *P.mirabilis*. The frequency of resistant strains of *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *S.marcescens*, and *A.baumannii* significantly (3—10 times) decreases when combining cefotaxime with sulbactam in a 2:1 ratio compared to cefotaxime without an inhibitor. The high activity of cefotaxime/sulbactam against *K.pneumoniae* strains producing BLRS and resistant to imipenem *A.baumannii* is of high clinical significance for the treatment of nosocomial infections. High efficacy of cefotaxime/sulbactam in adults and children in the treatment of pneumonia, peritonitis, urinary tract infections, as well as skin and soft tissues has been shown in 4 clinical studies conducted in Russia and other countries. In accordance with the clinical guidelines of Antimicrobial Therapy Control Strategy, cefotaxime/sulbactam is recommended for patients of type II (community-acquired infections with risk of ESBL) and type IIIa (nosocomial infections without the risk of *P.aeruginosa* and carbapenemases). For moderately severe infections, cefotaxime/sulbactam is prescribed in a dose of 1.5 g (1+0.5 g) every 8—12 hours; in severe infections, the dose may be increased to 3 g (2+1 g) every 6 hours. Cefotaxime/sulbactam can be administered intravenously as a bolus, or as a 60-minute infusion. Infusion is preferred because it increases the likelihood of achieving the desired effect, given the time-dependent nature of the antimicrobial action of beta-lactam antibiotics.

Keywords: antibacterial therapy, resistance, inhibitor-protected beta-lactams, cefotaxime, sulbactam.

© С. В. Яковлев, М. П. Суворова, 2019

*Адрес для корреспонденции: 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина

Актуальность проблемы антибиотикорезистентности в стационаре

Открытие в 20-х годах XX века пенициллина ознаменовало начало качественно нового этапа в борьбе с патогенными бактериями, а появление в 1940-х годах клинической практике первых антибиотиков позволило проводить эффективную антимикробную терапию. Инфекционные заболевания стали курабельными. Вскоре были созданы новые классы антибиотиков с потенциально более широкими возможностями лечения инфекций за счёт расширения спектра антимикробной активности препаратов, улучшения их фармакокинетических характеристик. В настоящее время в РФ зарегистрировано 105 антибактериальных препаратов, причём большая часть из них (42) представлена бета-лактамами антибиотиками. Успешность бета-лактамов антибиотиков определяется их общими биологическими свойствами — бактерицидный характер действия, сходными фармакокинетическими параметрами, равновесными концентрациями, достигаемыми в крови и внеклеточной жидкости, а также большим количеством синтезированных препаратов этого класса с различными антимикробными характеристиками и относительно невысокой стоимостью. Всё это позволило бета-лактамам занять ведущие позиции средств 1-й линии терапии большинства инфекций различной локализации.

Однако вскоре после появления первых антибиотиков было замечено, что некоторые микроорганизмы могут приобретать устойчивость к антимикробным средствам; этот феномен сначала отметили микробиологи, а потом стали замечать клиницисты, не наблюдая клинического эффекта лечения в отношении ранее чувствительных микроорганизмов. В настоящее время проблема антибиотикорезистентности драматично возросла качественно и количественно, создавая реальную угрозу эффективной антимикробной терапии и приближая нас к «постантибиотической эре» [1].

Возможности микроорганизмов в формировании устойчивости к антибиотикам достаточно разнообразны, но их можно объединить в принципиально общие группы:

- Модификация мишени антибиотика, например, изменение структуры пенициллинсвязывающих белков (устойчивость стафилококков к метициллину/оксациллину, устойчивость пневмококков к пенициллину).
- Снижение проницаемости внешних структур микробной клетки для антибиотика в результате модификации или утраты пориновых каналов (устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к имипенему, устойчивость *Klebsiella* spp. к карбапенемам и цефалоспорином).
- Активация эффлюксных помп (насосов), в результате увеличивается выведение антибио-

тика из периплазматического пространства бактерий во внешнюю среду, наиболее характерна для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. (устойчивость синегнойной палочки к меропенему и цефепиму).

- Ферментативная инаktivация антибиотика.

Ферментативная инаktivация или гидролиз является основным и клинически наиболее важным механизмом устойчивости бактерий к бета-лактамам антибиотикам. В настоящее время описано более 1000 различных энзимов, отличающихся по химической структуре активного центра, локализации генов, субстратному профилю и чувствительности к ингибиторам бета-лактамаз (табл. 1) [2–3]. По способности продуцировать бета-лактамазы и клиническому значению этого феномена микроорганизмы можно разделить на несколько групп (табл. 2).

Наиболее важное клиническое значение представляют ферменты класса А — бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), способные гидролизовать пенициллины и все цефалоспорины. В стационарах России распространённость БЛРС традиционно является одной из самых высоких в мире, в ОРИТ среди представителей семейства Enterobacterales этот показатель приближается к 90% или превышает его [4]. В исследовании ЭР-ГИНИ показано, что в стационарах России частота *Klebsiella pneumoniae*, устойчивой к цефалоспорином III–IV поколения составляет более 90%, а аналогичный показатель для *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli* превысил 50% [5–6]. Эффективное лечение таких инфекций затруднено, так как БЛРС-продуцирующие энтеробактерии обычно характеризуются ассоциированной устойчивостью к фторхинолонам и аминогликозидам.

К крайне негативной глобальной тенденции следует отнести выход продуцентов БЛРС за пределы стационара, такие бактерии всё чаще обнаруживают у пациентов с внебольничными инфекциями, а также в окружающей среде [7]. Это создаёт дополнительные сложности антибактериальной терапии внебольничных инфекций, так как в случае инфекции, вызванной БЛРС-продуцентом, закономерна неэффективность цефалоспориновых антибиотиков, а также фторхинолонов, которые традиционно назначаются у таких пациентов.

В последние годы эпидемиологическая ситуация ухудшилась в связи с широким распространением во всех регионах мира, в том числе и в России, карбапенемаз — ферментов, относящихся к классам А, В и D и способных гидролизовать карбапенемы. Карбапенемазы характеризуются значительным разнообразием, в том числе по субстратному профилю, в том числе есть ферменты, эффективно гидролизующие карбапенемы, но в меньшей степени другие бета-лактамы, такие как цефалоспорины и монобактамы [7].

В связи с широким распространением в наших стационарах возбудителей инфекций, продуциру-

Таблица 1. Клинико-микробиологическая и молекулярная классификация бета-лактамаз [2–3, в модификации]

Молекулярный класс (Ambler) и локализация	Активный центр	Субстратный профиль (гидролиз)	Активность ингибиторов СБ и КК	Примеры ферментов	Микроорганизмы
А (плазмидная)	Серин	Пенициллины	Да	PC1	<i>Staphylococci</i>
		Пенициллины и цефалоспорины I	Да	Бета-лактамазы широкого спектра: TEM-1, TEM-2, SHV-1	Enterobacterales
		Пенициллины, цефалоспорины I–IV, азтреонам	Да	Бета-лактамазы расширенного спектра: TEM-3-26, SHV-2-6, CTX-M-15	Enterobacterales
		Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам	Вариантно	Карбапенемазы: KPC, GES, IMI-2	<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , в меньшей степени другие энтеробактерии
В (плазмидная)	Цинк	Все бета-лактамы, кроме азтреонама	Нет	IMP, NDM, VIM	Enterobacterales, <i>P.aeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i>
С (хромосомная)	Серин	Цефалоспорины I–III	Нет	Цефалоспориназы: AmpC, FOX-1, CMY-2	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>S.marcescens</i> , <i>P.aeruginosa</i>
Д (плазмидная)	Серин	Оксациллин, цефалоспорины III–IV	Вариантно	OXA-11, OXA-15	<i>P.aeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i>
		Оксациллин, карбапенемы, частично цефалоспорины	Нет	Карбапенемазы: OXA-48	<i>K.pneumoniae</i> , в меньшей степени другие энтеробактерии
		Оксациллин, карбапенемы, частично цефалоспорины	Нет	Карбапенемазы: OXA-23, OXA-24/40	<i>A.baumannii</i>

Примечание. СБ — сульбактам; КК — клавулановая кислота.

Таблица 2. Продукция бактериями бета-лактамаз и клиническое значение этого механизма устойчивости к бета-лактамам антибиотикам

Бактерии, продуцирующие бета-лактамазы			
Постоянная продукция бета-лактамаз класса В — природная устойчивость к бета-лактамам	Продукция бета-лактамаз — основной механизм устойчивости к бета-лактамам	Продукция бета-лактамаз — возможный, но не основной механизм устойчивости к бета-лактамам	Продукция бета-лактамаз у бактерий не описана
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>E.coli</i> и другие энтеробактерии; <i>Staphylococcus aureus</i> и коагулазонегативные стафилококки; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Acinetobacter baumannii</i> ; <i>Bacteroides</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Neisseria</i> spp.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Streptococcus</i> spp.

ющих различные бета-лактамазы, клиницисты особые надежды связывают с появлением в клинической практике новых антибиотиков, позволяющих преодолевать наиболее актуальные механизмы устойчивости, прежде всего, комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз. К таким препаратам относится новый бета-лактаменный антибиотик, ингибиторозащищенный цефалоспорин — цефотаксим/сульбактам.

Ингибиторозащищенные бета-лактаменные антибиотики

Комбинированные антибиотики, в состав которых входят пенициллин или цефалоспорин и ингибитор бета-лактамаз называются ингибиторозащищенные бета-лактамы. В настоящее время в клинической практике применяются 4 ингибитора бета-лактамаз: три ингибитора бета-лак-

тамной структуры (сульбактам, тазобактам и клавулановая кислота) и один не бета-лактаменной структуры — авибактам.

Ранним ингибиторам присущи общие особенности взаимодействия с бета-лактамазами, отличающие их от других бета-лактаменных антибиотиков. На первом этапе взаимодействия (общем для всех соединений) происходит разрушение бета-лактамного кольца и образование комплекса фермент–антибиотик. Однако в дальнейшем пути протекания реакций различаются: для обычных антибиотиков образовавшийся комплекс практически сразу же распадается с высвобождением разрушенной молекулы антибиотика и активной молекулы фермента; в случае ингибиторов комплекс оказывается стабильным и молекула фермента «исключается» из процесса дальнейшего гидролиза антибиотиков. Благодаря описанным особенно-

ствам взаимодействия с бета-лактамазами клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам получили название «суицидные» ингибиторы [8].

Можно выделить ряд общих характеристик ингибиторозащищённых бета-лактамов [8–10]:

- Ингибиторы бета-лактамаз, имея бета-лактамную структуру, защищают антибиотик от гидролиза бета-лактамазами, но не обладают собственной клинически значимой антимикробной активностью; исключением является сульбактам, проявляющий высокую самостоятельную активность против *Acinetobacter baumannii*.

- Спектр природной активности комбинации определяется природным спектром основного антибиотика; ингибитор только способствует восстановлению чувствительности антибиотика к некоторым бактериям, продуцирующим бета-лактамазы.

- Все комбинации антибиотиков с ранними ингибиторами бета-лактамаз характеризуются высокой активностью против анаэробных микроорганизмов.

В настоящее время в клинической практике применяются несколько комбинаций пенициллинов и цефалоспоринов с ингибиторами бета-лактамаз:

1. Ингибиторозащищённые аминопенициллины: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам;

2. Ингибиторозащищённые пенициллины широкого спектра: тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам;

3. Ингибиторозащищённые цефалоспорины: цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам и цефепим/сульбактам.

Между этими группами ингибиторозащищённых бета-лактамов есть существенные различия в их антимикробном спектре, что и определяется область их клинического применения.

Комбинированные препараты на основе аминопенициллинов пригодны только для лечения относительно лёгких внебольничных инфекций, поскольку эти антибиотики обладают относительно узким спектром действия, не включающим многие госпитальные патогены, а уровень их активности не высок.

Комбинированные препараты на основе карбоксипенициллинов (тикарциллин/клавуланат) и уреидопенициллинов (пиперациллин/тазобактам), несмотря на широкий спектр действия этих антибиотиков, также оказались недостаточно эффективными из-за высокой чувствительности к гидролизу бета-лактамазами и при высоком уровне продукции этих ферментов ингибиторы не могут полностью защитить антибиотики от разрушения. Кроме этого, клавулановая кислота, входящая в состав препарата тикарциллин/клавуланат, обладает способностью индуцировать синтез хромосомных бета-лактамаз класса C бактериями

группы *Enterobacter* — *Serratia* — *Citrobacter* — *Morganella*, что снижает активность препарата в отношении указанных бактерий [11–12].

К недостаткам цефоперазона/сульбактама следует отнести более низкую по сравнению с другими цефалоспоридами III поколения активность против энтеробактерий и отсутствие природной активности против грамположительных бактерий, прежде всего, стрептококков и стафилококков. Цефепим/сульбактам характеризуется наиболее широким спектром активности против грамотрицательных микроорганизмов, включающем также неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ), прежде всего, *P.aeruginosa*.

Цефотаксим/сульбактам по антимикробному спектру сочетает высокую активность защищённых аминопенициллинов против грамположительных бактерий и высокую активность защищённых пенициллинов широкого спектра и цефалоспоринов против энтеробактерий. Кроме того, за счёт сульбактама в спектр антимикробной активности цефотаксим/сульбактама входит также один из ведущих возбудителей инфекций в ОРИТ *Acinetobacter baumannii*.

Характеристика и антимикробная активность цефотаксима/сульбактама

Цефотаксим/сульбактам — комбинированный антибиотик, состоящий из антистрептококкового цефалоспорида III поколения цефотаксима и суицидного ингибитора бета-лактамаз сульбактама, представляющего собой сульфон пенициллина. На большинство чувствительных микробов антибиотик действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки, необратимо ингибируя синтез пептидогликана на пенициллинсвязывающих белках.

Можно привести несколько аргументов в качестве обоснования разработки комбинации цефотаксима с сульбактамом, а не другим ингибитором бета-лактамаз:

1. В данной комбинации наблюдается идеальное совпадение параметров фармакокинетики цефотаксима и сульбактама (период полувыведения 1–1,5 ч, объём распределения 15–20 л), что является необходимым условием достижения синергизма действия против бактерий.

2. Сульбактам, в отличие от клавулановой кислоты, не является индуктором бета-лактамаз и не провоцирует устойчивость к цефалоспоридам в результате гиперпродукции ферментов класса C [10–12].

3. Сульбактам обладает собственной природной активностью против актуального возбудителя нозокомиальных инфекций *A.baumannii*, что позволяет использовать антибиотик в ОРИТ.

4. Сульбактам характеризуется большей стабильностью в процессе производства и в раство-

Таблица 3. Критерии чувствительности микроорганизмов к цефотаксиму/сульбактаму (критерии EUCAST 2019 г. по цефотаксиму)

Показатели	Категории чувствительности (пограничные значения)		
	Чувствительные		Устойчивые
	Обычная доза (Normal exposure)	Увеличенная доза (Increased exposure)	
МПК, мкг/мл	≤1	2	> 2
Зона задержки роста, мм	≥20	17–19	< 17

Таблица 4. Сравнительная антимикробная активность цефотаксима и цефотаксима в комбинации с сульбактамом в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacterales [13]

Микроорганизм	Антибиотик	Диапазон МПК, мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл	% R
<i>Escherichia coli</i>	Цефотаксим	0,03–256	16	256	47,1
	Цефотаксим + сульбактам	0,03–64	8	256	23,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефотаксим	0,003–256	64	128	57,6
	Цефотаксим + сульбактам	0,03–128	8	64	6,0
<i>Proteus mirabilis</i>	Цефотаксим	0,03–256	64	256	62,2
	Цефотаксим + сульбактам	0,5–4	1	2	0
<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>	Цефотаксим	0,03–256	16	128	45,5
	Цефотаксим + сульбактам	0,03–256	16	256	36,4

ре, что позволяет гарантировать сохранение активности препарата при хранении и во время введения в инфузионном растворе.

Спектр комбинированного антибиотика в основном определяется спектром природной активности цефотаксима. К цефотаксиму/сульбактаму проявляют высокую чувствительность многие грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы (критерии чувствительности — табл. 3):

— грамотрицательные: *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Aeromonas hydrophila*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*;

— грамположительные: *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* групп В и С, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*

Анаэробные бактерии: *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp.

Кроме того, благодаря собственной активности сульбактама в спектр природной активности цефотаксима/сульбактама добавляется *Acinetobacter baumannii* и актуальный возбудитель абдоминальных инфекций *Bacteroides fragilis*.

К цефотаксиму/сульбактаму природно устойчивы НФГОБ (*P.aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*), а также некоторые грамположительные бактерии — энтерококки, MRSA, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*.

Сравнительная активность цефотаксима и цефотаксима/сульбактама в отношении энтеробактерий представлена в табл. 4.

Добавление сульбактама к цефотаксиму приводит к двукратному снижению показателя

МПК₅₀ *E.coli* и *K.pneumoniae*, и ещё более выраженному для *P.mirabilis*. Частота устойчивых штаммов *E.coli* и *K.pneumoniae* к цефотаксиму/сульбактаму в 2 и 10 раз меньше по сравнению с цефотаксимом, для *P.mirabilis* эти различия еще более показательные — 62 и 0% [13].

На диаграмме (рис. 1) показана частота резистентных штаммов грамотрицательных бактерий к цефотаксиму и цефотаксиму/сульбактаму [14]. Частота устойчивых штаммов *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *S.marcescens* и *A.baumannii* существенно (в 3–10 раз) снижается при комбинировании цефотаксима с сульбактамом в соотношении 2:1 по сравнению с цефотаксимом без ингибитора. Следует также отметить высокую активность цефотаксима/сульбактама в отношении штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и *Acinetobacter baumannii*, устойчивого к имипенему, что имеет большое клиническое значение и определяет потенциал антибиотика при нозокомиальных полирезистентных инфекциях.

Фармакокинетика цефотаксима и сульбактама

Как было отмечено ранее, цефотаксим и сульбактам характеризуются сходными основными параметрами фармакокинетики (табл. 5) [15].

Цефотаксим и сульбактам характеризуются линейной фармакокинетикой, не кумулируются в организме при повторных введениях.

Цефотаксим метаболизирует в организме с образованием активного метаболита 3-деацетилцефотаксима. Антимикробная активность метаболита ниже активности цефотаксима в 4–8 раз, однако исследования показывает отчётливый синергизм этих соединений против большинства микроорганизмов. Цефотаксим достигает терапевтических концентраций в жидкостях и тканях организма в отношении большинства возбудителей инфекций, при этом концентрации во внеклеточной жидкости

КЛАРУКТАМ®

УВЕРЕННЫЙ ВЫБОР В БОРЬБЕ С ПАЛИТРОЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Цефотаксим 1000 мг + Сульбактам 500 мг

- Направлен на широкий спектр возбудителей¹
- Рекомендован для эмпирической терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций^{*2}
- Эффективен в отношении полирезистентных штаммов, включая Ацинетобактер¹
- Разрешен к применению в педиатрии с периода новорожденности¹

РАЗРАБОТАНО И ПРОИЗВЕДЕНО
В РОССИИ

* без риска наличия синегнойной палочки



Краткая инструкция по медицинскому применению: РУ: ЛП-004552. **Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик-цефалоспорины + ингибитор бета-лактамаз. **Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. **Показания:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к комбинации цефотаксима с сульбактамом микроорганизмами: инфекции центральной нервной системы (в том числе, менингит, за исключением листериозного), нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, мочевыводящих путей, костей, суставов, кожи и мягких тканей (включая инфицированные раны и ожоги), органов малого таза, гонорея, перитонит, сепсис, интра-абдоминальные инфекции, эндокардит, болезнь Лайма (боррелиоз), инфекции на фоне иммунодефицита. Профилактика инфекций после хирургических операций. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к сульбактаму, цефотаксиму, другим цефалоспорином. Для форм, содержащих в качестве растворителя лидокаин: повышенная чувствительность к лидокаину или другому местному анестетику амидного типа, внутрисердечные блокады без установленного водителя ритма, тяжелая сердечная недостаточность, внутривенное введение, дети в возрасте до 2,5 лет (внутримышечное введение). **Способ применения:** Внутривенно (струйно, капельно) и внутримышечно. Доза, способ и частота введения должны определяться тяжестью инфекции, чувствительностью возбудителя и состоянием пациента. Лечение может быть начато до получения результатов теста на определение чувствительности. Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела 50 кг и более: при инфекциях легкой и средней степени тяжести — 1 г каждые 12 ч. Дети до 12 лет с массой тела до 50 кг: обычная доза составляет 100-150 мг/кг/сут, разделенная на 2-4 введения. Новорожденные: доза составляет 50 мг/кг в сутки, разделенная на 2-4 введения. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Срок годности:** - 3 года. **Производитель:** ООО «Рузфарма». **Перед назначением лекарственного препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Кларуктам®.** **Информация для специалистов здравоохранения.** **Литература:** 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Кларуктам®, ЛП-004552. 2. Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащитных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия. - 2019. - №1-2. - С. 34 - 36.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры цефотаксима и сульбактама

Параметры	Цефотаксим	Сульбактам
$C_{\max}$ в крови после введения 1 г, мкг/мл	86	60
$C_{\max}$ в крови после введения 1 г, мкг/мл	—	30
Связь с белком, %	37	—
$T_{1/2}$, ч	1—1,2	1—1,3
Метаболизм	В печени; активный метаболит — 3-деацетилцефотаксим	Нет
Выведение с мочой	50—60% в неизменённом виде, 25—29% в виде активного метаболита и остальное количество в виде неактивных метаболитов M2 и M3	85% в неизменённом виде
Выведение с желчью	<10%	Около 3%

примерно равновесны с сывороточными. Цефотаксим плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, но при менингите проникновение в ликвор улучшается и средние концентрации препарата в ликворе составляет 5 мкг/мл [15].

Период полувыведения цефотаксима увеличивается у пациентов > 80 лет и при ХПН — 2,5 ч; $T_{1/2}$ у детей — 0,75—1,5 ч, у новорождённых, в том числе недоношенных детей — 1,4—6,4 ч.

Сульбактам также проникает в большинство тканей и жидкостей организма, концентрации во внеклеточной жидкости равны сывороточным. Концентрации сульбактама в альвеолах составляют 75% от сывороточных, в ликворе — 34% (без менингита — 11%), миометрии — 64%. При ХПН выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчётным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение периода полувыведения сульбактама (в среднем 6,9 и 9,7 ч в различных исследованиях).

Совместное применение цефотаксима и сульбактама не изменяет фармакокинетические параметры каждого из препаратов.

Клинические исследования

Высокий потенциал цефотаксима/сульбактама в лечении бактериальных инфекций подтверждён в нескольких рандомизированных клинических исследованиях.

Клиническая эффективность цефотаксима/сульбактама была изучена в сравнении с цефотаксимом в предрегистрационном открытом рандомизированном исследовании, проведённом в нескольких медицинских организациях России. Цефотаксим/сульбактам назначали госпитализированным пациентам с внебольничной пневмонией среднетяжёлого течения внутривенно в дозе 1,5 г с интервалом 8 ч. Среди возбудителей пневмонии доминировал *S. pneumoniae*, в меньшей степени — *S. aureus*. Результаты исследования документировали высокую клиническую и бактериологическую эффективность цефотаксима/сульбактама у этих пациентов (соответственно, 98,0 и 100%) при минимальном количестве клинически значимых побочных явлений [16].

Клиническая эффективность цефотаксима в комбинации с сульбактамом (2:1) была изучена в многоцентровом исследовании, проведённом в 12 больницах Германии у пациентов с различными тяжёлыми бактериальными инфекциями — нижних дыхательных путей, абдоминальными и мягких тканей [17]. Антибиотик назначали в дозе 3 г с интервалом 8 часов. Клиническая эффективность цефотаксима в комбинации с сульбактамом

составила 93%, эрадикация достигнута у 90,5% пациентов; только у 7,6 и 1,9% больных отмечено персистирование или суперинфекция. Побочные эффекты наблюдались у 3,3% больных. Авторы констатируют высокий потенциал комбинированного антибиотика в лечении тяжёлых инфекций в стационаре.

В многоцентровом исследовании, проведённом в Индии, была изучена сравнительная эффективность цефотаксима/сульбактама (2:1) и амоксициллин/клавуланата (5:1) у 102 госпитализированных детей в возрасте от 3 мес. до 12 лет с внебольничной пневмонией [18]. Цефотаксим/сульбактам назначали в/в в дозе 75 мг/кг в сутки (расчёт по цефотаксиму), суточную дозу делили на три введения. Клиническая эффективность цефотаксима/сульбактама оказалась высокой — 93,6%, и не отличалась достоверно от препарата сравнения (89,8%). В то же время диарея на фоне лечения отмечена чаще при применении амоксициллина/клавуланата (7,7 и 2,0%).

Клиническая эффективность цефотаксима/сульбактама (2:1) была изучена у пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей с доминирующим возбудителем *E. coli*. Антибиотик вводили внутривенно в дозе 1,5 г с интервалом 12 ч, сравнивали результаты лечения в двух группах в зависимости от длительности терапии — 5 или 10 дней. Клиническая эффективность в среднем составила 89,3%, при этом она была выше в группе 10-дневной терапии (79,0 и 98,6%). Эрадикация возбудителя при применении антибиотика наблюдалась у 86,5% больных, при этом бактериологическая эффективность лечения также была несколько выше в группе 10-дневной терапии (80,0 и 93,3%). Авторы в заключении делают вывод о высокой эффективности цефотаксима/сульбактама при мочевых инфекциях [19].

Применение цефотаксима/сульбактама

Цефотаксим применяется для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций, вызванных чувствительными возбудителями у взрослых и детей всех возрастов, включая новорождённых. Основные показания для назначения цефотаксима/сульбактама в качестве средства эмпирической терапии: инфекции нижних дыхательных путей (пневмония и бронхит), инфекции верхних дыхательных путей (острый средний отит, риносинусит, в т. ч. нозокомиальный), осложнённые инфекции мочевыводящих путей, абдоминальные инфекции, гинекологические инфекции малого таза, инфекции мягких тканей, сепсис. Цефотаксим/сульбактам не является препаратом выбора для лечения менингита, однако при возникновении вторичного менингита у больного с пневмонией или инфекцией другой локализации применение препарата может быть обосновано, учитывая

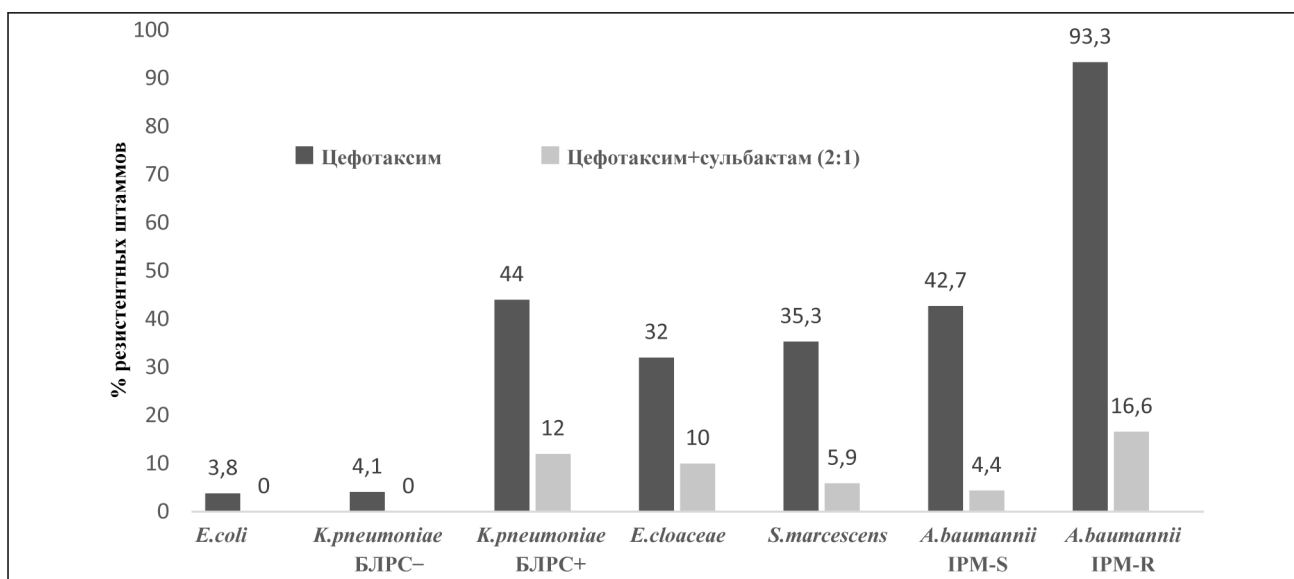


Рис. 1. Резистентность Enterobacteriales и *Acinetobacter baumannii* к цефотаксиму и цефотаксим/сульбактаму (2:1).
Примечание. БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; IPM — имипенем; S — чувствительный; R — резистентный.

проникновение через гематоэнцефалический барьер как цефотаксима, так и сульбактама.

В качестве средства целенаправленной терапии цефотаксим/сульбактам рекомендован для лечения острой гонореи, лайм-боррелиоза.

В соответствии с клиническими рекомендациями СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) позиционирование ингибиторозащищённого цефалоспоринового широкого спектра без антисинегнойной активности цефотаксима/сульбактама определено для пациентов II типа (внебольничные инфекции с риском БЛРС) и IIIa типа (нозокомиальные инфекции без риска *P.aeruginosa* и карбапенемаз) — рис. 2 [20].

- Пневмония внебольничная среднетяжёлого (CRB65 1—2 балла) или тяжёлого течения (CRB65 3—4 балла), в т. ч. вызванная *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *K.pneumoniae*. Особое показание для назначения цефотаксима/сульбактама — коморбидность пациента (сахарный диабет, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность, хроническая алкогольная интоксикация), аспирационная пневмония, а также пациенты, получавшие на догоспитальном этапе антибиотики макролиды или фторхинолоны. При осложнённой пневмонии (деструкция, абсцесс) цефотаксим/сульбактам целесообразно комбинировать с клиндамицином или линкомицином.

- Пневмония нозокомиальная у пациентов вне ОРИТ — препарат 1-й линии терапии в отделениях терапевтического, неврологического и хирургического профиля. Назначение также обосновано у пациентов с пневмонией, развившейся в домах престарелых или психиатрических клиниках.

- Инфекционное обострение хронического бронхита/ХОБЛ. Назначение цефотаксима/сульбактама обосновано у больных ХОБЛ 2-го типа

(частота обострений 3—4 раза в год и/или возраст >65 лет, и/или тяжёлая коморбидность, и/или выраженная бронхообструкция с показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ от 35 до 50%), в этом случае преобладающими возбудителями будут грамотрицательные бактерии — *H.influenzae* и энтеробактерии.

- Осложнённые инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит. Цефотаксим/сульбактам может быть назначен пациентам с внебольничным пиелонефритом, имеющим факторы риска полирезистентных возбудителей (БЛРС), прежде всего, предшествующее стационарное лечение и приём антибиотиков в ближайшие 3 мес., а также пациентам с нозокомиальными инфекциями верхних и нижних отделов мочевыводящих путей, в том числе катетер-ассоциированных.

- Абдоминальные инфекции — вторичный перитонит, в том числе послеоперационный. У госпитализированных пациентов назначение цефотаксима/сульбактама целесообразно у пациентов с факторами риска полирезистентных возбудителей (БЛРС), такими как предшествующее стационарное лечение и приём антибиотиков в ближайшие 3 мес., проживание в учреждениях длительного ухода и перевод из другого стационара. Следует ожидать более надёжный клинический эффект цефотаксима/сульбактама по сравнению с ингибиторозащищёнными аминопенициллинами у пациентов с тяжёлой коморбидностью — циррозом печени, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью. Оправдано применение цефотаксима/сульбактама в качестве средства стартовой эмпирической терапии больных с деструктивным панкреатитом. При инфекциях желчевыводящих путей следует учитывать возможную роль в этиологии энтерококков и комбинировать цефотаксим/сульбактам с фторхинолоном.



Рис. 2. Эмпирический выбор антимикробной терапии при сепсисе с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей (программа СКАТ, 2018).

Примечание. * — предшествующая госпитализация, антибиотики в предшествующие 3 мес., проживание в домах длительного ухода, лечение программным гемодиализом; ** — пациенты вне ОРИТ и не находившиеся в ОРИТ > 3 суток, не получавшие антибиотики во время госпитализации; *** — пациенты в ОРИТ > 3 суток и/или получавшие антибиотики > 2 дней; **** — пациенты с лихорадкой более 38°C на фоне адекватной антибактериальной терапии плюс имеющие более одного фактора риска инвазивного кандидоза: 1) в/в катетер, 2) полное парентеральное питание, 3) операции на брюшной полости, 4) применение глюкокортикоидов или цитостатиков. НФГОВ — неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*); БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; CRE — карбапенеморезистентные энтеробактерии.

• Инфекции малого таза — эндометрит, сальпингоофарит, пельвиоперитонит, в том числе в случае послеродовых осложнений. При острой инфекции цефотаксим/сульбактам может назначаться в монотерапии, при хронических процессах — в комбинации с доксициклином, учитывая возможную роль атипичных микробов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*), наряду с грамотрицательными бактериями.

Применение цефотаксима/сульбактама у пациентов II и IIIа типов стратификации с риском полирезистентных возбудителей, преимущественно БЛРС, обосновано и с эпидемиологической точки зрения для уменьшения назначений карбапенемов в стационаре. Широкое применение карбапенемов закономерно сопровождается увеличением у пациентов риска суперинфекции, вызванной энтеробактериями и ацинетобактером, продуцирующим карбапенемазы, а также селекцией и распространением в стационаре карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий [21—23]. Использование вместо карбапенемов для лечения инфекций, вызванных БЛРС-продуцентами, ингибиторозащищённых бета-лактамов широкого спектра приводит к экологически благоприятному эффекту — снижению частоты выделения проду-

центов карбапенемаз, при этом без потери клинической эффективности лечения таких инфекций [24—25]. Ингибиторозащищённые бета-лактамы широкого спектра, в т.ч. цефотаксим/сульбактам могут быть использованы в таких ситуациях вместо карбапенемов, учитывая их активность против БЛРС-продуцирующих бактерий и эффективность, не уступающую карбапенемам при этих инфекциях, что документировано как в клинических исследованиях [26—29], так и в систематических обзорах и метаанализах [30—32].

Цефотаксим/сульбактам вводят внутривенно в виде болюса или 60-минутной инфузии (предпочтительно) или внутримышечно. Доза, способ и частота введения должны определяться тяжестью инфекции, чувствительностью возбудителя и состоянием пациента. Лечение может быть начато до получения результатов теста на определение чувствительности. Рекомендации по дозированию цефотаксима/сульбактама указаны в табл. 6.

Максимальная суточная доза сульбактама не должна превышать 4 г. При необходимости введения более 12 г препарата (при соотношении основных компонентов цефотаксим+сульбактам 2:1) увеличение дозы достигается за счёт дополнительного введения цефотаксима.

Таблица 6. Дозирование цефотаксима/сульбактама (2:1)

Инфекции	Суточная доза*	Разовая доза*	Интервал между дозами	Длительность лечения, дни
Внебольничные инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит	3–4,5 г	1,5 г	8–12 ч	5–7
Внебольничная пневмония среднетяжёлого течения, ХОБЛ, инфекции ЛОР органов	4,5 г	1,5 г	8 ч	5–7
Внебольничная пневмония тяжёлого течения или осложнённая (деструкция, абсцедирование)	6 г	1,5 г	6 ч	10–14
Инфекции брюшной полости и малого таза	6–9 г	1,5 г	6 ч 8 ч	5–10
Нозокомиальная пневмония, в т. ч. НПивл	9–12 г	3 г	6–8 ч	7–14
Сепсис	9–12 г	3 г	6–8 ч	7–14
Инфекции ЦНС	12 г	3 г	6 ч	10–21
Острая гонорея	1,5 г	1,5 г	—	Однократно
<i>Klebsiella</i> , <i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , продуцирующие БЛРС	9–12 г	3 г	6–8 ч	5–10
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 г	3 г	6 ч	7–14

Примечание. * — в 1 флаконе содержится 1 г цефотаксима и 0,5 г сульбактама; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра — устойчивость к незащищённым цефалоспорином III–IV поколения.

У детей до 12 лет с массой тела до 50 кг обычная доза составляет 100–150 мг/кг/сут, разделённая на 2–4 введения. При тяжёлых инфекциях доза может быть увеличена до 200 мг/кг в сутки.

У новорождённых суточная доза составляет 50 мг/кг, разделённая на 2–4 введения. При тяжёлых инфекциях дозу следует увеличить до 150–200 мг/кг в сутки, разделив её на 2–4 введения. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут.

Дозирование цефотаксима/сульбактама при почечной недостаточности.

При клиренсе креатинина (КК) 15–30 мл/мин максимальная суточная доза сульбактама составляет 2 г, при КК < 15 мл/мин — 1 г. У больных ОПН или ХПН после введения стандартной первой дозы цефотаксима/сульбактама суточную дозу антибиотика нужно уменьшить за счёт уменьшения разовой дозы без изменения интервала дозирования. Например, при принятии решения об уменьшении суточной дозы с 12 до 6 г, следует снизить разовую дозу до 1,5 г, оставив неизменный интервал дозирования — 6 ч.

Цефотаксим/сульбактам можно вводить внутривенно в виде болюса, либо в виде 60-минутной инфузии. Инфузионное введение является предпочтительным, так как позволяет повысить вероятность достижения эффекта, учитывая время-зависимый характер антимикробного действия бета-лактамов антибиотиков.

Заключение

С появлением в клинической практике нового ингибиторозащищённого цефалоспорино —

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. (Assesed at http://www.who.int/drug-resistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1).
2. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54 (3): 969–976.

цефотаксима/сульбактама мы связываем определённые надежды в клиническом решении проблемы лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Новый антибиотик проявляет активность против наиболее актуальных возбудителей инфекций в стационаре, в том числе полирезистентных, таких как энтеробактерий, продуцирующие БЛРС, и *Acinetobacter baumannii*, в том числе устойчивого к карбапенемам. Добавление сульбактама к цефотаксиму существенно повышает активность последнего против грамотрицательных бактерий и снижает частоту устойчивых штаммов, а также добавляет принципиально новое и важное качество — активность против *A.baumannii*. Эффективность цефотаксима/сульбактама подтверждена в нескольких рандомизированных сравнительных исследованиях. Позиция цефотаксима/сульбактама при лечении инфекций в стационаре определена рекомендациями СКАТ — пациенты II и IIIa типов стратификации по риску антибиотикорезистентности.

Кроме того, крайне важное стратегическое свойство цефотаксима/сульбактама в современной медицине заключается в том, что антибиотик в меньшей степени по сравнению с незащищёнными цефалоспориноами, карбапенемами и фторхинолонами вызывает селекцию устойчивых микробов, что способствует улучшению микробной экологии в стационаре, и его применение может уменьшить частоту назначений карбапенемов и снизить риски селекции карбапенеморезистентных энтеробактерий.

3. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three decades of beta-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev 2010; 23 (1): 160–201.
4. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования Марафон в 2011–2012 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2014. — № 16. — С. 254–265. /

- Sukhorukova M.V., Eydelshteyn M.V., Skleenova E.Yu. i dr. Antibiotikorezistentnost nozokomialnykh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarnakh Rossii: rezultaty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya Marafon v 2011–2012 gg. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2014; 16: 254–265. [in Russian]
5. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотер. — 2016. — Т. 61. — № 5–6. С. 32–42. / Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. i dr. Rasprostranennost i klinicheskoe znachenie nozokomialnykh infektsiy v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioter 2016; 61: 5–6: 32–42. [in Russian]
 6. Суворова М.П., Яковлев С.В., Басин Е.Е. и др. Современные рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ на основании многоцентрового мониторинга возбудителей и резистентности в лечебно-профилактических учреждениях России. Фарматека. — 2015. — № 14 (307). — С. 46–50. / Suvorova M.P., Yakovlev S.V., Basin E.E. i dr. Sovremennye rekomendatsii po antibakterialnoy terapii nozokomialnoy pnevmonii v ORIT na osnovanii mnogotsentrovogo monitoringa vzbuditeley i rezistentnosti v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh Rossii. Farmateka 2015; 14 (307): 46–50. [in Russian]
 7. Агеев В.А., Лазарева И.В., Сидоренко С.В. Проблема устойчивости к карбапенемным антибиотикам: распространение карбапенемаз в мире и России, эпидемиология, диагностика, возможности лечения. Фарматека. — 2015. — № 14 (307). — С. 9–16. / Ageev V.A., Lazareva I.V., Sidorenko S.V. Problema ustoychivosti k karbapenemnym antibiotikam: rasprostranenie karbapenemaz v mire i Rossii, epidemiologiya, diagnostika, vozmozhnosti lecheniya. Farmateka 2015; 14 (307): 9–16. [in Russian]
 8. Theuretzbacher U. Beta-lactamases and beta-lactamase inhibitors. Chemother J 2004; 13: 206–217.
 9. Micetich R.G., Salama S.M., Maiti S.N., Reddy A.V.N., Singh R. Beta-lactamases and their inhibitors: an update. Curr Med Chem Anti Infect Agents 2002; 1: 193–213.
 10. Buynak J.D. Understanding the longevity of the beta-lactam antibiotics and of antibiotic/beta-lactamase inhibitor combinations. Biochem Pharmacol 2006; 71: 930–940.
 11. Tompson K.S., Moland E.S. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3548–3554.
 12. Burgess D.S., Hall R.G. In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of ESB and non-ESB producing *Klebsiella pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49: 41–46.
 13. Юдин С.М., Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Назаров А.В., Зыков П.И. Средство для лечения инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями. Патент на изобретение RU 2377985 25.12.2006. / Yudin S.M., Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Nazarov A.V., Zykov P.I. Sredstvo dlya lecheniya infektsionnykh bolezney, vyzvannykh mnozhestvenno-ustoychivymi bakteriyami. Patent na izobretenie RU 2377985 25.12.2006. [in Russian]
 14. Wang F.-D., Lin M.-L., Lee W.-S., Liu C.-Y. In vitro activities of beta-lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against Gram-negative bacteria. Intern J Antimicrob Agents 2004; 23: 590–595.
 15. Kucers' The use of antibiotics, ed. By M.L. Grayson, Sixth edition. Hodder Arnold, an Hachette UK Company, 2010.
 16. Отчет по протоколу № KL/12 «Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Кларуктам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг + 500 мг (ООО «Рузфарма», Россия) и препарата Клафоран®, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г («Авентис Фарма Лимитед», произведено «Патеон ЮК Лимитед», Великобритания) у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией». Авторы: Малигин А.Ю., Зайцев А.А., Лисин С.В., Спесивцев Ю.А. Документы компании Алкеми Фарма. / Otchet po protokolu № KL/12 «Otkrytoe randomizirovannoe sravnitelnoe issledovanie po izucheniyu effektivnosti i bezopasnosti preparata Klaruktam, poroshok dlya prigotovleniya rastvora dlya vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniya 1000 mg + 500 mg (OOO «Ruzfarma», Rossiya) i preparata Klaforan®, poroshok dlya rigotovleniya rastvora dlya vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniya 1 g («Aventis Farma Limited», proizvedeno «Pateon YUK Limited», Velikobritaniya) u gospitalizirovannykh patsientov s vnebolnichnoy
- pnevmoney». Avtory: Malygin A.YU., Zaytsev A.A., Lisin S.V., Spesivtsev YU.A. Dokumenty kompanii Alkemi Farma. [in Russian]
17. Manncke K., Springsklee M., Heizmann W.R., Sonntag H.G. Sulbactam in combination with mezlocillin, piperacillin or cefotaxime: clinical and bacteriological findings in the treatment of serious bacterial infections. Int J Antimicrob Agents 1996 Apr; 6 Suppl: S47–54.
 18. Pareek A., Kulkarni M., Daga S., Deshpande A., Chandurkar N. Comparative evaluation of efficacy and safety of cefotaxime-sulbactam with amoxicillin-clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2008; 9 (16): 2751–2757.
 19. Kaur K., Gupta A., Sharma A. et al. Evaluation of Efficacy and Tolerability of Cefotaxime and Sulbactam Versus Cefepime and Tazobactam in Patients of Urinary Tract Infection-A Prospective Comparative Study. J Clin Diagn Res 2014; 8 (11): HC05–HC08.
 20. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В.Яковлева, Н.И.Брико, С.В.Сидоренко, Д.Н.Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018 — 156 с. (доступно www.antimicrob.net). / Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoй pomoshchi. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii / Pod red. S.V.Yakovleva, N.I.Briko, S.V.Sidorenko, D.N.Protsenko. M.: Izdatelstvo «Pero», 2018 — 156 s. (dostupno www.antimicrob.net). [in Russian]
 21. McLaughlin M., Advincula M.R., Malczynski M., Qi C., Bolon M., Scheetz M.H. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 5131–5133.
 22. Chang H.-J., Hsu P.-C., Yang C.-C. et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study. J Microbiol Immunol Infect 2011; 44: 125–130.
 23. Armand-Lefevre L., Angebault C., Barbier F. et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 1488–1495.
 24. Rodríguez-Baño J. The times they are a-changin': carbapenems for extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5095–5096. doi:10.1128/AAC.01333-15.
 25. Harris P.N., Tambyah P.A., Paterson D.L. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? Lancet Infect Dis 2015; 15 (4): 475–485.
 26. Luyt C.-E., Faure M., Bonnet I. et al. Non-Carbapenem Antibiotics to Treat Severe Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections in Intensive Care Unit Patients. Intern J Antimicrob Agents 2019, In press. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.001>
 27. Gutiérrez-Gutiérrez B., Pérez-Galera S., Salamanca E. et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of beta-lactam/beta-lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60 (7): 4159–4169.
 28. Harris P., Yin M., Jureen R. et al. Comparable outcomes for β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream infections caused by cefotaxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Res Infect Control 2015; 4: 14–24.
 29. Ko J.-H., Lee R.N., Joo E.-J. et al. Appropriate non-carbapenems are not inferior to carbapenems as initial empirical therapy for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a propensity score weighted multicenter cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017, online version, <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3133-2>.
 30. Muhammed M., Flokas M.E., Detsis M., Alevisakos M., Mylonakis E. Comparison Between Carbapenems and β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis 2017; DOI: 10.1093/ofid/ofx099
 31. Sfeir M., Askin G., Christos P. Beta-lactam/ beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: Systematic review and meta-analysis. Intern J Antimicrob Agents 2018; 52 (5): 554–570.
 32. Son S.K., Lee N.R., Ko J.-H. et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBP-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2018; 73 (10): 2631–2642.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии

С. К. ЗЫРЯНОВ, Е. А. БАЙБУЛАТОВА

Российский Университет Дружбы Народов, Москва

The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy

S. K. ZYRYANOV, E. A. BAYBULATOVA

RUDN University, Moscow

В связи с высокой актуальностью проблемы антибиотикорезистентности, а также ограниченной разработкой новых антибиотиков для амбулаторной практики, особенно актуальным становится вопрос оптимизации режимов дозирования антибактериальных препаратов. В статье рассмотрены вопросы фармакокинетики амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при пероральном приёме и предложено оптимизировать применение данных антибиотиков путём их использования в лекарственной форме таблетки диспергируемые под товарным знаком Солютаб®. Данная лекарственная форма отличается от таких традиционных лекарственных форм, как капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, более высокой биодоступностью действующих веществ, сопоставимой с инъекционными препаратами. Оптимизированный фармакокинетический профиль данных препаратов может способствовать более высокой клинической эффективности и переносимости антибиотикотерапии, а также снижению распространения антибиотикорезистентности. Представлен обзор результатов клинических исследований, подтверждающих более высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности антибиотиков в данной лекарственной форме как у взрослых, так и у детей, при лечении респираторных инфекций. Применение амоксициллина в диспергируемых таблетках продемонстрировало более высокую эффективность в лечении острого стрептококкового тонзиллита. При применении амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках была отмечена более выраженная динамика разрешения клинических симптомов острого бактериального синусита, а также меньшая частота развития нежелательных явлений, в том числе со стороны ЖКТ, по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой. Диспергируемые таблетки удобны тем, что они могут быть приняты в виде суспензии при диспергировании в воде, что особенно важно у пациентов с дисфагией, а также у детей и пожилых, которым трудно глотать целиком крупные таблетки. Применением диспергируемых таблеток в педиатрии способствует снижению риска ошибок дозирования по сравнению с жидкими пероральными лекарственными формами. Использование амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках в терапии острого бактериального синусита продемонстрировало фармакоэкономические преимущества по сравнению с другими твердыми пероральными лекарственными формами. Таким образом, применение антибиотиков в диспергируемых таблетках может способствовать повышению эффективности, переносимости и удобства проводимой терапии, снижению затрат на лечение, а также сдерживанию роста антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: диспергированные таблетки, биодоступность, всасываемость, безопасность, резистентность, дисфагия, дети, пожилые люди, Флемоксин® Солютаб®, Флемоклав® Солютаб®, синусит, тонзиллит, пневмония, фармакоэкономика.

The issue of optimizing the dosage regimens of antibacterial medications is particularly relevant due to the high relevance of the problem of antibiotic resistance, as well as the limited development of new antibiotics for outpatient practice. The article discusses the pharmacokinetics of amoxicillin and amoxicillin/clavulanate for oral administration; the authors propose to optimize the use of these antibiotics by using them in the dosage form of dispersible tablets under the trademark Solutab®. This dosage form has higher bioavailability of active substances, which can be compared to injectable preparations, as opposed to traditional dosage forms such as film-coated capsules and tablets. The optimized pharmacokinetic profile of these medications can contribute to higher clinical efficacy and tolerability of antibiotic therapy, as well as reducing the spread of antibiotic resistance. A review of the results of clinical studies confirming the higher efficacy and favorable safety profile of antibiotics in this dosage form in both adults and children in the treatment of respiratory infections is presented. The use of amoxicillin in dispersible tablets has demonstrated higher efficacy in the treatment of acute streptococcal tonsillitis. A more pronounced dynamics of resolving the clinical symptoms of acute bacterial sinusitis was noted when using amoxicillin/clavulanate in the form of dispersible tablets, as well as a lower incidence of adverse effects, including in the gastrointestinal tract, compared with film-coated tablets. Dispersible tablets are convenient because they can be administered as a suspension when dispersed in water, which is especially important in patients with dysphagia, as well as

in children and the elderly, who find it difficult to swallow whole large tablets. The use of dispersible tablets in pediatrics helps to reduce the risk of dosing errors in comparison with liquid oral dosage forms. The use of amoxicillin/clavulanate in the form of dispersible tablets in

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции:

e-mail: mendut-1@mail.ru

the treatment of acute bacterial sinusitis has demonstrated pharmacoeconomic advantages compared with other solid oral dosage forms. Thus, the use of antibiotics in dispersible tablets can help increase the effectiveness, tolerability, and convenience of the therapy, reduce the cost of treatment, as well as slow down the growth of antibiotic resistance.

Keywords: dispersed tablets, bioavailability, absorbability, safety, resistance, dysphagia, children, elderly, *Flemoxin Solutab*[®], *Flemoclav Solutab*[®], sinusitis, tonsillitis, pneumonia, pharmacoeconomics.

Введение

Распространение резистентности бактерий к антибиотикам является одной из самых острых проблем современности (рис. 1). Антибиотикорезистентность снижает эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных болезней человека, приводит к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний, что способствует повышению смертности и ухудшению показателей здоровья среди населения. Одной из основных причин появления и распространения антибиотикорезистентности является нерациональное применение антибактериальных препаратов.

Разработка новых противомикробных препаратов по-прежнему является одной из задач в борьбе с инфекционными болезнями, но не может считаться главным направлением в преодолении устойчивости к ним микроорганизмов. Поэтому разработка новых антибиотиков обязательно должна сопровождаться поддержкой работ по оптимизации режимов применения антибиотиков.

Совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антибиотикорезистентностью:

- внедрение современных методов профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний, препятствующих формированию и распространению антимикробной резистентности;
- оптимизация схем лечения, обеспечивающих снижение риска развития резистентности

патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам [1]

Таблетка = инъекция?

Во врачебной среде в течение довольно продолжительного времени считалось, что даже при лечении нетяжелых инфекций парентеральные антимикробные препараты превосходят по своей эффективности препараты для приема внутрь. Однако за последние десятилетия были накоплены данные, позволяющие опровергнуть это утверждение. С. Wang и соавт. [2] сравнили эффективность амоксициллина клавуланата при приеме *per os* и цефтриаксона внутримышечно при лечении острого среднего отита у детей. У 25 из 32 (78,1%) детей в группе терапии амоксициллином/клавулановой кислотой (далее амоксициллин/клавуланат) отмечалось выздоровление по сравнению с достижением такового у 31 из 41 (75,6%) ребенка в группе цефтриаксона.

В ходе исследования A.Rimoin и соавт. [3] с участием 558 детей была выявлена сопоставимая эффективность терапии стрептококкового тонзиллита амоксициллином и парентеральным антибиотиком бензилпенициллин, применяемым внутримышечно, в популяции пациентов, завершивших все процедуры исследования и не имевших значительных отклонений от протокола.

Таким образом, следует обратить внимание врачей первичного звена на тот факт, что в амбулаторной практике из парентеральных путей введения используется, как правило, внутримышечный.

В исследовании по сравнительному изучению фармакокинетики амоксициллина в дозировке 500 мг при пероральном и внутримышечном введении было показано, что фармакокинетический профиль у двух способов введения практически идентичен [42]. Таким образом с точки зрения фармакокинетики внутримышечное применение амоксициллина не имеет преимуществ перед пероральным, особенно в случае лекарственных форм с высокой биодоступностью.

На сегодняшний день не существует клинических данных, которые бы показывали преимущество

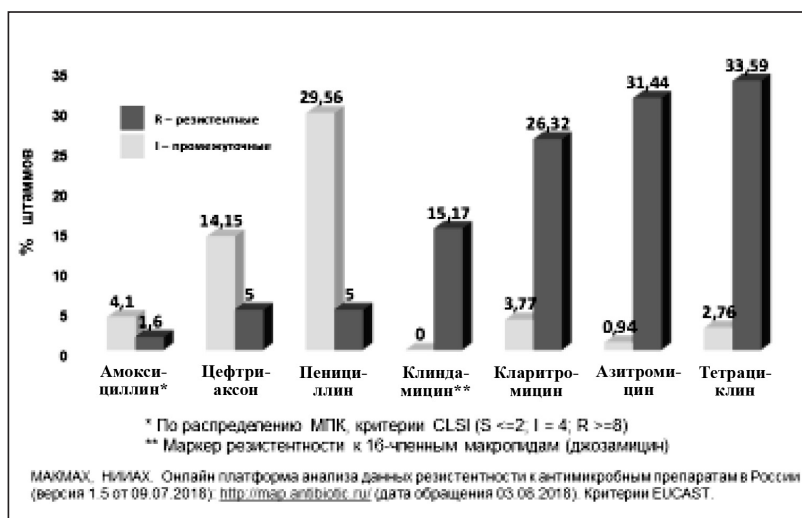


Рис. 1. Устойчивость *S.pneumoniae* к антибиотикам в России, 2010—2018.

внутримышечного способа введения антибиотиков перед пероральным. Есть данные о преимуществе внутривенного пути ведения антибиотиков перед внутримышечным, но это касается исключительно популяции пациентов с тяжёлыми инфекциями и находящихся в критическом состоянии, т. е. госпитализированных в отделение интенсивной терапии, и связано это с эффектом централизации кровообращения у таких пациентов. Результаты приведённых выше исследований свидетельствуют о том, что эффективность антимикробных препаратов при приёме внутрь в определённых клинических ситуациях сопоставима с эффективностью парентеральных препаратов.

Необходимо также отметить, что современные пероральные лекарственные формы антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью, или всасываемостью из желудочно-кишечного тракта, которая в ряде случаев практически сопоставима с парентеральным введением препарата [4]. Примером антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими параметрами являются антибиотики в лекарственной форме таблетки диспергируемые.

Одним из представителей антимикробных препаратов в форме диспергируемых таблеток, обладающих наиболее высокой биодоступностью (до 90–98%), является препарат Флемоксин® Солютаб® (амоксциллин) [5]. Высокая биодоступность антибиотиков в форме диспергируемых таблеток Солютаб® характерна не только для аминопенициллинов, но и для других классов антибиотиков. Так, биодоступность препарата Юнидокс® Солютаб® (доксидиклин) при приеме *per os* составляет практически 100% [6], что говорит о поступлении препарата в системный кровоток, сопоставимом с парентеральным введением. Данное утверждение справедливо и для джозамицина,

препарата Вильпрафен® Солютаб® — представителя группы 16-членных макролидов [7].

Таким образом, можно констатировать, что антибиотики в лекарственной форме таблетки диспергируемые обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными лекарственными формами и, как следствие, демонстрируют «инъекционную эффективность», т. е. эффективность, сопоставимую с таковой парентеральных лекарственных форм антибиотиков [8].

Особенности антибиотиков в лекарственной форме таблетки диспергируемые под товарным знаком Солютаб®

Таблетки диспергируемые — таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, диспергируемые в соответствующем растворителе перед применением с образованием суспензии.

Особенности технологии: наиболее распространённым методом производства таблеток является метод прессования (прямое прессование или с применением гранулирования), реже используется формование и лиофилизация [9].

Ниже представлена сравнительная характеристика технологии производства, показателей распадаемости и растворения диспергируемых таблеток и традиционных таблеток, покрытых плёночной оболочкой (табл. 1, 2).

Среди пероральных лекарственных форм антибиотиков заслуженную популярность завоевали диспергируемые таблетки Флемоксин Солютаб®, Флемоклав Солютаб®, Супракс® Солютаб®, Вильпрафен® Солютаб® и Юнидокс Солютаб® компании Астеллас.

Принципиальным отличием диспергируемых таблеток Солютаб® от таких традиционных лекарственных форм, как таблетки, покрытые плёночной оболочкой, и капсулы, является их производство по технологии прессования с применением гранулирования, что обеспечивает более высокую равномерность дозирования действующих веществ и, соответственно, более стабильную и предсказуемую фармакокинетику (рис. 3).

Благодаря лекарственной форме таблетки диспергируемые, таблетка антибиотика распадается в водной среде за короткое время, до 3 мин, с образованием мелкодисперсной взвеси частиц, т. е. суспензии, причем, высвобождение активных компонентов препарата происходит быстро и равномерно.

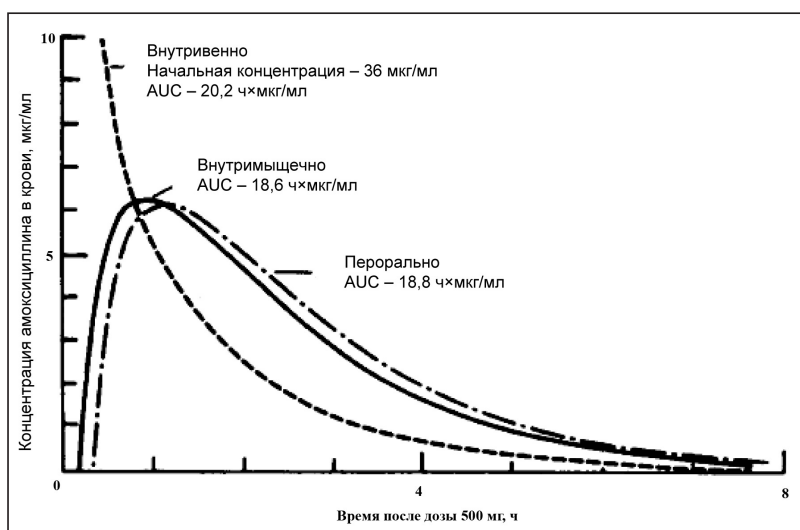


Рис. 2. Плазменные концентрации амоксициллина при пероральном и внутримышечном введении в дозировке 500 мг однократно [42]

Таблица 1. Различия в технологии производства таблеток.

Лекарственная форма	Технология производства	Особенности
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой	Прямое прессование ¹	Низкая равномерность дозирования действующих веществ
Диспергируемые таблетки под товарным знаком Солютаб®	Прессование с применением гранулирования ²	Технология прессования с применением гранулирования обеспечивает более высокую равномерность дозирования действующих веществ по сравнению с технологией прямого прессования ³

Примечание. ¹ – Государственная фармакопея Российской Федерации. Москва 2015. XIII издание. Том 2. www.femb.ru. ² – CTD Module 3.2.P.3.3 (amoxicillin trihydrate / potassium clavulanate) Description of Manufacturing Process and Process Controls. ³ – ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ. Электронный учебник. Авторы: Чуешов В.И. и др. Национальный фармацевтический университет, кафедра заводской технологии лекарств. Харьков, 2010. Глава 2. Таблетки http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/chapter14_06.html

Таблица 2. Различия показателей распадаемости и растворения диспергируемых таблеток и таблеток, покрытых плёночной упаковкой, согласно ГФ XIII.

Тесты по ГФ XIII	Таблетки диспергируемые ¹	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой ²
Распадаемость	В течение 3 мин (не более)	30 мин, если иное не указано в НД
Растворение	Не применимо	Не менее 75% за 45 мин.

Примечание. ¹ – Государственная фармакопея Российской Федерации. Москва 2015. XIII издание. Том 2. Раздел 1.4.1.1. Лекарственные формы. www.femb.ru. ² – Государственная фармакопея Российской Федерации. Москва 2015. XIII издание. Том 2. Раздел 1.4.2.14. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. www.femb.ru.

Исследование кинетики растворения диспергируемых таблеток Флемоксин Солютаб продемонстрировало более стабильную кинетику растворения, которая в меньшей степени зависела от кислотности среды по сравнению с другими изученными препаратами амоксициллина в традиционных лекарственных формах. Кроме того, было показано, что большинство препаратов сравнения содержали меньшее количество активного вещества в таблетке, в отличие от диспергируемых таблеток Флемоксин® Солютаб®. Таким образом, можно предположить, что применение изученных препаратов

сравнения может сопровождаться либо меньшей клинической эффективностью, либо более высоким риском развития нежелательных явлений по сравнению с препаратом Флемоксин Солютаб® [38].

Таким образом, как сама инновационная лекарственная форма таблетки диспергируемые, так и современная технология её производства, обеспечивают устойчивую и предсказуемую биодоступность антибиотиков под товарным знаком Солютаб® и обеспечивают как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности препаратов [10].

Основные преимущества лекарственной формы таблетки диспергируемые под товарным знаком Солютаб® по сравнению с традиционными пероральными лекарственными формами:

1. Более высокая биодоступность антибиотиков. Всасывание амоксициллина при пероральном приёме, в основном, ограничено верхней частью желудочно-кишечного тракта, где располагается «окно абсорбции». Кроме того, существует транспортный механизм, обеспечивающий перенос дипептидов через стенку тонкой кишки.

Причины ограниченной области абсорбции амоксициллина в верхних отделах желудочно-кишечного тракта могут быть объяснены тем, активно или пассивно осуществляется транспорт вещества через стенку кишечника. Растворимость амоксициллина в воде очень низ-

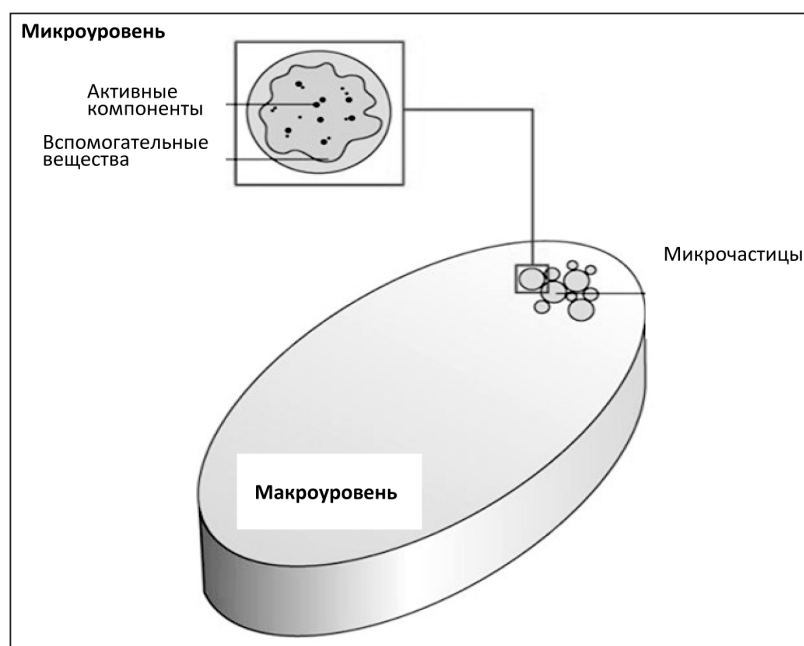


Рис. 3. Ключевые особенности лекарственной формы — таблетки диспергируемые под товарным знаком Солютаб®.

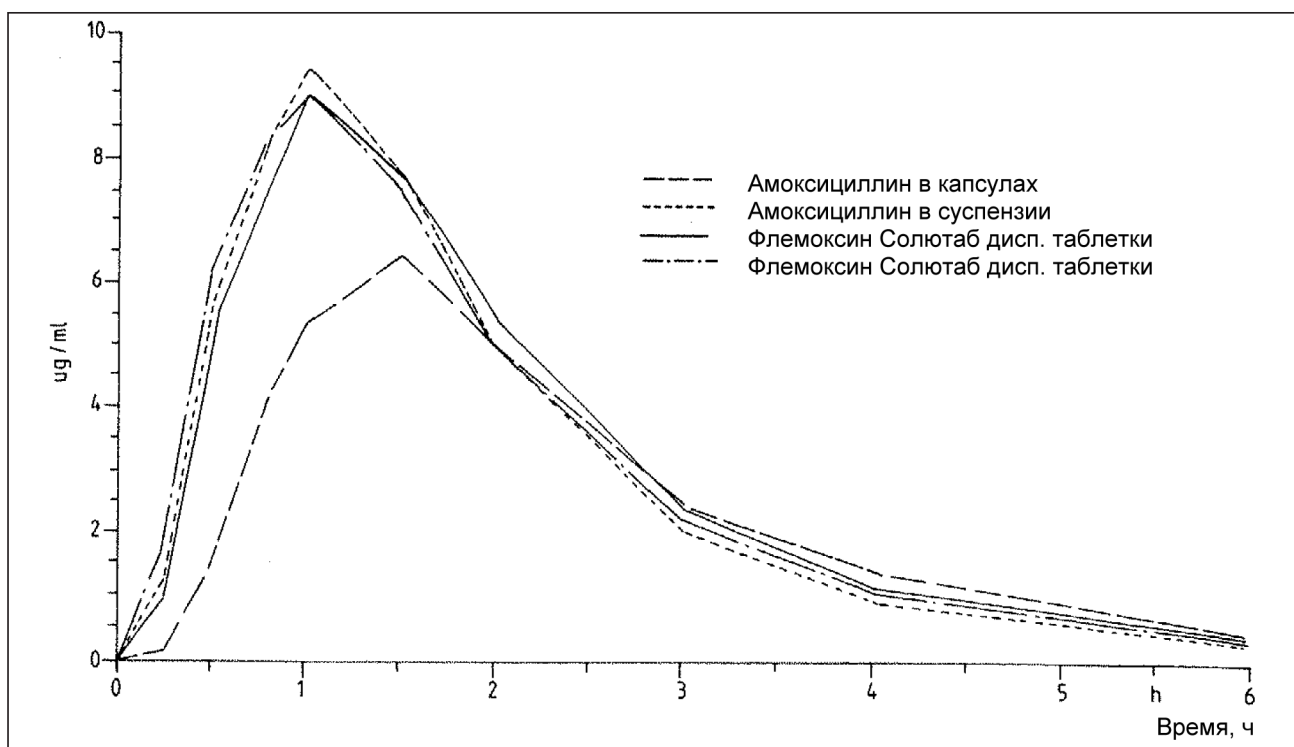


Рис. 4. Сравнение биодоступности амоксициллина различных лекарственных форм препарата Флемоксин® Солютаб® и референтных капсул амоксициллина [11].

кая, следовательно, его липофильность достигает максимума при pH 4–6. Эти значения pH совпадают с уровнем pH в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тонкой кишки, таким образом, обеспечивая оптимальные условия для абсорбции амоксициллина. Существование так называемого «окна абсорбции» подтверждено фармакокинетическими исследованиями, которые оценивали фазу абсорбции. В течение определённого временного интервала, в зависимости от дозировки препарата, всасывание происходит очень быстро, а затем, в связи с влиянием кинетики нулевого порядка, внезапно прекращается. В связи с этими особенностями абсорбции амоксициллина можно предположить, что лекарственные формы препарата с относительно замедленным высвобождением, будут растворяться уже после зоны абсорбции, что будет приводить к уменьшению биодоступности препарата и увеличению остаточного количества антибиотика в кишечнике [11].

Результаты исследования, проведённого W. R. Cortvriendt и соавт. [11] показали, что новая лекарственная форма диспергируемых таблеток амоксициллина имеет более полное и быстрое всасывание по сравнению с амоксициллином в капсулах — препарат сравнения (рис. 4, табл. 2). Полученные результаты выявили существенные различия в значениях C_{max} , T_{max} и AUC. Было зарегистрировано, что у амоксициллина в диспергируемых таблетках на 33% выше показатель

среднего значения максимальной плазменной концентрации препарата и на 23% больше среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время».

Небольшой ДИ (95%) для $AUC_{0-\infty}$ указывал на то, что диспергируемые таблетки амоксициллина имели более высокую, быструю и предсказуемую абсорбцию, чем капсулы [11].

Для достижения оптимального антибактериального эффекта бета-лактамов необходимо, чтобы концентрация антибиотика в очаге инфекции превышала его МПК в отношении возбудителя в течение более 40% времени от интервала между введениями препарата ($T > МПК$). Данное условие лучше выполняется при назначении амоксициллина 3 раза в сутки, что позволит достичь более стабильной концентрации антибиотика в плазме крови и очаге инфекции, по сравнению с 2-кратным приёмом препарата.

Учитывая вышесказанное, при назначении пероральных форм амоксициллина предпочтителен 3-кратный приём препарата с целью повышения эффективности и безопасности лечения, при этом двукратное применение рекомендуется рассматривать лишь в верхнем диапазоне дозировок и при нетяжёлых инфекциях.

В исследовании H. Sourgens и соавт. [16] уровень и постоянство абсорбции клавулановой кислоты были достоверно выше в случае диспергируемых таблеток Флемоклав Солютаб® по сравнению с оригинальными таблетками амоксицилли-

Таблица 3. Сравнение биодоступности амоксициллина в диспергируемых таблетках препарата Флемоксин® Соллютаб® и референтных капсул амоксициллина [11]

Показатели	Амоксициллин в диспергированных таблетках	Амоксициллин в капсулах
$C_{\max}$ (мкг/мл)	9,2	6,9
$T_{\max}$ (мин)	58	88
$AUC_{0-\infty}$ (мкг/мл • ч)	18,9	15,7

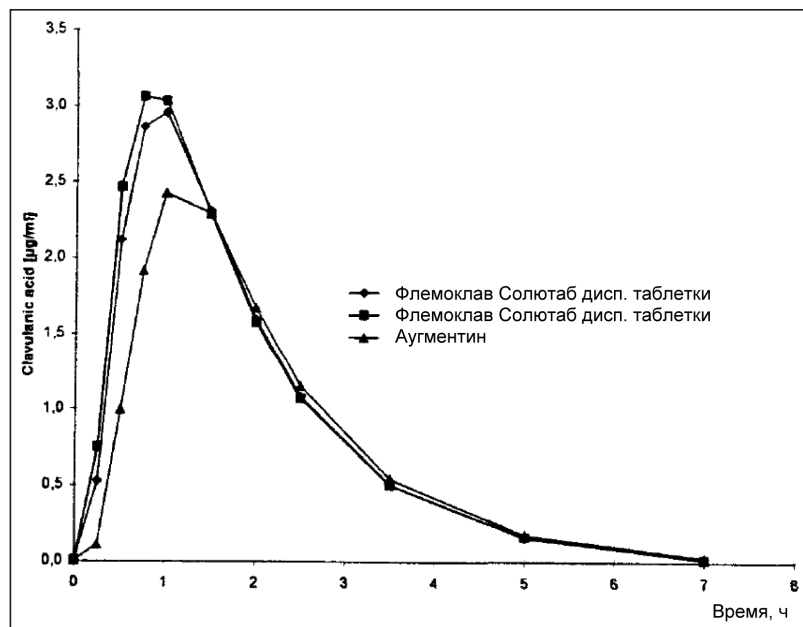


Рис. 5. Сравнение биодоступности клавулановой кислоты в препарате Флемоклав® Соллютаб® и оригинальном препарате амоксициллина/клавуланата [16].

на/клавуланата, покрытыми плёночной оболочкой (Аугментин) (рис. 5).

Индивидуальная вариабельность плазменных концентраций клавулановой кислоты в случае оригинальных таблеток была почти в 2 раза выше, что связано с особенностью технологии их производства методом прямого прессования. У 6% испытуемых в группе оригинальных таблеток концентрация клавулановой кислоты была ниже критической. В отличие от препарата сравнения, диспергируемые таблетки Флемоклав Соллютаб продемонстрировали значительно более высокий и постоянный уровень абсорбции клавулановой кислоты, что объясняется более высокой равномерностью дозирования активных компонентов препарата благодаря использованию современной технологии производства диспергируемых таблеток Соллютаб® методом прессования с применением гранулирования.

Вышеизложенные факты свидетельствуют о том, что амоксициллин/клавулановая кислота в лекарственной форме таблетки диспергируемые имеет лучшие показатели, характеризующие биодоступность препарата, и более стабильный уровень клавулановой кислоты в плазме крови, что обеспечивает более надёжную защиту амоксициллина от разрушающего воздействия β -лактамаз бактерий. Из этого следует, что амоксицил-

лин/клавулановая кислота в диспергируемых таблетках Флемоклав Соллютаб® может быть более эффективным, по сравнению с оригинальным препаратом, в отношении микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы. В настоящее время этот факт имеет большое клиническое значение, так как наличие резистентности — это одна из наиболее актуальных и важных проблем антибактериальной терапии.

2. Высокая клиническая эффективность. Подтверждение большей клинической эффективности антибактериальных препаратов при использовании их в диспергируемых таблетках были получены в целом ряде работ.

Так, в сравнительном рандомизированном исследовании по изучению эффективности и безопасности препарата Флемоклав Соллютаб® и по сравнению с препаратом Аугментин® у детей с острым синуситом было установлено, что редукция симптоматики синусита происходила достоверно быстрее в группе детей, принимавших Флемоклав Соллютаб®. Данные отличия зарегистрированы через 72 ч от начала терапии. Статистически достоверные различия сохранялись между группами и на 10–12 дни [17].

В другом клиническом исследовании изучались терапевтическая эквивалентность и фармакоэкономические показатели амоксициллина в лекарственной форме таблетки диспергируемые, препарата Флемоксин Соллютаб® и другие препараты амоксициллина в традиционных пероральных лекарственных формах (капсулы, таблетки покрытые оболочкой) при лечении острого А-стрептококкового тонзиллита у взрослых. В данном исследовании было показано, что у пациентов, получивших в качестве стартовой антибактериальной терапии Флемоксин Соллютаб®, статистически достоверно быстрее происходил регресс симптоматики и быстрее наступало клиническое выздоровление (100% — для Флемоксин Соллютаб® и 80,3% для других препаратов амоксициллина). Кроме того, у больных, получавших амоксициллин в диспергируемых таблетках Соллютаб®, в среднем на 1 сутки, статистически достоверно быстрее наступает нормализация пока-

зателей общего анализа крови. У некоторых пациентов, получавших в качестве стартового режима антибактериальной терапии другие твёрдые лекарственных формы амоксициллина, в связи с отсутствием эффекта или возникновением нежелательных реакций, потребовалось назначение повторного курса антибактериальной терапии [18].

Результаты проведённого проспективного неинтервенционного исследования эффективности и переносимости диспергируемых таблеток амоксициллина в стартовой антибактериальной терапии взрослых пациентов с острыми бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей (за исключением пневмонии) в российской амбулаторной практике показали высокую клиническую эффективность препарата Флемоксин Соллютаб. Клиническое выздоровление или улучшение по окончании антибактериальной терапии наблюдалось у 97,8% пациентов [19].

Подтверждённая высокая клиническая эффективность антибактериальных препаратов в диспергируемых таблетках позволила экспертам рекомендовать их предпочтительное использование в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в том числе внебольничной пневмонии [19–22].

3. Благоприятный профиль переносимости. Согласно имеющимся данным, антибиотик-ассоциированная диарея встречается в педиатрической практике в 18–20% случаев, а у взрослых — в 12–30% [23, 24, 40]. Основной причиной диарейного синдрома, как полагают, является негативное действие амоксициллина/клавуланата на анаэробную сапрофитную микрофлору, а также мотилиноподобное действие клавулановой кислоты на тонкий кишечник.

По результатам сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности и переносимости амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках у детей с острым бактериальным синуситом установлено, что переносимость препарата Флемоклав Соллютаб® была достоверно лучше, чем препарата Аугментин®. Доля детей, у которых развились побочные эффекты при приёме препарата Флемоклав Соллютаб®, составила 16,7%, при приёме препарата Аугментин® — 43,3%. Преобладающим нежелательным эффектом в группе, получавшей Аугментин®, была диарея. Таким образом, была выявлена принципиально лучшая переносимость амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках Флемоклав® Соллютаб® по сравнению с оригинальным препаратом амоксициллина/клавуланата в традиционных таблетках, что существенным образом расширяет возможности антибиотикотерапии синусита [17].

Высокий профиль безопасности амоксициллина/клавулановой кислоты в диспергируемых

таблетках показан и в исследованиях, проведённых на взрослых пациентах с острым синуситом. Результаты проведённого проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по лечению взрослых пациентов с острым бактериальным синуситом препаратом Флемоклав® Соллютаб® в рутинной поликлинической практике в России показали высокую клиническую эффективность лечения (97,2%) в группе препарата Флемоклав® Соллютаб®, в том числе в группе больных старше 65 лет и старше, в группах курящих и некурящих пациентов. Антибиотикотерапия препаратом Флемоклав Соллютаб® показала хорошую переносимость. Частота нежелательных реакций была низкой и составила 2,8%, что ниже, чем у многих других аналогичных антибиотиков. Особо интересен показатель гастроудоденальных нежелательных реакций, которые наблюдались у 1,2% пациентов, из них диарея развилась у 0,8% пациентов [25].

Аналогичные данные были получены в исследовании по изучению эффективности и переносимости препарата Флемоклав Соллютаб® и других препаратов амоксициллина/клавуланата при инфекциях нижних дыхательных путей. Так, например, при приёме препарата Флемоклав Соллютаб® частота диареи составила 6% по сравнению с 17% при использовании других препаратов амоксициллина/клавуланата [26].

Результаты ещё одного сравнительного рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов Флемоклав Соллютаб® и Аугментин® у взрослых пациентов с острым синуситом показали, что данные препараты сопоставимы по клинической эффективности, однако применение амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках Соллютаб® позволило значительно улучшить переносимость лечения. Вероятно, это было связано с более высоким уровнем всасывания активных компонентов препарата Флемоклав Соллютаб благодаря диспергируемой лекарственной форме. Расчётное значение показателя NNT (Number Needed to Harm), т. е. число больных, которых следует пролечить, чтобы развился 1 случай диареи, составило 7,7. Это означает, что на 1 случай диареи, возникающий при применении препарата Флемоклав Соллютаб®, приходится 8 случаев таких же осложнений при назначении препарата Аугментин®. Результаты данного исследования показали, что профиль безопасности препарата Флемоклав Соллютаб® значительно лучше оригинального амоксициллина/клавуланата в традиционных таблетках покрытых плёночной оболочкой [27].

Более полное и предсказуемое всасывание действующих веществ препарата приводит к минимизации их «остаточной» концентрации в ки-

шечнике. Это обеспечивает благоприятный профиль безопасности препарата вследствие минимального влияния на микрофлору желудочно-кишечного тракта и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника. С клинической точки зрения это означает, что лекарственная форма таблетки диспергируемые способствует снижению частоты развития и степени выраженности побочных реакций, в частности, диареи и диспепсических расстройств.

4. Удобство применения. Как показал опрос 5000 больных Нидерланд, до 30% взрослых испытывают трудности при проглатывании таблеток и капсул, причём лишь треть из них говорит об этом врачу, тогда как 2/3 либо принимают лекарство в таблетках нерегулярно, либо вообще прекращают приём. Очевидно, что данная проблема в отношении антибактериальных препаратов особенно актуальна, поскольку дозировки антибиотиков со временем увеличиваются, и таблетки становятся настолько крупными, что даже обычный взрослый человек начинает испытывать трудности с их проглатыванием [28].

Много лекарственных препаратов предназначено только для взрослой части населения, в связи с чем назначение точных доз препаратов для детей имеет очень важное значение. Вкусовые характеристики лекарственных препаратов также важны для повышения приверженности детей к лечению. Пероральный путь введения лекарственных препаратов является предпочтительным как для детей, так и для взрослых.

Жидкие лекарственные формы подходят для использования в младших возрастных группах, так как у детей младше 5 лет обычно имеются проблемы с проглатыванием таблеток и капсул (дисфагия). Дисфагия может быть преодолена с помощью растворения твердых лекарственных форм (например, диспергируемых таблеток) в воде, молоке или смешивания их с едой перед применением. Диспергируемые таблетки являются наиболее удобной лекарственной формой для детей младшего возраста и дошкольников.

Суспензия — это одна из распространённых лекарственных форм, которая используется для перорального приёма у детей, однако главной проблемой её использования в педиатрии являются ошибки в дозировании.

Результаты недавнего исследования, проведенного в педиатрических клиниках США, выявили, что 84,4% родителей делали > 1 ошибки в дозировании жидких лекарственных форм детям, при этом, большее число ошибок наблюдалось при использовании мерной ложки, чем мерного шприца [30]. Другое исследование, проведённое в условиях стационара, где всегда можно было получить консультацию специалиста, тем не менее показало, что 41,1% родителей делали ошибки в

дозировании жидких лекарственных форм своим детям [31]. Существенная доля родителей не знает правил хранения и приготовления суспензий: 32% хранят их не в холодильнике, а в шкафу, аптечке или в другом месте, 16% подвергают их термическому воздействию, ещё 16% используют иные методы подогрева, вместо ожидания согревания при комнатной температуре, что может повлиять на стабильность субстанции и негативно отразиться на эффективности лечения [32].

Кроме проблем с дозированием, существенным недостатком жидких лекарственных форм является ограниченный срок хранения готовой суспензии из-за нестабильности активных компонентов и необходимости соблюдения особых условий хранения (в холодильнике) (табл. 4).

Таким образом, применение диспергируемых таблеток позволяет решить ряд проблем с использованием крупных таблеток антибактериальных препаратов, повысить удобство применения, комплектность, а, следовательно, эффективность лечения. В педиатрической практике применение диспергируемых таблеток антибиотиков позволяет заменить в ряде случаев жидкие лекарственные формы и, таким образом, решить их основную проблему — высокую частоту ошибок дозирования.

5. Фармакоэкономические преимущества. Стоимость рациональной и целесообразной терапии зачастую оказывается ничтожной по сравнению с последствиями терапевтической неудачи, в особенности среди группы пожилых пациентов и больных с сопутствующим неблагоприятным коморбидным фоном [34, 35]. Вышеуказанное обуславливает необходимость экономической оценки данных о преимуществах антибиотикотерапии при лечении острого синусита, полученных в реальной клинической практике.

При проведении сравнительного фармакоэкономического анализа применения антимикробного препарата Флемоклав Солютаб® в терапии острого бактериального синусита у взрослых, основанного на данных проспективного наблюдательного исследования в условиях рутинной амбулаторной практики ЛОР-врачей, были выявлены следующие закономерности. Применение препарата Флемоклав Солютаб® в качестве терапии острого бактериального синусита является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Для стратегии Флемоклав Солютаб® характерны высокая клиническая эффективность и лучший профиль безопасности с наименьшей стоимостью купирования возникающих нежелательных явлений среди изученных медицинских технологий лечения данной группы пациентов по сравнению со стратегиями Амоксиклав® и Аугментин® СР. Использование препарата Флемоклав Солютаб® при

Таблица 4. Преимущества амоксициллина в диспергируемых таблетках по сравнению с другими пероральными лекарственными формами [33, 41]

Особенности использования амоксициллина в диспергируемых таблетках, согласно данным ВОЗ и ЮНИСЕФ	
• Диспергируемые таблетки амоксициллина являются эквивалентом пероральной суспензии с каждой дозой, заключённой в таблетку	
• Диспергируемые таблетки также предназначены для пациентов, имеющих затруднения при глотании	
• Диспергируемые таблетки способствуют и упрощают точность дозирования по сравнению с суспензиями, которые нужно вручную готовить и отмерять	
• Диспергируемые таблетки не требуется хранить в холодильнике, как готовые суспензии	
• Диспергируемые таблетки амоксициллина в сочетании с современными протоколами лечения предоставляют наиболее эффективный метод лечения нетяжёлой внебольничной пневмонии у детей	

сравнении со стратегиями Амоксиклав® и Аугментин® СР является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: применение препарата Флемоклав® Солютаб® позволяет сохранить значительные средства бюджета здравоохранения — до 5 180 193 руб. из расчёта на 1000 пациентов, что предоставляет возможность пролечить при помощи данной стратегии дополнительно до 725 пациентов на уровне бюджета здравоохранения [36].

Рецептура

Одной из задач Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. является совершенствование мер по осуществлению контроля за оборотом противомикробных препаратов:

— введение ограничений, исключающих бесконтрольное применение противомикробных препаратов;

— совершенствование контроля за рецептурным отпуском противомикробных препаратов для медицинского применения.

Рецепт является:

- неотъемлемым звеном в процессе лечения больного;
- важным финансово-экономическим документом;
- юридическим документом.

Указание в рецепте лекарственной формы лекарственного препарата иногда определяет выбор конкретного торгового наименования, что способствует рациональному использованию лекарств на этапе его выбора (табл. 5) — Таблетки диспергируемые — *tabulettae dispersibiles*.

Пример рецептурной прописи:

Rp.: Tab. dispers. Amoxycillini 0,5 № 20.

D.S.: Принимать внутрь по 1 диспергируемой таблетке 3 раза в день, растворить перед приёмом в 50 мл воды [37].

Таблица 5. Допустимые к использованию рецептурные сокращения

Русский вариант	Латинский перевод	
	полная форма	сокр. форма
Диспергируемый	dispersibilis	dispers.

Выводы

Антибактериальные препараты в лекарственной форме таблетки диспергируемые имеют целый ряд преимуществ по сравнению с традиционными лекарственными формами:

1. Более высокая биодоступность антибиотиков.

- Более быстрая и полная абсорбция амоксициллина по сравнению с капсулами [11].
- Более высокий уровень и постоянство абсорбции клавулановой кислоты по сравнению с таблетками амоксициллина/клавуланата, покрытыми пленочной оболочкой [38].

2. Более высокая клиническая эффективность.

- Более выраженная динамика разрешения клинических симптомов бактериального синусита у детей при лечении амоксициллином/клавуланатом в диспергируемых таблетках по сравнению с таблетками, покрытыми плёночной оболочкой [17].
- Более высокая эффективность лечения острого стрептококкового тонзиллита у взрослых амоксициллином в диспергируемых таблетках по сравнению с другими твёрдыми пероральными лекарственными формами амоксициллина [18].

3. Более благоприятный профиль переносимости.

- Ниже частота развития нежелательных явлений, в том числе со стороны ЖКТ, при лечении синусита у детей амоксициллином/клавуланатом в диспергируемых таблетках по сравнению с таблетками, покрытыми плёночной оболочкой [17].
- Меньшие остаточные количества антибиотика в кишечнике могут способствовать снижению частоты развития диареи [11].

4. Удобство применения.

- Диспергируемые таблетки удобны тем, что их можно принять в виде суспензии при диспергировании в соответствующем растворителе, т.о. нет необходимости в проглатывании крупных таблеток целиком [10].

- Возможно применение у пациентов с дисфагией [10].

- Снижает риск ошибок в дозировании по сравнению с пероральными суспензиями, по-

сколькx диспергируемая таблетка — это одна доза суспензии, заключенная в таблетку [33].

5. Фармакоэкономические преимущества.

• Использование амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках в терапии острого бактериального синусита у взрослых при сравнении с другими твердыми пероральными лекарственными формами является более пред-

почтительным с точки зрения анализа «влияние на бюджет» [36].

Таким образом, применение антибиотиков в диспергируемых таблетках может повысить эффективность, переносимость и удобство проводимой терапии, снизить затраты на лечение, а также способствовать сдерживанию развития антибиотикорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. / *Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda. Rasporyazhenie Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 g. № 2045-r.* [in Russian]
2. Wang C.Y., Lu C.Y., Hsieh Y.C., Lee C.Y., Huang L.M. et al. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37 (1): 57–62.
3. Rimoin A.W., Hoff N.A., Fischer Walker C.L., Hamza H.S., Vince A., Abdel Rahman N. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial. (*Phila*) *Clin Pediatr* 2011; 50 (6): 535–542.
4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальского В.В., Спичак Т.В. М.: Издательство Престо, 2014 — 121 с. / *Strategiya i taktika ratsionalnogo primeneniya antimikrobnyykh sredstv v ambulatornoy praktike. Rossiyskie prakticheskie rekomendatsii. Pod red. Yakovleva S.V., Sidorenko S.V., Rafalskogo V.V., Spichak T.V. M.: Izdatelstvo Presto, 2014; 121.* [in Russian]
5. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Флемоксин® Солютаб®. / *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Flemoxin® Solyutab®.* [in Russian]
6. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Юнидокс® Солютаб®. / *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Yunidoks® Solyutab®.* [in Russian]
7. Bergan T., Tolas P., Oydivin B. Influence of food and hepatobiliary disease on the excretion of josamycin. *Pharmacology* 1972; 8: 336–343.
8. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. — 2014. — № 6. — С. 4–5. / *Yakovlev S.V., Dovgan E.V. Aspekty effektivnosti antibiotikov. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 2014; 6: 4–5.* [in Russian]
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. Москва 2015. XIII издание. Том 2 (дата обращения 01 сентября 2016 г.). / *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. Moskva 2015. XIII izdanie. Tom 2 (data obrashcheniya 01 sentyabrya 2016 g.).* [in Russian]
10. Таточенко В.К. Антибиотики в лекарственной форме Солютаб. Фарматека. — 2010. — № 14. — С. 46–50. / *Tatochenko V.K. Antibiotiki v lekarstvennoy forme Solyutab. Farmateka 2010; 14: 46–50.* [in Russian]
11. Cortvriendt W.R., Verschoor J.S.C., Hespe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittel forschung* 1987 Aug; 37 (8): 977–979.
12. Pintaudo A.G., Dahl M.L., Grahnén Sjövall J. et al. Nonlinearity of amoxicillin absorption kinetics in human. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 283–288.
13. Torres-Molina F., Peris-Ribera E., García-Carbonell M.C., Aristorena J.C., Plá Delfina M. Nonlinear amoxicillin pharmacokinetics II. Absorption studies in the rat. *Biopharm Drug Dis* 1992; 13: 39–53.
14. Amparo Sánchez Navarro. New Formulations of Amoxicillin/Clavulanic Acid. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (11): 1097–1112.
15. Proposed introduction of oral amoxicillin breakpoints for *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. EUCAST. Breakpoint Committee consultation on oral amoxicillin breakpoints, April 2018
16. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S., Bertola M.A., Rayer B. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001 Feb; 39 (2): 75–82.
17. Карпов О.И. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. Детские инфекции. 2006. — № 3. С. 52–56. / *Karpov O.I. Put povysheniya effektivnosti i perenosimosti antibiotikoterapii pri sinusite u detey. Detskie infektsii 2006; 3: 52–56.* [in Russian]
18. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксициллина одинаковы? *Consilium Medicum*. 2010. — № 4. С. 5–11. / *Belousov Yu.B., Danilov A.N., Zyryanov S.K. Ratsionalnaya terapiya ostrogo tonsillita: vse li preparaty amoksisillina odinakovy? Consilium Medicum. 2010; 4: 5–11.* [in Russian]
19. Козлов Р.С., Зайцев А.А. Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей. *Лечащий врач*. 2017. № 10. С. 12–15. / *Kozlov R.S., Zaytsev A.A. Effektivnost dispergiруemykh tabletok amoksisillina v lechenii ostrykh bakterialnykh infektsiy nizhnikh dykhatelnykh putey. Lechashchiy vrach 2017; 10: 12–15.* [in Russian]
20. Рекомендации ВОЗ по лечению пневмонии. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016 г. / *Rekomendatsii VOZ po lecheniyu pnevmonii. Informatsionnyy byulleten. Noyabr 2016 g.* [in Russian]
21. Qazi S. Management for Pneumonia in Developing Countries, WHO, Geneva, June 2013.
22. Cao B., She D.-Y., Huang Y., Qu J.-M. *Clin Respir J* 2017; 12 (4): 1–41.
23. Sher L., Arguedas A., Husseman M. Randomized, investigator-blinded, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(4): 301–308.
24. Sethi S., Beton J., Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (1): 153–160.
25. Рязанцев С.В. Результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по лечению взрослых с острыми синуситами препаратом Флемоклав® Солютаб® в обычной поликлинической практике в России (FLEMENT). Российская оториноларингология. — 2017. — № 2 (87). — С. 149–154. / *Ryazantsev S.V. Rezultaty prospektivnogo mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya po lecheniyu vzroslykh s ostrymi sinusitami preparatom Flemoklav® Solyutab® v obychnoy poliklinicheskoy praktike v Rossii (FLEMENT). Rossiyskaya otorinolaringologiya 2017; 2 (87): 149–154.* [in Russian]
26. Козлов Р.С. и соавторы. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина/клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. Пульмонология, 2008. — С. 73–80. / *Kozlov R.S. i soavtory. Bezopasnost i effektivnost razlichnykh lekarstvennykh form amoksisillina/klavulanovoy kisloty pri infektsiyakh nizhnikh dykhatelnykh putey u vzroslykh: otkrytoe prospektivnoe randomizirovannoe issledovanie, Pulmonologiya, 2008; 73–80.* [in Russian]
27. Карпов О.И. Флемоклав® Солютаб® — новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита. Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 15 (4). — С. 1–4. / *Karpov O.I. Flemoklav® Solyutab® — novaya lekarstvennaya forma amoksisillina/klavulanata v lechenii sinusita. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2006; 15 (4): 1–4.* [in Russian]
28. Таточенко В.К. Антибиотики в лекарственной форме Солютаб®. Фарматека. — 2010. — № 14. — С. 46–50. / *Tatochenko V.K. Antibiotiki v lekarstvennoy forme Solyutab®. Farmateka 2010; 14: 46–50.*
29. Scand. J. Gastroenterol. 1996; 31 (1): 49–53.
30. Yin H.S., Parker R.M., Sanders L.M., Dreyer B.P., Mendelsohn A.L. et al. Liquid medication errors and dosing tools: a randomized controlled experiment. *Pediatrics*. October 2016; 138 (4).
31. Yin H.S., Dreyer B.P., Moreira H.A., van Schaick L., Rodriguez L. et al. Liquid medication dosing errors in children: role of provider counseling strategies. *Acad Pediatr* 2014; 14 (3): 262–270.
32. Данные опросов ВЦИОМ (<https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=115949>) / Данные опросов ВЦИОМ (<https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=115949>) [in Russian]

33. UNICEF. Amoxicillin Dispersible Tablets (DT): Product Profile, Availability and Guidance. Update — May 2018. https://www.unicef.org/supply/index_69800.html
34. Anon J.B. et al. Efficacy/safety of amoxicillin/clavulanate in adults with bacterial rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol — Head and Neck Medicine and Surgery* 2006; 27: 248—254.
35. Walley T., Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences 2004; 216.
36. Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балькина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения препарата Флемоклав® Солютаб® у взрослых пациентов с острым синуситом в условиях рутинной амбулаторной клинической практики в Российской Федерации. Качественная клиническая практика. — 2017. — № 1. — С. 4—10. / Kolbin A.S., Vilyum I.A., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Farmakoekonomicheskiy analiz primeneniya preparata Flemoklav® Solyutab® u vzroslykh patsientov s ostrym sinusitom v usloviyakh rutinnoy ambulatornoy klinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2017; 1: 4—10. [in Russian]
37. Лазарева М.Н., Ростова Н.Б. Регламентация рецептурных прописей на латинском языке: проблемы и пути решения. *Вестник Росздравнадзора*. — 2017. — № 2. — С. 55—61. / Lazareva M.N., Rostova N.B. Reglamentatsiya retsepturnykh propisey na latinskom yazyke: problemy i puti resheniya. *Vestnik Roszdravnadzora* 2017; 2: 55—61. [in Russian]
38. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Лелишенцев А.А. Препараты амоксицилина: как сделать правильный выбор? *Лечащий врач*. — 2015. — № 4. — С. 87—90. / Zyryanov S.K., Belousov YU.B., Kamaev A.V., Lelishentsev A.A. Preparaty amoksitsillina: kak sdelat pravilnyy vybor? *Lechashchiy vrach* 2015; 4: 87—90. [in Russian]
39. Зырянов С.К. Исследование сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима. *Фарматека*. — 2016. — № 10. — С. 67—71. / Zyryanov S.K. Issledovanie sravnitel'noy kinetiki rastvoreniya preparatov tsefiksima. *Farmateka* 2016; 10: 67—71. [in Russian]
40. Костюкевич О.И. Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность. *РМЖ*. — 2009. — № 7. — С. 459. / Kostyukevich O.I. Antibiotikoassotsirovannaya diareya: mify i realnost. *RMZH* 2009; 7: 459. [in Russian]
41. ВОЗ. Центр СМИ. Пневмония. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> / VOZ. TSentr SMI. Pnevmoniya. Informatsionnyy byulleten. Noyabr 2016 g. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> [in Russian]
42. Spyker D.A., Rugloski R.J., Vann R.L. et al. Pharmacokinetics of amoxicillin: dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11 (1): 132—141.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва

Байбулатова Елена Александровна — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва

Роль прокальцитонинового теста в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях

*Б. С. БЕЛОВ, Г. М. ТАРАСОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА

НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

The Role of Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacterial Infections in Rheumatic Diseases

B. S. BELOV, G. M. TARASOVA, N. V. MURAVYOVA

V. A. Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology, Moscow

В современной ревматологии проблема дифференциальной диагностики бактериальной инфекции и активного ревматического процесса по-прежнему сохраняет свою актуальность. При этом весьма важен вопрос поиска биомаркера — «золотого стандарта» диагностики инфекции у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в целях быстрого определения тактики лечения. В настоящем обзоре проанализированы диагностическая значимость и возможность применения прокальцитонинового теста (ПКТ) для диагностики бактериальных инфекций в современной ревматологии. При интерпретации значений ПКТ необходимо учитывать конкретную ревматическую нозологию, а также весь комплекс клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Ключевые слова: прокальцитониновый тест, ревматические заболевания, инфекции, системная красная волчанка, системные васкулиты, ревматоидный артрит, болезнь Стилла взрослых.

The problem of differential diagnosis of a bacterial infection and an active rheumatic process still retains its relevance in modern rheumatology. It is very important to search for a biomarker — the gold standard for diagnosis of infection in patients with rheumatic diseases (RD) in order to quickly determine the treatment tactics. This review analyzes the diagnostic significance and the possibility of using the procalcitonin test (PCT) for the diagnosis of bacterial infections in modern rheumatology. When interpreting PCT values, it is necessary to take into account the specific rheumatic nosology, as well as the full range of clinical, laboratory, and instrumental data.

Keywords: procalcitonin test, rheumatic diseases, infections, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, rheumatoid arthritis, adult-onset Still's disease.

В современных условиях проблема дифференциального диагноза инфекций и ревматических заболеваний (РЗ) по-прежнему остаётся весьма актуальной. Инфекции занимают одно из лидирующих мест в структуре коморбидности и летальности пациентов с РЗ. Проблемы в диагностике обусловлены как схожестью симптомов, связанных с активным процессом при РЗ, так и иммуносупрессивной терапией. Последняя сама по себе является значимым фактором риска присоединения инфекции и «стёртости» её клинических проявлений. При этом процесс поиска очага инфекции нередко затруднен и длителен. Для распознавания инфекционного процесса в рутинной клинической практике часто применяют такие «классические» лабораторные параметры как количество лейкоцитов крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также С-реактивный белок

(СРБ). Однако их дифференциально-диагностическая значимость снижена у пациентов с активным РЗ. Бактериологическое подтверждение инфекции также обладает недостаточной специфичностью и требует длительного времени. При этом весьма важно, что тактика курации пациента будет различной. В частности при обострении РЗ необходимо применение иммуносупрессивной терапии, тогда как при инфекции показано назначение антибактериальных препаратов и, по мере возможности, ослабление иммуносупрессии.

Таким образом, на сегодняшний день актуален вопрос поиска биомаркера, который смог бы стать «золотым стандартом» диагностики инфекции у пациента с РЗ в целях наиболее быстрого определения тактики лечения. При этом искомым показателем должен максимально соответствовать свойствам «идеального» биомаркера, наиболее важными из которых являются специфичность, воспроизводимость и быстрота получения результата, стабильность *in vitro*, а также приемлемая стоимость [1].

© Коллектив авторов, 2019

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

Рекомендации по клинической интерпретации результатов определения уровня ПК в сыворотке крови [2]

Уровень ПК, нг/мл	Интерпретация
≤0,05(0,1)	Здоровые люди. Бактериальная инфекция отсутствует
0,1—0,25	Вероятность бактериальной инфекции очень мала Вероятность системной бактериальной инфекции практически отсутствует
0,25—0,5	Возможна локальная бактериальная инфекция Вероятность системной бактериальной инфекции очень мала
0,5—2,0	Высокая вероятность бактериальной инфекции Возможна системная бактериальная инфекция Рекомендуются повторные определения ПКТ через 6—24 ч
2,0—10,0	Высокая вероятность системной бактериальной инфекции Возможен тяжелый сепсис Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ
>10,0	Высокая вероятность тяжелого сепсиса Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ

Прокальцитонин (ПК) — полипептид с молекулярной массой 12 793 Да, открытый в 1975 г. Он образуется в нейроэндокринных клетках человека (С-клетки щитовидной железы, лёгкие, печень), в нормальных условиях подвергается расщеплению на 3 молекулы, в том числе гормон кальцитонин. Практически весь ПК в щитовидной железе превращается в кальцитонин и полностью выделяется в кровоток. Его содержание у здоровых людей не превышает 0,05—0,1 нг/мл (таблица). Уровень ПК возрастает в крови уже через 2—4 ч от возникновения инфекции, достигает пиковых значений через 6—24 ч и быстро снижается с ее разрешением. При этом прокальцитониновый тест (ПКТ) высокоспецифичен по отношению к бактериальным инфекциям. К достоинству этого теста относится его пригодность для экстренных клинических ситуаций («у постели больного»), при мониторинге состояния пациентов в палатах интенсивной терапии и в качестве прогностического маркера при прогрессировании инфекционного процесса.

В ряде работ показана значимость определения ПК в дифференциальной диагностике септических (СА) и асептических артритов. S. Paosong и соавт. выполнили проспективное перекрестное исследование, включавшее 78 больных с острым артритом. Средний уровень ПК при септических артритах значимо превышал таковой у больных с асептическим артритом ($1,48 \pm 2,3$ нг/мл и $0,44 \pm 0,92$ нг/мл, $p=0,032$). При пороговом значении 0,5 нг/мл чувствительность ПКТ для диагностики СА составила 59,3%, специфичность — 86%. По данным ROC-анализа эффективность определения ПКТ при СА расценена как «хорошая», т. е. площадь под ROC-кривой (area under curve — AUC) составила 0,78. Сочетание ПКТ с другими маркерами (количество лейкоцитов, СРБ) не вело к значимому повышению чувствительности и специфичности [3].

В мета-анализе, включавшем 7 исследований, показано, что для диагностики СА или остеомиелита суммарная чувствительность ПКТ составила — 67%, специфичность — 90%. Рекомен-

дуется трактовать ПКТ в качестве показателя бактериальной инфекции костей и суставов при значениях выше 0,5 нг/мл и исключать инфекцию при значении ПКТ ниже 0,3 нг/мл [4].

Оценка значимости ПКТ при микрокристаллических артритах представляется в определенной степени противоречивой. В работе, выполненной в Южной Корее, уровень ПК при остром подагрическом артрите был значимо ниже, чем у больных с бактериальной инфекцией ($0,096 \pm 0,105$ нг/мл и $4,94 \pm 13,8$ нг/мл, $p=0,001$), различий в показателях СОЭ и СРБ не наблюдали. При пороговой концентрации 0,095 нг/мл чувствительность и специфичность ПКТ была максимальной (81 и 80,6%, соответственно [5]. С другой стороны, в исследовании J. Zhang и соавт. показана низкая чувствительность и специфичность сывороточного ПКТ в диагностике бактериальной инфекции у лихорадящих больных с хроническим подагрическим артритом (22,2 и 61,5% соответственно). AUC-показатели для ПКТ, СОЭ, СРБ, количества лейкоцитов и нейтрофильного сдвига составили 0,526, 0,530, 0,635, 0,577 и 0,712 соответственно. Авторы делают вывод о низкой дифференциально-диагностической значимости ПКТ у этих больных [6].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями ПКТ как маркер бактериальной инфекции обладал более высокой суммарной специфичностью по сравнению с СРБ (0,90 и 0,56, соответственно), но меньшей суммарной чувствительностью (0,75 и 0,77, соответственно). Отмечается высокая позитивная прогностическая значимость ПКТ — 7,28, что позволяет рассматривать данный метод как один из важнейших в комплексной диагностике инфекционных осложнений. Однако низкая отрицательная прогностическая значимость — 0,28 не позволяет расценивать ПКТ в качестве единственного метода для исключения инфекции у этих больных [7].

Значимость ПКТ при РЗ также изучалась российскими исследователями. По данным С.В. Лапина и др., при пороговом значении ПКТ более

0,5 нг /мл чувствительность и специфичность теста для диагностики бактериальной инфекции составили 58 и 94%, соответственно. При этом СРБ и СОЭ обладали меньшей диагностической ценностью [8]. В ходе ретроспективного исследования, выполненного в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, показано, что у пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПК в 77% случаев превышал 2,0 нг/мл, в 46,2% случаев — 10,0 нг/мл. Медиана (Ме) ПК в группе с генерализованной инфекцией составила 3,6 нг/мл. В случае локальной инфекции тяжёлого течения Ме ПК превышала пороговые значения и составила 0,49 нг/мл, при локальной инфекции лёгкого течения показатели ПКТ достоверно не отличались от показателей группы без инфекции (Ме=0,13 и 0,09 нг/мл, соответственно, $p>0,05$). По данным ROC-анализа, эффективность определения ПКТ при выявлении системной инфекции была «отличной» (0,95), локальной — «хорошей» (0,7), при дифференциации системной инфекции от локальной — «очень хорошей» (0,87) [9].

Ниже представлены особенности ПКТ при отдельных РЗ.

Системная красная волчанка

Согласно данным большинства авторов, уровень ПКТ не коррелирует с активностью СКВ, и повышается только в присутствии бактериальной инфекции пропорционально ее системности. Вопрос о пороговом значении этого показателя при диагностике инфекционного процесса у пациентов с СКВ с учетом оптимального сочетания специфичности и чувствительности остается открытым. Большинство исследователей за пороговое значение принимается концентрация ПКТ 0,5 нг/мл. В то же время W-L. Но и соавторы определяют её равной 0,74 нг/мл с чувствительностью и специфичностью 89,5 и 100% соответственно [10]. Вероятно, такой диапазон значений связан с различиями групп исследуемых пациентов: в тех работах, где пороговое значение ПКТ было выше, чаще присутствовали пациенты с сепсисом и тяжёлыми бактериальными инфекциями, тогда как, например, в исследовании К.М. Badier и соавт. [11] в основном были пациенты с локальными инфекциями. В метаанализе С. Liu и соавт. значимое повышение ПКТ при СКВ в сочетании с инфекцией наблюдали только среди больных-выходцев из стран Азии [12]. В проспективном исследовании египетских авторов у больных СКВ в сочетании с инфекционным процессом отмечено значимое повышение уровней СРБ ($p<0,01$), в то время как показатели ПКТ не отличались от таковых среди пациентов без инфекции [13]. По мнению F. Ospina и соавт., применение только одного биомаркера недостаточно для подтверждения или исключения инфекции у больных СКВ [14].

Васкулиты

Повышение уровня ПК при АНЦА-ассоциированных васкулитах, протекавших с высокой степенью активности в отсутствие бактериальной инфекции, отмечено в нескольких работах. Так, польскими учёными показано, что в 9 из 10 случаев активного гранулематоза с полиангиитом (ГПА) при отсутствии инфекции уровень ПК составлял в среднем 1,2—3,6 нг/мл [15]. Данные о возможности повышения ПК при ГПА в отсутствие бактериальной инфекции также получены F. Moosing и соавт. В трёх случаях из 26 наблюдалось повышение ПК (0,8—3,3 нг/мл) в отсутствие бактериальной инфекции [16]. О.К. Eberhard и соавт. отметили повышение ПК до 0,5—0,7 нг/мл в отсутствие инфекции у 3 из 35 пациентов с ГПА. При этом корреляции активности ГПА и уровня ПК не наблюдали [17]. С другой стороны, в исследовании V. Schwenger и соавт. [18] было включено 17 пациентов с активным ГПА и 39 — с неактивным процессом; в обеих группах медиана уровня ПК составляла 0,19 нг/мл. Авторы рекомендуют использовать пороговое значение 1 нг/мл для верификации бактериальных инфекций при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Подобные закономерности получены для микроскопического полиангиита (МПА) — 0,27 и 0,21 нг/мл у пациентов с активной и неактивной формой заболевания соответственно. В присутствии бактериальной инфекции уровень ПК значимо возрастал (1,36 нг/мл, $p<0,01$). В работе I. Delevaux и соавт [19], включавшей 13 пациентов с гигантоклеточным артериитом (ГКА) без инфекции, медиана ПК составляла 0,1 нг/мл, СРБ — 84 мг/л. Для диагностики бактериальных инфекций у этих пациентов авторы предлагают использовать пограничное значение ПК, равное 0,5 нг/мл. В 2014 году итальянские учёные показали, что уровень ПК не повышался у пациентов с активным артериитом Такаясу, в то время как значения СОЭ и СРБ возрастали. Иммуносупрессивная терапия также не оказывала влияния на уровень ПК. Однако в исследовании не было пациентов с артериитом Такаясу и параллельным септическим процессом, таким образом, оценить чувствительность ПКТ для таких ситуаций не представляется возможным [20]. У семи больных с синдромом Гудпасчера медиана СРБ равнялась 14,7 нг/мл, а ПК — 34,1 нг/мл, при этом уровень ПК был значимо повышен у пациентов с жизнеугрожающими состояниями и нуждающихся в гемодиализе. Терапия основного заболевания способствовала снижению уровня ПК [21].

Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит

В ряде небольших исследований было показано, что у пациентов с РА при обострении забо-

левания уровень ПК не возрастал. У 18 пациентов с обострением РА без сопутствующего инфекционного процесса содержание ПК было ниже 0,1 нг/мл [22]. Аналогичные данные получены в исследовании [18], где сравнивались группы пациентов с различной активностью РА. Таким образом, наиболее приемлемым является применение к пациентам с РА общепризнанных популяционных норм ПК. Вместе с тем продолжается поиск «золотого стандарта» диагностики бактериальной инфекции у этих пациентов. В частности, К. Tsuimoto и соавт. оценивали значимость ПКТ и пресепсина-ПСП (белка, являющегося N-концевым фрагментом рецептора лимфоцитов CD14, концентрация которого повышается в крови при бактериальных и грибковых инфекциях) в качестве маркеров инфекции в 4 группах испытуемых: 1) РА с бактериальной инфекцией ($n=26$); 2) РА без инфекции с уровнем СРБ $>0,3$ мг/дл ($n=45$); 3) РА без инфекции с уровнем СРБ $<0,3$ мг/дл ($n=55$); 4) 25 здоровых лиц — контроль. Оба показателя были максимальными в 1-й группе и значимо превышали таковые во 2-й и 3-й группах ($p<0,0001$). У этих же больных выявлена значимая корреляция концентрации ПСП и показателей шкалы SOFA ($p=0,033$). Между больными 2-й и 3-й групп значимых различий по изучаемым параметрам не получено. Чувствительность ПСП как маркера бактериальной инфекции при пограничной концентрации 221,5 пг/мл составила 92,31%, специфичность 77,78%, позитивная прогностическая значимость — 0,706, негативная прогностическая значимость — 0,946. Для ПКТ при пограничной концентрации 0,5 нг/мл упомянутые показатели составили 97,67%, 53,85%, 0,933 и 0,786 соответственно [23].

В исследовании турецких ученых, включавшем 61 пациента с анкилозирующим спондилитом, уровень ПК не превышал 0,05 нг/мл независимо от активности заболевания [24].

Болезнь Стилла взрослых

Учитывая схожесть клинической картины болезни Стилла взрослых (БСВ) и септического процесса, весьма актуальным представляется вопрос дифференциальной диагностики этих состояний, с помощью тех или иных специфических биомаркеров, одним из которых, возможно, является ПКТ. Несмотря на важную роль ПКТ в диагностике инфекции при других РЗ, при БСВ его диагностическая ценность невелика. Так, С. А. Scire и соавт. показали, что уровень ПК у 80% пациентов с БСВ был выше пороговых показателей даже в отсутствие инфекции (среднее значение составляло 19,7 нг/мл) [25]. В литературе встречаются отдельные описания повышения ПК у пациентов с БСВ в отсутствие инфекции. Тем не менее, D. Y. Chen и

соавт. [26] сделали вывод о том, что среди всех исследованных параметров определение уровня ПК является единственным, имеющим диагностическую ценность в поиске инфекции у пациентов с БСВ, но его пороговое значение выше, чем для других РЗ (1,4 нг/мл). При таком пороговом значении чувствительность, и специфичность ПКТ составляли 100%. Учитывая крайне ограниченное количество данных, какие-либо однозначные выводы в отношении пациентов с БСВ на сегодняшний день преждевременны.

ПКТ в ревматологии: влияние терапии

Определенный интерес представляет изучение влияния на уровень ПК не только самого аутоиммунного заболевания и его активности, но и проводимой иммуносупрессивной терапии. Так, прием глюкокортикоидов (ГК) существенно не влиял на уровень ПК. В то же время имеются данные, что при длительном использовании высоких доз ГК уровень ПК имеет тенденцию к снижению [27, 28—32]. Иммуносупрессоры и некоторые биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли- α , ингибиторы интерлейкина-6, ритуксимаб) также не оказывали влияния на уровень ПК крови. [29, 33—34]. В целом вопрос влияния терапии на уровень ПК у пациентов с РЗ изучен крайне недостаточно.

Различия, а порой противоречия в вышеприведенных данных могут быть обусловлены рядом причин. Во-первых, имели место различия в контрольных группах, включавших как здоровых лиц, так и больных РЗ. Во-вторых, в ряде исследований оценивали ПКТ у больных РЗ в целом без дифференцировки по нозологиям. В то же время, как показано выше, при некоторых РЗ уровень ПК может быть повышен независимо от наличия бактериальной инфекции. К тому же одни исследования проводились в условиях отделений интенсивной терапии, в другие включали только пациентов с локальными инфекциями, не угрожающими жизни. В-третьих, несомненно, определенную роль играет различное материально-техническое обеспечение, что может привести к различиям в пороговых значениях ПКТ. В-четвертых, проблемы с верификацией бактериальной инфекции. В одних исследованиях критерием включения было бактериологически подтвержденное заболевание, в других диагноз ставили только на основании клинико-инструментальных данных.

Таким образом, определение ПК, несомненно, способствует дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционного процесса. При интерпретации значений ПКТ следует учитывать конкретную ревматическую нозологию, а также весь комплекс клинических, лабораторных и инструментальных данных. Наконец, опреде-

лённо перспективным представляется изучение мультимаркерного подхода, который позволит усилить положительные и снизить отрицатель-

ные характеристики отдельных параметров и тем самым увеличить их ценность в диагностике инфекций при РЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. Пособие для врачей. М.: 2008. — 74 с. / *Beloborodova N.V., Popov D.A. Test na prokaltsitonin: algoritmy primeneniya i novye vozmozhnosti. Posobie dlya vrachey. M.: 2008; 74. [in Russian]*
2. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta 2002; 323 (1–2): 17–29.
3. Paosong S., Narongroeknawin P., Pakchotanon R. et al. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. Int J Rheum Dis 2015; 18 (3): 352–359.
4. Shen C.J., Wu M.S., Lin K.H. et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013; 32 (6): 807–814.
5. Choi S.T., Song J.S. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection. Yonsei Med J 2016; 57 (5): 1139–1144.
6. Zhang J., Zhao C., Wu T. et al. Procalcitonin may not be a differential diagnostic marker for bacterial infection in febrile patients with chronic gouty arthritis. J Int Med Res 2018; 46 (10): 4197–4206.
7. Wu J.Y., Lee S.H., Shen C.J. et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and metaanalysis. Arthritis Rheum 2012; 64 (9): 3034–3042.
8. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Лазарева Н.М. и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 1. — С. 28–33. / *Lapin S.V., Maslyanskiy A.L., Lazareva N.M. i dr. Znachenie kolichestvennogo opredeleniya prokaltsitonina dlya diagnostiki septicheskikh oslozhneniy u bolnykh s autoimmunnymi revmaticheskimi zabolevaniyami Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2013; 1: 28–33. [in Russian]*
9. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Дилбарян А.Г. и др. Значение определения сыровоточного прокальцитонина в дифференциальной диагностике инфекций и ревматических заболеваний. Медицинский совет. — 2018/ — № 18. — С. 86–91. / *Tarasova G.M., Belov B.S., Dilbaryan A.G. i dr. Znachenie opredeleniya syvorotochnogo prokaltsitonina v differentsialnoy diagnostike infektsiy i revmaticheskikh zabolevaniy. Meditsinskiy sovet 2018; 18: 86–91. [in Russian]*
10. Ho W.-L., Lan J.-L., Chen D.-Y. et al. Procalcitonin may be a potential biomarker for distinguishing bacterial infection from disease activity in febrile patients with systemic lupus erythematosus. Methods 2009; 16: 17.
11. Bador K.M., Intan S., Hussin S. et al. Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection in active systemic lupus erythematosus. Lupus 2012; 21: 1172–1177.
12. Liu L.-N., Wang P., Guan S.-Y. et al. Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Rheumatol Int 2017; 37 (12): 1991–1998.
13. El-Serougy E., Zayed H.S., Ibrahim N.M., Maged L.A. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues. Lupus. 2018 Jan 1; 961203318777101. doi: 10.1177/0961203318777101
14. Ospina F.E., Echeverri A., Zambrano D. et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2017; 56: Suppl 1: i46–i54.
15. Zycinska K., Wardyn K.A., Zielonka T.M. et al. Procalcitonin as an indicator of systemic response to infection in active pulmonary Wegener's granulomatosis. J Physiol Pharmacol 2008; 59: Suppl 6: 839–844.
16. Moosig F., Csernok E., Reinhold-Keller E. et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's Granulomatosis. J Rheumatol 1998; 25: 1531–1533.
17. Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. Arthritis Rheum 1997; 40: 1250–1256.
18. Schwenger V., Sis J., Breitbart A. et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. Infection 1998; 26: 274–276.
19. Deleuvaux I., Andre M., Colombier M. et al. Can PCT measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? Ann Rheum Dis 2003; 62: 337–340.
20. Tombetti E., Di Chio M.C., Sartorelli S. et al. Procalcitonin in takayasu arteritis J Rheumatol 2014; 41 (7): 1564–1566.
21. Morath C., Sis J., Haensch G.M. et al. Procalcitonin as marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2701–2704.
22. Sato H., Tanabe N., Murasawa A. et al. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2012; 39: 1517–1523.
23. Tsujimoto K., Hata A., Fujita M. et al. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2018; 21 (7): 1406–1413.
24. Ozmen M., Oktay E., Tarhan E.F. et al. Serum procalcitonin levels in patients with ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis 2016 May; 19 (5): 500–505.
25. Scire C.A., Cavagna L., Perotti C. et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 1238.
26. Chen D.Y., Chen Y.M., Ho W.L. et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2009; 68 (6): 1074–1075.
27. Sato H., Tanabe N., Murasawa A. et al. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2012; 39 (8): 1517–1523.
28. Buhaescu I., Yood R.A., Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases—where are we now? Semin Arthritis Rheum 2010; 40 (2): 176–183.
29. Tamaki K., Kogata Y., Sugiyama D. et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol 2008; 35 (1): 114–119.
30. Perren A., Cerutti B., Lepori M. et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. Infection 2008; 36 (2): 163–166.
31. de Kruijff M.D., Lemaire L.C., Giebelen I.A. et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. Intensive Care Med 2008; 34 (3): 518–522.
32. Rinaldi S., Adembris C., Grechi S., De Gaudio A.R. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. Crit Care Med 2006; 34 (9): 2334–2339.
33. Lin C.-H., Hsieh S.-C., Keng L.-T. et al. Prospective Evaluation of Procalcitonin, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and C-Reactive Protein in Febrile Patients with Autoimmune Diseases. PLoS ONE 2016; 11 (4): e0153938.
34. Sitter J. T., Schmidt M., Schneider S., Schiff H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. J Nephrol 2002; 15: 297–301.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

ций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва
Наталья Валерьевна Муравьева — к. м. н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

Противовирусный препарат

МНН Риамиловир

ТРИАЗАВИРИН®

*Грипп теперь
не страшен с ним!*



ТРИАЗАВИРИН - оригинальный препарат группы азолазинов. Препарат этиотропного действия с широким спектром противовирусной активности.

ТРИАЗАВИРИН рекомендован Министерством здравоохранения РФ в качестве препарата с прямым противовирусным действием при лечении гриппа в амбулаторных и стационарных условиях*.

* Клинические рекомендации Минздрава РФ Грипп у взрослых, 2017 год

(343) 270-75-71, 270-75-00
www.triazavirin.ru
Info@triazavirin.ru

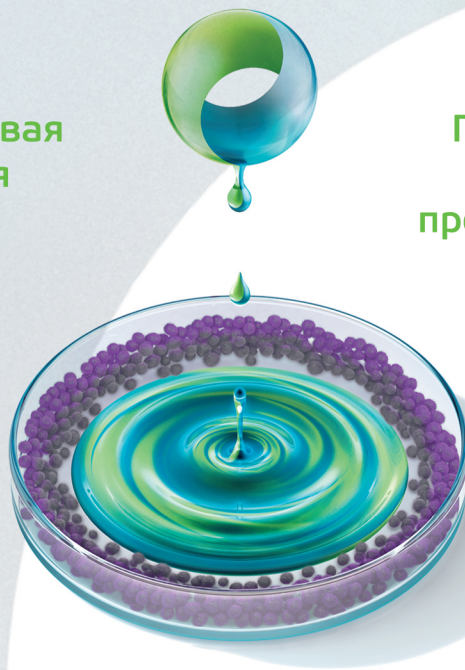


ЗАВОД МЕДСИНТЕЗ

Для Вашего пациента с тяжелой инфекцией*

Высокая антипневмококковая
и антистафилококковая
активность^{1,2}

Первый β-лактам
с активностью
против MSSA и MRSA³



**ЗИНФОРО[®] – баланс скорости
эффекта^{4,5} и безопасности⁶**

*С внебольничной пневмонией или осложненной инфекцией кожи и мягких тканей.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро[®] 7

МНН: цефтаролина фосамил

Фармакологические свойства: после внутривенного введения быстро превращается в активный цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях *in vitro* показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием синтеза клеточной стенки за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

Показания к применению:

Препарат Зинфоро[®] показан для лечения у взрослых, подростков и детей (не младше 2 мес) следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к цефтаролину фосамилю или L-аргинину.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).
- Детский возраст до 2 мес.

С осторожностью: судорожный синдром в анамнезе.

Способ применения и дозы:

Вводится внутривенно в виде инфузии в течение 5-60 мин или 120 минут. Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, ответа пациента на терапию.

Режим дозирования у взрослых пациентов и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела ≥33 кг:

	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	600 мг	Каждые 12 часов	5-60 минут	5-14 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>S. aureus</i> с МПК, равной 2 мг/л – 4 мг/л	600 мг	Каждые 8 часов	120 минут	5-14 дней
Внебольничная пневмония	600 мг	Каждые 12 часов	5-60 минут	5-7 дней

Только для лечения взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, точно или предположительно вызванными *S. aureus* с МПК цефтаролина от 2 мг/л до 4 мг/л.

Режим дозирования у детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела <33 кг:

	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии
От 12 до 18 лет, масса тела <33 кг	12 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут
От 2 до 12 лет	12 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут
От 2 месяцев до 2 лет	8 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут

¹ Разовая доза, вводимая каждые 8 часов, не должна превышать 400 мг.

Применение у особых групп пациентов:

Коррекция дозы: не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов (≥65 лет) с КК<50 мл/мин.

Почечная недостаточность:

При клиренсе креатинина ≤50 мл/мин требуется коррекция дозы согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, флебит, брадикардия, повышение активности трансаминаз, гипергликемия, гипокалиемия, лихорадка, реакция в месте инфузии.

Передозировка: Данные о передозировке ограничены. Вероятность передозировки выше у пациентов с нарушением функции почек. Лечение: симптоматическое. Цефтаролин частично выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: в исследованиях *in vitro* цефтаролин не ингибировал и не индуцировал основные изоферменты цитохрома P450, в связи с чем вероятность взаимодействия цефтаролина с препаратами, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450, низка. Тесты *in vitro* не выявили антагонизма при совместном применении цефтаролина и других часто используемых антибактериальных препаратов.

Особые указания: У пациентов с гиперчувствительностью к цефалоспорином, пенициллинам или другим бета-лактамам антибиотикам в анамнезе, может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамил. Следует принимать во внимание возможность развития колита при возникновении диареи на фоне применения цефтаролина фосамила.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 600 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛП-001912 от 20.11.2012

Ссылки: 1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org>. 2. Козлов П.С. и соавт. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в РФ. КМАХ. 2015, Том 17, № 3, 217-226. 3. Козлов П.С. и соавт. Цефтаролин-sui generis. КМАХ, 2013, Том 15, № 2, 124-130. 4. Friedland HD, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil vs vancomycin plus aztreonam in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2231-2236. 5. Eckburg PB, et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftiofur for community-acquired bacterial pneumonia. Infect Dis Clin Pract. 2012;20:254-260. 6. Maggiore C, et al. Ceftaroline fosamil for treating skin and skin structure infections or community-acquired pneumonia in patients with renal insufficiency. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8:141-153. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зинфоро[®] ЛП-001912.