

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 57



3-4'2012

Научно-практический журнал

**Создан для монотерапии полимикробных
и резистентных инфекций**

Грамположительные
Грамотрицательные
Атипичные
Анаэробы
Резистентные грамположительные
Резистентные грамотрицательные

Спектр активности Тигацила:¹⁻³

- БЛРС-продуценты*
- MRSA**
- VRE***
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Краткая информация по применению препарата ТИГАЦИЛ

МНН: тигециклин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Антибиотик тигециклин принадлежит к классу глицициклинов, структурно сходному с тетрациклинами. Ингибирует трансляцию белка у бактерий за счёт связывания с 30S-субъединицей рибосомы и блокирования проникновения молекул аминоацил-тРНК на А-сайт рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи. Считается, что тигециклин обладает бактериостатическими свойствами.

Бактерицидное действие тигециклина отмечено в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*.

Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение. Кроме того, активность тигециклина не подавляется ни действием бета-лактамаз (включая бета-лактамазы расширенного спектра), ни модификацией чувствительных к антибиотику участков бактериальной оболочки, ни путём активного выведения антибиотика из бактериальной клетки или модификацией мишени воздействия (например, гиразы/топоизомеразы). Таким образом, тигециклин обладает широким спектром антибактериальной активности. Однако у тигециклина отсутствует защита против механизма резистентности микроорганизмов в виде активного выведения из клетки, кодируемого хромосомами *Proteae* и *Pseudomonas aeruginosa* (система оттока MexXY-OprM). Между тигециклином и большинством классов антибиотиков не существует перекрёстной устойчивости.

Фармакокинетика

Менее 20% тигециклина подвергается метаболизму. Он не является ни конкурентным ингибитором, ни необратимым ингибитором цитохрома P450. Отмечено, что 59% назначенной дозы выводится через кишечник (при этом большая часть неизменённого тигециклина поступает в жёлчь), а 33% выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, за исключением инфекций при синдроме диабетической стопы.
- Осложнённые интраабдоминальные инфекции.
- Внебольничная пневмония.

*БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра, **MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк, ***VRE – ванкомицин-резистентный энтерококк

Ссылки

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тигацил, одобренная Росздравнадзором 13.10.2009 г. 2. И.В.Андреева и другие. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная терапия 2010 том 12, №2. 3. G.L. French A Review of Tigecycline. Journal of Chemotherapy. Vol. 20 – Suppl. n 1 (3-11) – 2008.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или к антибиотикам класса тетрациклинов. Дети до 18 лет.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно, капельно в течение 30-60 минут. Начальная доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов. Продолжительность лечения определяется тяжестью и локализацией инфекции и клинической реакцией больного на лечение.

Коррекция дозы не требуется больным с почечной недостаточностью, пожилым пациентам, а также больным с лёгким и среднетяжёлым нарушениями функции печени.

Больным с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс C по классификации Чайлд-Пью) после введения начальной дозы Тигацила 100 мг в последующем препарат назначают по 25 мг каждые 12 часов, при этом необходимо соблюдать осторожность и контролировать реакцию больных на лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Имеются сообщения о развитии острого панкреатита на фоне приёма Тигацила, в некоторых случаях с летальным исходом. Необходимо проявлять осторожность при применении Тигацила у пациентов с подозрением на острый панкреатит (клинические симптомы или соответствующие изменения лабораторных показателей). В клинических исследованиях было отмечено увеличение общей смертности по сравнению с препаратами сравнения. Причины увеличения смертности не ясны. Это рекомендуется учитывать при выборе антибиотикотерапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тошнота, рвота, которые обычно возникали в начале лечения (в первый или второй день лечения) и в большинстве случаев были лёгкими или среднетяжёлыми, диарея, боли в животе; повышение печёночных ферментов; головокружение; зуд, сыпь и др.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Тигециклин не подвергается метаболизму посредством изоферментов системы цитохрома P450. Поэтому ожидается, что активные вещества, подавляющие или индуцирующие активность изоферментов системы цитохрома P450, не будут изменять клиренс Тигацила. В свою очередь Тигацил вряд ли окажет влияние на метаболизм лекарственных препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами системы цитохрома P450.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317 Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

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

«Antibiotics and Chemotherapy»
Published 12 times a year
Founded in 1956

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

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

Подписка по каталогу Роспечать:

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

*Подписка через объединенный 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 2012

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

Том 57

3—4'2012

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
MONTHLY JOURNAL

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

Зам. главного редактора — к. м. н. Буданов С. В.
Отв. секретарь — к. м. н. Гучев И. А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Член-корр РАМН, проф., д. м. н. Белоусов Ю. Б.
Проф., д. м. н. Белобородов В. А.
Проф. Говорун В. М.
Проф. Гомберг М. А.
Д. б. н. Даниленко В. Н.
Проф. Клишко Н. Н.
Акад. РАМН, проф., д. м. н. Лобзин Ю. В.
Проф., д. м. н. Никитин А. В.
Проф., д. х. н. Преображенская М. Н.
Проф. Руднов В. А.
Проф. Тишков В. Н.
Проф., д. б. н. Фирсов А. А.
Проф., д. м. н. Яковлев С. В.
Проф. Яроцкий С. В.

Научные редакторы

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**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

Лобанов Н. Н., Хучуа Н. С.,
Обидченко Ю. А., Абрамович Р. А.
Исследование структурных особенностей исходных
субстанций ибупрофена и влияния микронизации

В помощь практикующему врачу

Кветная А. С., Бехтерева М. К.,
Железова Л. И., Калиногорская О. С.
Применение циклоферона в комплексной терапии
сальмонелллезной и иерсиниозной инфекции у детей
Богомолова Н. С., Паршин В. Д., Вишневецкая Г. А.,
Большаков Л. В., Кузнецова С. М.
Роль микробиологического мониторинга в лечении
больных с трахеопищеводными свищами ятрогенного
происхождения
Шарапова Л. Е., Шульдяков А. А., Ляпина Е. П.
Иммунотропные средства в терапии хронических
дистрофических заболеваний вульвы
Хрянин А. А., Решетников О. В.,
Сафронов И. Д., Трунов А. Н., Куликова Н. Б.
Эффективность азитромицина и его влияние на состояние
цитокиновой системы при урогенитальных инфекциях
Митрохин С. Д., Соколов А. А.
Перспективы применения тигециклина в лечении
инфекций области хирургического вмешательства
у онкологических больных
Митрохин С. Д., Феданков И. Н.,
Хотеев А. Ж., Соколов А. А.
Адекватная эмпирическая терапия нозокомиальных
грибковых инфекций у онкологических больных,
находящихся в отделении реанимации
и интенсивной терапии
Петрова Н. В., Шевченко В. П.,
Павлов В. В., Прохоренко В. М., Гольник В. Н.
Критерии выбора антибактериальных препаратов
для профилактики и лечения имплант-ассоциированных
инфекций протезированных суставов

Original Papers

3 Lobanov N. N., Khuchua N. S.,
Obidchenko Yu. A., Abramovich R. A.
Investigation of Structural Characteristics
of Initial Substances of Ibuprofen and Micronization Impact

Guidelines for Practitioners

9 Kvetnaya A. S., Behtereva M. K.,
Zhelezova L. I., Kalinogorskaya O. S.
Cycloferon Use in Complex Therapy of Children
with Salmonellosis and Yersiniosis Infection
18 Bogomolova N. S., Parshin V. D., Vishnevskaya G. A.,
Bolshakov L. N., Kuznetsova S. M.
Microbiological Monitoring in Therapy of Patients
with Iatrogenic Esophageotracheal Fistula
25 Sharapova L. E., Shuldyakov A. A., Lyapina E. P.
Immunotropic Agents in Therapy
of Chronic Degenerative Diseases of the Vulva
29 Khryanin A. A., Reshetnikov O. V.,
Safronov I. D., Trunov A. N., Kulikova N. B.
Efficacy of Azithromycin and its Impact
in Cytokine System in Urogenital Infections
33 Mitrokhin S. D., Sokolov A. A.
Perspectives of Tigecycline Treatment
of Surgical Site Infections in Oncologic Patients
40 Mitrokhin S. D., Fedankov I. N.,
Khoteev A. Zh., Sokolov A. A.
Adequate Empiric Therapy of Nosocomial
Fungal Infections in Oncological Patients
in the Intensive Care Units
45 Petrov N. V., Shevchenko V. P.,
Pavlov V. V., Prokhorenko V. M., Golnik V. N.
Criteria of Antibacterials Choice for
Prophylaxis and Therapy of Implant-Associated
Infections in Joints Prosthetic

По страницам журналов 50 Abstracts

* 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.

Исследование структурных особенностей исходных субстанций ибупрофена и влияния микронизации

Н. Н. ЛОБАНОВ, Н. С. ХУЧУА, Ю. А. ОБИДЧЕНКО, Р. А. АБРАМОВИЧ

Центр коллективного пользования (научно-образовательного центра) Российского университета дружбы народов, Москва

Investigation of Structural Characteristics of Initial Substances of Ibuprofen and Micronization Impact

N. N. LOBANOV, N. S. KNUCHUA, YU. A. OBIDENKO, R. A. ABRAMOVICH

Russian University of People Friendship, Moscow

Сравнивали структурные особенности субстанций ибупрофена разных производителей и влияние на них микронизации. Проведённые исследования показывают, что для сертификации лекарственных препаратов (кристаллических) необходимо использовать рентгенодифракционные методы, так как только они дают информацию о кристаллическом строении препарата, состоянии молекул в препарате, полиморфных формах.

Ключевые слова: ибупрофен, субстанции, микронизация.

Structural characteristics of ibuprofen substances manufactured by different firms and the impact of micronization on them were compared. The study showed that the use of X-ray diffraction methods was necessary for certification of medicinal (crystalline) since only such methods provided information on the substance crystal structure, the molecular state and polymorphous forms.

Key words: ibuprofen, substances, micronization.

Введение

В настоящее время ибупрофен широко используется как лекарственное средство — нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты, обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием. Ибупрофен, молекулярная формула $C_{13}H_{18}O_2$, (RS) — 2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота) представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров.

Энантиомеры идентичны при обычных химических реакциях, но различия появляются, когда они присутствуют в другой хиральной молекуле или объекте. Разные энантиомеры хиральных веществ часто имеют различные запах, вкус и медицинское воздействие. Если лекарство — рацемат, то один из энантиомеров может быть терапевтически неактивным или даже вызвать совершенно нежелательный эффект. Множество хиральных лекарств требуют высокой энантиомерической чистоты в связи с побочными эффектами другого энантиомера.

Однако синтезировать чистые изомеры не всегда необходимо. Для широко применяющего-

ся анальгетика ибупрофена под действием ферментов происходит (после абсорбции ~ 60%) медленная изомеризация терапевтически неактивной R(-)-формы в активный S(+)-изомер, поэтому в данном случае может использоваться значительно более дешёвый рацемат.

Существенного снижения побочного действия лекарственного препарата и достижения максимальной его биодоступности в плазме крови (или в ткани) возможно достичь при использовании микронизированной субстанции. Микронизация ибупрофена в несколько раз повышает скорость его растворения в воде (и, соответственно, поступления в системный кровоток). При этом важно отметить, что существующие в настоящее время методы и технологии микронизации обладают рядом существенных недостатков. Дробление, механическое измельчение и высушивание в потоке предполагают использование органических растворителей, высоких температур и/или механических пертурбаций, часто приводящих к снижению биоактивности фармсубстанций и наличию в них следовых количеств токсичных примесей. Аналогичные проблемы характерны также и для основных методов инкапсулирования активных ингредиентов в полимерные матрицы (фазовое сепарирование, высушивание в потоке или технология двойных эмульсий).

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: nnlobanov@mail.ru

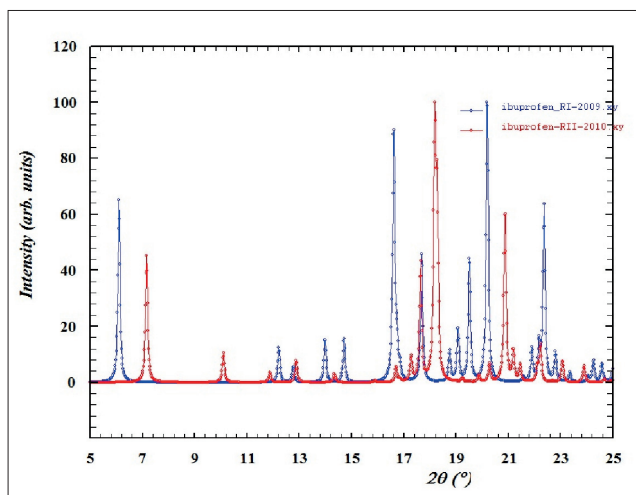


Рис. 1. Фрагмент рассчитанных рентгенодифракционных спектров для $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучения поликристаллического Racemic-ибупрофена фазы I и фазы II.

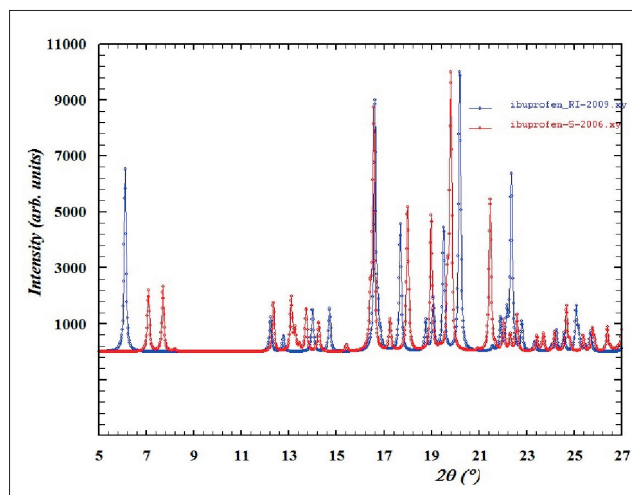


Рис. 2. Фрагмент рассчитанных рентгенодифракционных спектров для $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучения поликристаллического Racemic-ибупрофена (фаза I) и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена.

В настоящее время в производстве коммерческих фармацевтических препаратов ибупрофена используются субстанции ибупрофена различных производителей. Представляет интерес сравнить структурные особенности субстанций ибупрофена производства например китайской компании и концерна BASF и влияние на них микронизации.

Материал и методы

Микронизацию субстанции ибупрофена проводили на распылительной сушилке BÜCHI B-290 (Mini Spray Dryer B-290, Швейцария), предназначенной для сушки водных растворов или суспензий с получением порошкообразного продукта за одну операцию. Растворитель субстанции — этиловый спирт. Расход сушильного агента (воздух) 90%. Температура сушильного агента (воздух) 80°C. Расход сжатого воздуха по ротаметру 50. Подача жидкости насосом 5%

Рентгенофазовый анализ образцов проводился на автоматическом рентгеновском дифрактометре Rigaku «Ultima IV» (Япония) в режиме пошагового сканирования. Интервал углов 2θ от 2° до 60°, шаг сканирования $\Delta 2\theta = 0,02^\circ$, время экспозиции в точке — 5 — 10 с. Использовалось CuK_{α} -излучение, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, которое в последующем при обработке спектров раскладывалось на $\text{K}_{\alpha 1}$ - и $\text{K}_{\alpha 2}$ -составляющие. С целью проверки стабильности соединений, а также подтверждения выявленных особенностей дифракционных спектров измерения образцов проводились повторно не менее трёх раз, каждый раз с полным циклом всех выполняемых работ.

Результаты и обсуждение

1.1. Полиморфные модификации ибупрофена и расчёт их теоретических эталонных рентгенодифракционных спектров. По структурным данным для Racemic-ибупрофена [1], Racemic-ибупрофена фазы II [2] и (S)-(+)-ибупрофена [6] были рассчитаны теоретические рентгеновские дифракционные спектры для поликристаллического вещества для излучения $\text{CuK}_{\alpha 1} = 1,5406 \text{ \AA}$ и излучения CuK_{α} , состоящего из $\text{CuK}_{\alpha 1} = 1,5406 \text{ \AA}$ и

$\text{CuK}_{\alpha 2} = 1,54439 \text{ \AA}$, а также с учётом технических характеристик дифрактометра, которые в дальнейшем использовались для идентификации полиморфных форм ибупрофена в исследованных образцах.

На рис. 1, 2 сопоставлены фрагменты рассчитанных рентгенодифракционных спектров для $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучения поликристаллического Racemic-ибупрофена фазы I и фазы II (рис. 1) и поликристаллического Racemic-ибупрофена (фаза I) и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена (рис. 2). Как видно из рисунков, наблюдаются достаточно значимые отличия. Существенное отличие в значениях параметров элементарных ячеек, несмотря на то что пространственные группы фазы I и фазы II Racemic-ибупрофена одинаковы, привели к появлению пиков, характерных только для одной из фаз Racemic-ибупрофена. Уже самый первый пик для фазы II смещен более чем на 1° ($6,10^\circ$ и $7,16^\circ$ — для фазы I и II соответственно). Максимальные пики для фазы II, например, пики в области $7,16^\circ$ (отражение 100), $18,18^\circ$ (отражение 012, максимальный пик), $18,25^\circ$ (отражение 202), $20,87^\circ$ (отражение 210), $9,54^\circ$ (отражение 101) характерны только для фазы II). Пики в области $6,10^\circ$ (отражение 100), $12,22^\circ$ (отражение 200), $14,00^\circ$ и $14,70^\circ$ — отражения 011 и -111 характерны только для фазы I. Максимальный пик, отражение 012, расположен в области $20,18^\circ$ (рис. 1).

Разные пространственные группы Racemic-ибупрофена (фаза I) и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена (отсутствие плоскости скользящего отражения и центра инверсии в пространственной группе энантиомера (S)-(+)-ибупрофена), а также существенные отличия в параметрах ячейки привели к появлению пиков, характерных также только для одной из форм ибупрофена. Самые

первые пики для разных форм ибупрофена смещены более чем на 1° : $6,10^\circ$ (отражение 100) для *Racemic*-ибупрофена (фаза I) и $7,08^\circ$ (отражение 001) — для энантиомера (S)-(+)-ибупрофена. В ближней области наблюдаются пики, характерные только для одной из форм ибупрофена. Так, например, пики в области 2θ $6,10^\circ$ (отражение 100), $12,22^\circ$ (отражение 200), $14,00^\circ$ и $14,70^\circ$ — отражения 011 и -111 характерны только для *Racemic*-ибупрофена (фаза I), а пики $7,08^\circ$ (отражение 001), $7,70^\circ$ (отражение 100), $13,1^\circ$ (отражение 011), $13,26^\circ$ (отражение 102) — только для (S)-(+)-ибупрофена. Максимальную интенсивность в этих формах имеют отражения в области $\sim 20^\circ 2\theta$ ($20,18^\circ$ (отражение 012) и $19,81^\circ$ (отражение 212) — для *Racemic*-ибупрофена (фаза I) и (S)-(+)-ибупрофена соответственно.

Таким образом, в настоящее время известно несколько кристаллических форм *Racemic*-ибупрофена фазы I и фазы II (метастабильная) и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена. Кроме того, различными исследователями были обнаружены и несколько отличающиеся кристаллические решетки фазы I, для которых параметры элементарных ячеек отличаются на $\sim 0,2\text{\AA}$, а объём — на $\sim 20\text{\AA}^3$.

1.2. Рентгенодифракционные исследования исходных субстанций ибупрофена после микронизации. Сравнительный рентгенофазовый анализ образцов исходных субстанций ибупрофена производства Китай и BASF, а также после микронизации субстанции ибупрофена (Китай) проводился на автоматическом рентгеновском дифрактометре в режиме пошагового сканирования.

Рентгенодифракционные профили аппроксимировались с помощью функции Псевдо-Войта. Уточнение проводилось пошагово. Процесс качества проведенного уточнения контролировался с помощью статистических критериев. Обработка рентгенодифракционных спектров и последующие расчеты проводились с помощью комплекса программ PDWin для рентгенодифракционных исследований [4].

Экспериментальные рентгенодифракционные спектры всех исследованных образцов были сопоставлены с рассчитанными эталонными рентгенодифракционными спектрами ($\text{CuK}_{\alpha 1}$ - и CuK_{α} -излучения) ибупрофена для различных его форм по структурным данным [1–3] с целью идентификации соответствующих кристаллических форм.

Анализ экспериментальных рентгенодифракционных спектров исходных субстанций ибупрофена показал, что субстанции имеют преимущественно кристаллическую форму *Racemic*-ибупрофена. Повторные независимые измерения рентгенодифракционных спектров показали хорошую воспроизводимость данных и устойчивость соедине-

ний по прошествии времени. Экспериментальные спектры исследованных образцов преимущественно совпадают и имеют характерные особенности пиков, присущие для формы *Racemic*-ибупрофена. Пики, характерные для энантиомера (S)-(+)-ибупрофена, отсутствуют в экспериментальных спектрах исследованных образцов, например, в начальных областях 2θ 4° – 10° , $13,0^\circ$ – $13,9^\circ$ (рис. 2). Некоторые совпадения пиков носят чисто случайный характер и не имеют четких корреляций, указывающих на наличие данной формы. Однако обращает на себя внимание существенное смещение пиков для субстанции ибупрофена (Китай) относительно рассчитанных эталонных спектров для *Racemic*-ибупрофена, что указывает на отличие параметров кристаллической решетки исследованного образца от эталонного. Существенно искажены и профили ряда рентгенодифракционных отражений этой субстанции. Наиболее четко это видно на фрагменте спектра субстанции сопоставленного с теоретическим расчетом эталонного дифракционного спектра *Racemic*-ибупрофена в области 16° – $26^\circ 2\theta$ (рис. 3). В частности, изменилось положение максимального пика образца субстанции $2\theta = 22,13^\circ$, вместо характерных максимальных пиков $19,8^\circ$ (для (S)-(+)-ибупрофена) и $20,2^\circ$ (для *Racemic*-ибупрофена) на рассчитанных эталонных теоретических спектрах. Соотношение трех самых больших пиков в области $16,5^\circ$ (отражение 210), 20° (отражение 012) и 22° (отражение 20–2) 2θ существенно отличается на эталонном спектре и спектре субстанции. Пик субстанции в области $22,1^\circ$ существенно больше пиков в области $16,5^\circ$ и 20° , в то время как для чистой субстанции (на рассчитанном эталонном спектре), он на $\sim$ треть меньше аналогичных пиков. Профили дифракционных отражений в области 18° – 20° не расщепляются. Наблюдается заметное перераспределение максимумов этих пиков, и спектр существенно отличается от рассчитанного эталонного спектра *Racemic*-ибупрофена. Если в чистой субстанции максимумы трех пиков в этой области увеличиваются с ростом 2θ , то в китайской субстанции, наоборот, уменьшаются. Также наблюдаются дополнительные пики, появление асимметрии, раздвоения пиков в других областях. Всё это указывает на отличие кристаллической структуры субстанции ибупрофена (Китай) от исследованной в [1], связанного, по-видимому, с наличием дефектов в структуре и загрязнений, а также, возможно, текстурированности образца.

В большей степени совпадают между собой профили рассчитанных теоретических эталонных дифракционных отражений *Racemic*-ибупрофена и субстанции ибупрофена (BASF). Профили рефлексов лучше расщепляются, имеют более правильную форму и максимумы пиков практически совпадают с положениями пиков эталонного спектра. Однако, следует заметить, что здесь также

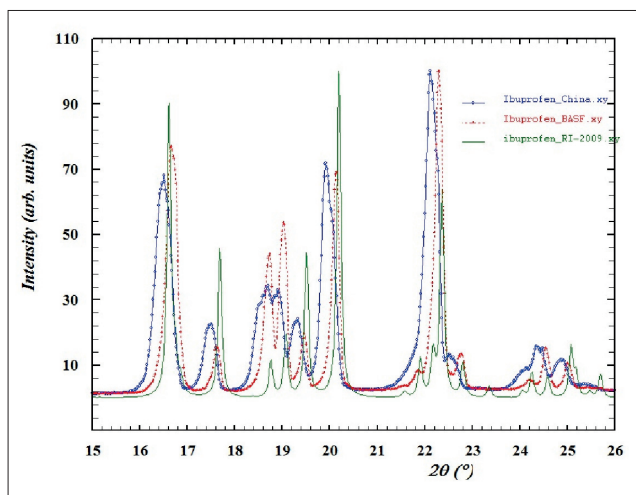


Рис. 3. Фрагмент экспериментальных рентгенодифракционных спектров исходных субстанций ибупрофена (Китай) и ибупрофена (BASF) и рассчитанного эталонного спектра Racemic-ибупрофена.

наблюдается некая асимметрия и раздвоение некоторых пиков, например, в области 2θ 16.6° (отражение 210) (см. рис. 3). Соотношение трёх самых больших пиков (отражение 210), (отражение 012) (отражение 20-2) также искажены. Пик в области 22.1° субстанции BASF также, как и в субстанции (Китай), существенно больше пиков в области 16.5° и 20° 2θ . Несколько искажёнными оказались и профили пиков дифракционных отражений в области 18°—20° относительно эталонного спектра — произошло перераспределение максимумов пиков. Однако наблюдаемые некоторые отличия экспериментального рентгенодифракционного спектра от рассчитанного эталонного для Racemic-ибупрофена в целом существенно меньше, чем для субстанции ибупрофена (Китай). Изменение соотношения максимумов трёх наибольших пиков связано, по-видимому, в обоих случаях с проявлением текстуры.

По данным первичной обработки рентгенодифракционных спектров исходных субстанций ибупрофена (Китай) и ибупрофена (BASF) были найдены параметры кристаллических решёток ибупрофена и проиндексированы их рентгенодифракционные спектры. В качестве критерия правильности индексирования рентгенограммы использовался критерий Де-Вольфа M_{20} . Индексирование считается проведённым успешно, если $M_{20} > 10$.

Параметры кристаллической решётки ибупрофена субстанции (Китай) составили:

$$a = 14.762(3)\text{\AA}, b = 7.967(2)\text{\AA}, c = 10.875(3)\text{\AA}, \beta = 99.29(9)^\circ, V = 1262.2(7)\text{\AA}^3$$

Среднее отклонение при этом составило 0.00403, критерий Де-Вольфа $M_{20} = 10.025$.

Параметры кристаллической решётки ибупрофена субстанции (BASF) составили:

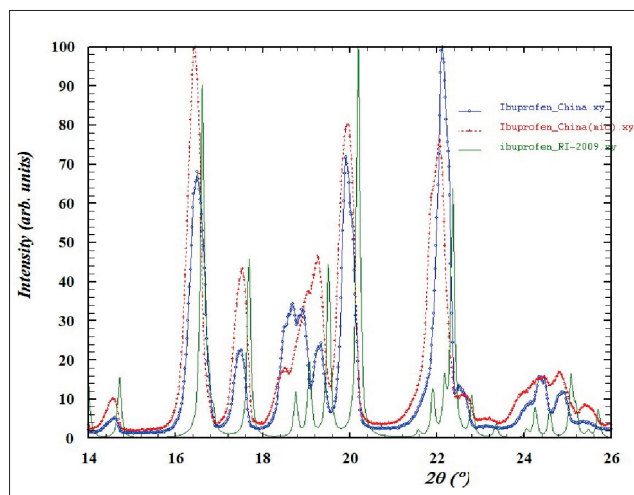


Рис. 4. Экспериментальные рентгенодифракционные спектры микронизированной и исходной субстанции ибупрофена (Китай) и эталонный спектр для форм Racemic-ибупрофена.

$$a = 14.704(3)\text{\AA}, b = 7.891(2)\text{\AA}, c = 10.741(2)\text{\AA}, \beta = 99.27(7)^\circ, V = 1229.9(5)\text{\AA}^3$$

Среднее отклонение при этом составило 0.00398, критерий Де-Вольфа $M_{20} = 14.611$.

Таким образом, все исходные субстанции содержат преимущественно кристаллическую форму Racemic-ибупрофен, однако наблюдаются отличия в размерах кристаллических решёток. Объёмы элементарных ячеек отличаются более чем на $30\text{\AA}^3$. Изменение размера элементарных ячеек, наличие искажений профилей дифракционных отражений и появление дополнительных отражений указывают на некоторые отличия кристаллического строения исследованных субстанций и, по-видимому, наличие примесей, которые могут быть связаны со способом получения субстанций. Нельзя исключить и происходящее при этом возможное некоторое перераспределение атомов (молекул) в ячейке и образование дефектов в кристаллической решётке. Наилучшим образом закристаллизована субстанция ибупрофена (BASF) и близка по структуре к полученной в [1]. Субстанция ибупрофена (Китай) более существенно отличается от субстанции ибупрофена (BASF) и структуры Racemic-ибупрофена эталонного спектра.

Микронизация субстанции ибупрофена (Китай) проводилась с помощью распылительной сушки.

На рис. 4 представлены фрагменты рентгенодифракционных спектров микронизированного образца из субстанции ибупрофена (Китай) и исходной субстанции ибупрофена (Китай), и сопоставлены с эталонным спектром Racemic-ибупрофен. Как видно из рисунка, в результате микронизации субстанции ибупрофена, спектр микронизированного образца стал значительно чище. Соотношение интенсивностей, форма

Параметры элементарных ячеек исследованных образцов

Название	Параметры элементарной ячейки				
	a, Å	b, Å	c, Å	β , °	V, Å ³
Субстанция ибупрофена (Китай)	14,762 (3)	7,967 (2)	10,875 (3)	99,29 (9)	1262,2 (7)
Микронизированный образец из субстанции ибупрофена (Китай)	14,829 (4)	7,968 (2)	10,813 (3)	99,01 (9)	1261,9 (7)
Субстанция ибупрофена (BASF)	14,704 (3)	7,891 (2)	10,741 (2)	99,27 (7)	1229,9 (5)

профилей хорошо согласуются с рассчитанным эталонным спектром Racemic-ибупрофена. Однако сохранилось смещение пиков, характерное для исходной субстанции ибупрофена (Китай) относительно рассчитанных эталонных спектров, что указывает на сохранение отличия параметров кристаллической решётки исследованного микронизированного образца от эталонного. Соотношение же трёх самых больших пиков микронизированного ибупрофена в области 16.44° (отражение 210), 19.92° (отражение 012) и 22.64° (отражение 202) 2θ имеет тот же характер, что и на эталонном спектре. Профили дифракционных отражений в области 18°–20° приобрели аналогичный характер, как и на рассчитанном эталонном спектре — максимумы трёх пиков в этой области увеличиваются с ростом 2θ . Наблюдается уширение профилей пиков всех отражений как следствие образования мелкодисперсного порошка. Таким образом, после микронизации субстанции по разработанной методике с подобранными параметрами получен более мелкодисперсный ибупрофен, характеризующийся большей чистотой и имеющий лучше сформированную кристаллическую структуру.

По данным первичной обработки спектра микронизированного образца из субстанции ибупрофена (Китай) были определены параметры кристаллической решётки ибупрофена и снят его рентгенодифракционный спектр. Параметры кристаллической решётки ибупрофена микронизированного образца из субстанции ибупрофена (Китай) составили:

$a = 14.829(4) \text{ Å}$, $b = 7.968(2) \text{ Å}$, $c = 10.813(3) \text{ Å}$, $\beta = 99.31(9)^\circ$, $V = 1261.9(7) \text{ Å}^3$

Среднее отклонение при этом составило 0.00379, критерий Де-Вольфа $M_{20} = 10.361$.

В таблице представлены параметры элементарных ячеек всех исследованных образцов. Как видно из таблицы, размеры кристаллических решёток субстанции ибупрофена (Китай) и микронизированного из неё образца больше и имеют объём элементарной ячейки $\sim 1262 \text{ Å}^3$. Эти характеристики не только больше размеров элементарной ячейки чистого Racemic-ибупрофена, полученного из коммерческих таблеток [1], структурные данные которых были нами использованы для расчёта эталонных рентгенодифракционных спектров: $a = 14.6696(7) \text{ Å}$, $b = 7.8890(3) \text{ Å}$, $c = 10.7287(3) \text{ Å}$, $\beta = 99.427(2)^\circ$, $V = 1224.85(8) \text{ Å}^3$, но и больше размеров элементарной ячейки, полученных в [5]: $a = 14.85 \text{ Å}$,

$b = 7.885 \text{ Å}$, $c = 10.785 \text{ Å}$, $\beta = 99.36^\circ$, $V = 1246.03 \text{ Å}^3$ и представленных в базе рентгенодифракционных данных поликристаллических веществ ICDDPDF-2 Release 2007, № 00-034-1728.

Проведенная микронизация субстанции ибупрофена (Китай) улучшила её структурные характеристики — профили приобрели характерные особенности, те же, что и в эталонных рассчитанных спектрах, параметры элементарной ячейки лучше коррелировали с параметрами ячейки ICDDPDF-2 Release 2007, № 00-034-1728, но объём остался прежним, как и в исходной субстанции ибупрофена (Китай).

Полученные данные параметров элементарной ячейки субстанции ибупрофена (BASF) хорошо согласуются с данными [1], а также с данными ICDDPDF-2 Release 2007, № 00-032-1723 [6]: $a = 14.667 \text{ Å}$, $b = 7.899 \text{ Å}$, $c = 10.731 \text{ Å}$, $\beta = 99.46^\circ$, $V = 1226.33 \text{ Å}^3$, как для объема элементарных ячеек, так и ее параметры.

Заключение

Таким образом, исследованные субстанции китайского производства и фирмы BASF содержат преимущественно полиморфную форму Racemic-ибупрофена, однако наблюдаются некоторые отличия в размерах кристаллических решёток. Объёмы элементарных ячеек исходных субстанций отличаются более чем на 30 Å^3 . Изменение размера элементарных ячеек, наличие искажений профилей дифракционных отражений и появление дополнительных отражений указывают на некоторое отличие кристаллического строения данных соединений и степень их чистоты, которые могут быть связаны со способом получения субстанций. Нельзя исключить и происходящее при этом возможное некоторое перераспределение атомов (молекул) в ячейке и образование дефектов в кристаллической решётке. Наилучшим образом закристаллизована субстанция ибупрофена (BASF) и имеет высокую чистоту. Субстанция ибупрофена (Китай) существенно отличается от субстанции ибупрофена (BASF).

Разработанные методы и режимы микронизации ибупрофена позволяют получать в результате более чистый препарат Racemic-ибупрофена из субстанции. Соотношение интенсивностей, форма рентгенодифракционных профилей микронизированного ибупрофена хорошо согласуются с рассчитанным эталонным спектром для Racemic-ибупрофена, однако, следует заметить, что разме-

ры элементарных ячеек остаются примерно такими же, как и у исходных субстанций.

Проведённые исследования показывают, что для контроля качества лекарственных препаратов (кристаллических) необходимо использовать рентгенодифракционные методы, так как только они дают непосредственно информацию о кристаллическом строении препарата, состоянию молекул в препарате, полиморфных формах. Спектральные же методы позволяют судить только о наличии тех или иных фрагментов мо-

лекул в препарате и не дают однозначного ответа о строении, упаковке и состоянии молекул в препарате, что может существенно сказаться на эффективности лекарственных препаратов и не позволить в полной мере реализовать весь терапевтический потенциал современных лекарственных средств.

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (госконтракт №16.552.12.7002).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stone K. H., Lapidus S. H., Stephens P. W. J Appl Cryst 2009; 42: 3: 385—391.
2. Derollez P., Dudognon E., Affouard F., Danède F., Correia N. T., Descamps M. Ab initio structure determination of phase II of racemic ibuprofen by X-ray powder diffraction. Acta Cryst 2010; B66: 1: 76—80.
3. Hansen L. K., Perlovich G. L., Bauer-Brandl A. Redetermination and H-atom Refinement of (S)-(+)-Ibuprofen. corrigendum. Acta Cryst 2006; E62: 7: e17—e18.
4. Комплекс программ PDWin для рентгенодифракционных исследований (2010), НПП «Буревестник», ОАО.
5. McConnell J. F. Cryst Struct Commun 1974; 3: 73—75.
6. Gong P. Polytechnic Inst. of Brooklyn, NY, USA, 1981.

Применение циклоферона в комплексной терапии сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекции у детей

А. С. КВЕТНАЯ, М. К. БЕХТЕРЕВА, Л. И. ЖЕЛЕЗОВА, О. С. КАЛИНОГОРСКАЯ

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Cycloferon Use in Complex Therapy of Children with Salmonellosis and Yersiniosis Infection

A. S. KVETNAYA, M. K. BEHTEREVA, L. I. ZHELEZOVA, O. S. KALINOGORSKAYA

Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg

Проведена клинико-лабораторная оценка эффективности препарата «циклоферон» (таблетированный) в комплексной терапии сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекции у 220 детей. Проведённые исследования показали, что циклоферон обладает прямым и опосредованным иммуотропным действием при сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекции у детей. При лечении сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекций у детей, циклоферон в отличие от традиционной антибактериальной терапии, приводит к более быстрому купированию местных и системных симптомов, снижению частоты негладкого течения болезни (суперинфекция, обострения) и оказывает положительное действие на антиинфекционную резистентность слизистой толстой кишки. Включение циклоферона в терапию сальмонеллёзной инфекции способствует снижению частоты формирования реконвалесцентного бактериовыделения сальмонелл.

Ключевые слова: дети, сальмонеллёз, иерсиниоз, дисбактериоз кишечника, лечение.

The efficacy of cycloferon in complex therapy of salmonellosis and yersiniosis in children (n=220) was investigated under clinical and laboratory conditions. It was shown, that cycloferon had direct and indirect immunotropic action in salmonellosis and yersiniosis in children. In contrast to the conventional antibiotic therapy, the use of cycloferon provided a more rapid relief of the local and systemic symptoms, reduction of superinfection or exacerbation. It had a positive effect on the antiinfective resistance of the colon mucosa resulting in normalization of the colon lumen microecology. The use of cycloferon provided eradication of the pathogen and opportunistic organisms. In the treatment of salmonellosis it enhanced formation of rare bacterial reconvalescent *Shigella*.

Key words: children, salmonellosis, yersiniosis, intestinal dysbacteriosis, treatment.

Введение

Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей до настоящего времени остается актуальной, что обусловлено высокой частотой заболеваемости и значительной ролью в формировании гастроинтестинальной патологии. В педиатрической практике заболеваемость ОКИ устойчиво занимает второе место после респираторных вирусных инфекций и сопровождается развитием серьёзных осложнений. Заболеваемость бактериальными ОКИ на протяжении многих лет не имеет тенденции к снижению, а напротив, наблюдается отчётливый рост сальмонеллёза, который выходит на лидирующую позицию среди возбудителей инвазивных диарей. Наряду с увеличением заболеваемости сальмонеллёзом, отмечается изменение этиологической структуры этого заболевания. В последние годы

доминирующую позицию занимали сальмонеллы группы D (*Salmonella enteritidis*), удельный вес которых в 2007—2010 гг. составлял около 80% [1—3]. Практически любая патология у детей, а особенно инфекционного генеза, сопровождается нарушением состава микрофлоры кишечника с активной персистенцией условно патогенных микроорганизмов (УПМ) [4—6].

В последние годы особое внимание исследователей привлекает и проблема иерсиниозной инфекции (ИИ). В Санкт-Петербурге заболеваемость детского населения иерсиниозами достигает 186—190 на 100 тыс., а соотношение «взрослые / дети» среди заболевших псевдотуберкулёзом составляет 1:35 [7, 8]. Значимость диагностики и терапии иерсиниозной инфекции обусловлена многообразием клинических проявлений, частотой хронизации (3—11%), отсутствием патогномичных симптомов и моносиндромных вариантов [9]. В основе клинического полиморфизма инфекции лежат как вариации вирулентности отдельных штаммов иерсиний, обуславливающих

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. НИИ детских инфекций

псевдотуберкулёз (*Y.pseudotuberculosis* I—VIII сероваров), и штаммов, вызывающих кишечный иерсиниоз (патогенные *Yersinia enterocolitica* различных серовариантов) [10], так и генетически обусловленные особенности иммунного ответа организма на различные антигены возбудителя [11—14]. При негладком течении наблюдаются обострения (затяжное течение), длительность заболевания составляет не более 3 месяцев и рецидивирующее течение с длительностью заболевания от 3 до 6 месяцев и развитием от 1 до 4 рецидивов [15].

Всё вышесказанное обосновывает необходимость дальнейшего совершенствования методов рациональной этиотропной терапии этих заболеваний с включением в схему лечения иммуноотропных препаратов.

Цель исследования — изучить эффективность препарата циклоферона (таблетированная форма) при сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекциях у детей путём оценки клинических данных, показателей неспецифической резистентности слизистой толстой кишки и специфического иммунного ответа.

Материал и методы

Исследование носило комплексный характер, включало клиничко-лабораторное обследование детей в возрасте от 2 месяцев до 14 лет с диагнозами: сальмонеллёз (68 детей) и иерсиниоз (152 ребенка), находившихся на лечении в отделении кишечных инфекций НИИ детских инфекций в период 2007—2010 гг. Основную группу составили 220 детей, которые с момента поступления в отделение, наряду с базисной терапией, получали препарат циклоферон таблетированный. В группу сравнения вошли 50 детей: 25 детей с сальмонеллёзом и 25 — с иерсиниозом, получавших только базисную терапию.

Циклоферон — таблетки по 0,15 г, содержащий активное вещество — N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метиламмоний-10-метилкарбоксилат акридон. Препарат является низкомолекулярным индуктором интерферона и обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, что практически значимо при лечении сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекции. Основным фармакологический эффект препарата обусловлен способностью индуцировать высокие титры α - и β -интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (слизистая тонкого отдела кишечника, селезёнка, печень, лёгкие). Иммуномодулирующий эффект Циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях. Элиминация препарата происходит через печень и почки.

Циклоферон назначали в острый период сальмонеллёза, псевдотуберкулёза или кишечного иерсиниоза, а также в случаях длительного бактериовыделения или в случае рецидива заболевания по представленной схеме.

1-й день — 2-й день — 4-й день — 6-й день — 8-й день в возрастной дозе:

- до 3 лет — 150 мг;
- 4—7 лет — 300 мг;
- 8—12 лет — 450 мг;
- старше 12 лет — 600 мг 1 раз в день за 30 мин до еды не разжёвывая.

Этиология сальмонеллёза у больных была установлена на основании результатов бактериологического (культурального) исследования испражнений и серологической диагностики.

Диагностика иерсиниозной инфекции проводилась с использованием метода ретроспективной серологической диагностики. Выделение и идентификация возбудителей сальмонеллёза проводились общепринятыми методами микробиологической диагностики (МУ №04-723/3 от 17.12.1984г. «Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями») и с использованием автоматического анализатора VITEK® 2 Compact.

Материалом для исследования служили пробы испражнений и сывороток крови. Определение уровня специфических антител к сальмонеллам в сыворотке крови проводили в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с использованием стандартного отечественного антигенного эритроцитарного сальмонеллёзного диагностикума (производства Государственного унитарного предприятия по производству бактериальных препаратов им. Т. Н. Габричевского, Москва). Определение противоиерсиниозных антител (АТ) проводили двукратно в стандартной серологической реакции агглютинации (РА), используя иерсиниозные корпускулярные антигены *Y.enterocolitica* O3, *Y.enterocolitica* O9, *Y.pseudotuberculosis* производства «Предприятия по производству бактериальных препаратов НИИ-ИЭМ им. Пастера» (Санкт-Петербург). Средний геометрический титр антител выражали в обратных логарифмах (1/Ig). Для изучения специфических иммуноглобулинов (Ig) класса А, М и G в сыворотке крови и копрофильтратах (секреторная фракция иммуноглобулина А) применялась реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с использованием моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека, производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (Москва.)

Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М и G определяли стандартным методом радиальной иммунодиффузии по Mancini (1965) с использованием моноспецифических антисывороток предприятия по производству бактериальных препаратов Нижегородского НИИЭМ. Содержание общего Ig Е определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем ТОО «Полигност», Санкт-Петербург. Определение общего пула циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили методом преципитации полиэтиленгликолем по Digeon (1977) в планшетной модификации [9, 10, 14]. Определение уровня цитокинов в сыворотке крови (TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6) и в надосадочной жидкости (IL-2) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к наборам производства ТОО «Протеиновый контур» (НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург). Для ориентировочной оценки соотношения Th1/Th2 мы использовали коэффициент IFN- γ /IL-4 [14].

Пролиферативную активность Т-лимфоцитов оценивали в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА) фирмы «Difco» (США) в конечной концентрации 10 мкг/мл в культурах цельной крови с морфологическим учётом результатов. Супрессию пролиферативного ответа устанавливали по числу бластных форм менее 65% — наименьшее значение показателя у здоровых детей. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили с помощью панели моноклональных антител серии ИКО производства НПЦ «Медбиоспектр» (Москва) в лимфоцитотоксическом тесте [Кетлинский С. А., Калинина Н. М., 1998]. Для оценки соотношения «позитивной» и «негативной» [Ковальчук Л. В., Чередеев А. Н., 1998] активации лимфоцитов мы ввели коэффициент CD25/CD95.

Исследование микроструктуры просвета толстой кишки (кал на дисбактериоз) и оценка полученных результатов проводились в соответствии с отраслевым стандартом (ОСТ 91500.11.0004-2003) в динамике заболевания на 1—3-й и 7—10-й дни болезни [16].

Кроме этого, у больных с сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекциями проводилось лабораторное исследование, включавшее клинические анализы крови, мочи, копрограмму,

Таблица 1. Характеристика интоксикационного синдрома при сальмонеллёзе и иерсиниозе (частота встречаемости симптомов, %)

Симптомы	Сальмонеллёз (n=68)		Иерсиниоз (n=152)	
	среднетяжёлая форма	тяжёлая форма	среднетяжёлая форма	тяжёлая форма
Лихорадка >39,0°C	96,3	3,7	76,6	61,8
Вялость	100	81,7	94,2	58,3
Анорекция	89,7	72,4	75,6	51,3
Головная боль	78,3	56,6	63,2	44,5
Тошнота, рвота	88,6	63,8	87,2	66,1
Судорожный синдром	0	3,1	0	0

биохимическое исследование крови с определением уровня электролитов, мочевины, креатинина стандартными методами.

Статистический анализ полученных результатов проведён с помощью прикладных программ входящих в Microsoft Excel 2003. Для определения достоверности различия использовали критерии Стьюдента и пакета анализа данных Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Этиология сальмонеллёза была расшифрована у 100% (68 детей) больных на основании результатов бактериологического и серологического исследований. Больные в возрасте от 1 года до 3 лет составили 17,6% (12 детей), от 3 до 7 лет — 33,4% (23 ребенка) и старше 7 лет — 50% (34 больных). Мальчиков среди обследованных было 47,2%, девочек — 52,8%. Все больные поступали на ранних сроках заболевания (первые трое суток от начала болезни). Развитие сальмонеллёза характеризовалось острым началом, выраженными симптомами интоксикации (вялость, слабость, снижение аппетита вплоть до анорексии), повышением температуры до фебрильных цифр, тошнотой, рвотой, болями в животе и местными проявлениями — дистальным колитом. 43,3% детей при поступлении предъявляли жалобы на головную боль, у 5 пациентов отмечались судороги тонико-клонического характера. Клиническая оценка местных симптомов сальмонеллёза включала анализ таких проявлений дистального колита как характер и частота стула, наличие в испражнениях патологических примесей (слизи, зелени, крови), интенсивность болевого синдрома, а также тенезмов и метеоризма. Оценка тяжести клинического течения сальмонеллёза у детей проводилась в соответствии с классификацией Гусарской И. Л., Тимофеевой Г. А. (1979), согласно которой все случаи были разделены по форме тяжести и характеру течения. Основными критериями тяжести заболевания явились наличие и выраженность явлений интоксикации, симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, осложнений заболевания. У абсолютного большинства больных как при иерсиниозе, так и при сальмонеллёзе заболевание протекало в среднетяжёлой форме.

Заболевание носило типичный характер с различной степенью выраженности основных симптомов интоксикации и признаками воспалительных изменений в кишечнике. Ведущим

клиническим синдромом среди обследованных детей являлся гастроэнтероколит (у 87,8% больных) (табл. 1).

Сравнительный анализ клинического течения выявил, что у всех больных детей отмечались вялость, слабость, снижение аппетита. Длительность симптомов интоксикации в группе больных с сальмонеллезом составила $6,6 \pm 1,5$ дня, в то время как при иерсиниозной инфекции только $3,1 \pm 0,8$ дня ($p < 0,05$). Гипертермия выше 39°C в первые дни болезни отмечалась у 60% больных сальмонеллезной инфекцией и только у 20% — иерсиниозной ($p < 0,05$). Лихорадочный период при сальмонеллезе был более длительным, на 2—3 дня превышая период температурной реакции при иерсиниозе. Выраженные симптомы дистального колита наблюдались у 75% больных среднетяжелой формой сальмонеллеза и у 30% при иерсиниозе. Кроме того, у детей отмечались выраженные боли в животе, тенезмы и метеоризм, причем при среднетяжелых формах сальмонеллеза у 75% больных длительность болевого синдрома превышала 3 суток, в то время как при иерсиниозе аналогичные изменения были выявлены у 40% больных с длительностью, не превышающей 2 суток.

Комплекс патогенетических мероприятий у 100% больным включал парентеральное введение жидкости. Показаниями к назначению инфузионной терапии являлась выраженность симптомов интоксикации и дегидратации.

Изучение показателей фагоцитоза при сальмонеллезе показало, что на протяжении всего заболевания фагоцитарное число и фагоцитарный индекс были значительно ниже значений у здоровых лиц, а к периоду выздоровления (4-я неделя) отмечалось достоверное снижение активности фагоцитов по сравнению с острой фазой. Прогрессивное снижение показателей фагоцитарной активности от 1-й недели болезни к 4-й можно связать с иммуносупрессирующим действием ЛПС микробов-ассоциантов, частота выделения которых растет на 2—3-й неделе болезни.

Выраженное снижение фагоцитарной активности в начале заболевания сопровождалось развитием тяжелых форм инфекции (табл. 2). У больных со среднетяжелой формой сальмонеллеза при высокой поглотительной способности лейкоцитов достоверно быстрее купировались

Таблица 2. Показатели фагоцитоза у больных сальмонеллёзом

Недели болезни	Среднетяжёлая форма (n=27)		Тяжёлая форма (n=17)	
	ФА, %	ФИ, число клеток	ФА, %	ФИ, число клеток
I-я	44,4±1,9 **	4,4±0,2**	38,2±1,7*	5,2±0,2
II-я	42,5±1,6	4,3±0,4	40,1±2,5	5,5±0,5
III-я	38,7±2,2	4,1±0,3	н. д.	н. д.
Условно здоровые дети	67,3±2,8	9,2±1,9	67,3±2,8	9,2±1,9

Примечание. * — Достоверное отличие от показателей на 1-й недели болезни при $p < 0,05$; ** — достоверное отличие от показателей при тяжёлой форме при $p < 0,05$. Жирным шрифтом отмечено достоверное отличие от показателей здоровых лиц при $p < 0,05$.

общее инфекционные симптомы (лихорадка, интоксикационный синдром), а также определялась тенденция к сокращению воспалительного процесса в толстой кишке, короче был период персистенции возбудителя на слизистой ($r=0,85$).

При изучении специфического гуморального иммунного ответа у детей с сальмонеллёзом выявлено практически полное отсутствие противосальмонеллёзных Ат (антитела) на 1-ой неделе болезни. Максимальных значений уровни специфических Ат достигали на 2-3-й неделе болезни, с некоторым снижением к 4-й неделе заболевания. Различий в динамике синтеза Ат в зависимости от сероварианта возбудителя выявлено не было. Более высокие показатели противосальмонеллёзных Ат и в острую фазу, и в стадию реконвалесценции определялись при тяжёлых формах сальмонеллёза ($8,91 \pm 0,64$ $1/\log_2$ против $7,17 \pm 0,19$ $1/\log_2$ при среднетяжёлых, $p < 0,01$). Причем антительный ответ при тяжёлых формах инфекции у детей раннего возраста (1—3 года) на 1-й неделе болезни был достоверно более низким ($4,32 \pm 0,05$ $1/\log_2$ против $5,2 \pm 0,3$ $1/\log_2$ у детей старше 7 лет, $p < 0,05$), с последующим ростом на 2-й неделе, причем рост продукции значительно превышал показатели остальных возрастных групп ($9,8 \pm 0,48$ $1/\log_2$ против $8,5 \pm 0,4$ $1/\log_2$ соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, уровни специфических Ат не зависят от сероварианта сальмонелл, вызвавшего заболевание. При тяжёлых формах инфекции имеется более высокая продукция Ат, в том числе у детей младшего возраста, что не согласуется с данными литературы о поздней и низкой продукции специфических Ат у детей раннего возраста [13].

Нами изучен синтез специфических Ig классов А, G и М как системный, так и локальный. У больных, переносивших сальмонеллёз, выявлен достоверно более высокий уровень специфического IgA в сыворотке крови на протяжении всего заболевания, по сравнению с больными иерсиниозной инфекцией (1-я неделя $2,95 \pm 0,1$ $1/\log_2$ против $2,3 \pm 0,2$ $1/\log_2$; 2-я — $3,1 \pm 0,3$ $1/\log_2$ против $2,3 \pm 0,2$ $1/\log_2$; 3-я — $2,8 \pm 0,2$ $1/\log_2$ против $1,8 \pm 0,3$ $1/\log_2$ соответственно, $p < 0,05$). Возраст детей не оказывал существенного влияния на

системную продукцию специфических Ат различных классов в острую фазу инфекции. Однако к периоду ранней реконвалесценции у детей старше 7 лет системная продукция IgA была достоверно выше, чем у детей младшего возраста ($3,65 \pm 0,3$ $1/\log_2$ против $2,7 \pm 0,2$ $1/\log_2$ у детей 1—3 и 4—7 лет, $p < 0,05$).

Следовательно, высокий системный синтез противосальмонеллёзного IgA, по-видимому, является одной из составляющих, обеспечивающих более лёгкое течение сальмонеллёза. У детей в возрасте от 1 до 3 лет, хотя и отмечена достоверно более высокая продукция противосальмонеллёзных Ат на 2-й неделе болезни (в РНГА), но не за счёт специфических Ig класса А. Вероятно, именно с этим фактором связано частое негладкое течение сальмонеллёза (41%) у больных младшего возраста.

Локальный синтез специфических Ат (SIgA, G и М), определяемых в копрофильтратах, отмечен на 1-й неделе болезни при среднетяжёлой и тяжёлой форме сальмонеллёза. На второй неделе болезни при тяжёлых формах заболевания отмечен резкий рост синтеза SIgA, с последующим резким снижением к 3-й неделе. Вероятно, при тяжёлых формах сальмонеллёза высокая продукция секреторного IgA в мукозноассоциированной ткани кишечника (на 2-й неделе) является резервом, который обеспечивает санацию макроорганизма от возбудителя в достаточно быстрые сроки, сопоставимые со среднетяжёлой формой инфекции.

Показатели местного иммунного ответа при сальмонеллёзе имели возрастные особенности. Так, у детей в возрасте 1—3 лет выявлена направленная супрессия синтеза SIgA, появляющаяся с конца первой недели болезни ($1,58 \pm 0,26$ $1/\log_2$ против $2,75 \pm 0,2$ $1/\log_2$ у детей старше 7 лет, $p < 0,01$) и сохраняющаяся до начала 3-й недели болезни ($2,0 \pm 0,3$ $1/\log_2$ против $2,95 \pm 0,31$ $1/\log_2$ соответственно, $p < 0,05$), с некоторой активацией продукции противосальмонеллёзных Ат класса IgA к периоду поздней реконвалесценции ($2,75 \pm 0,46$ $1/\log_2$ против $3,36 \pm 0,34$ $1/\log_2$ соответственно). Аналогичная, но менее выраженная тенденция обнаружена и у детей в возрасте 4—7 лет. У больных старшей группы (более 7 лет) про-

Таблица 3. Формы тяжести при сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекциях у детей

Группы	Сальмонеллёз (n=44)				Иерсиниоз (n=24)			
	степень тяжести			всего детей	степень тяжести			всего детей
	лёгкая	среднетяжёлая	тяжёлая		лёгкая	среднетяжёлая	тяжёлая	
Опытная группа	0	15 (62,5%)	9 (37,5%)	24	0	9 (81,9%)	2 (18,1%)	11
Группа сравнения	0	12 (60,0%)	8 (40,0%)	20	0	10 (76,9%)	3 (23,1%)	13

Таблица 4. Продолжительность клинических симптомов у больных в основной группе, (получавших циклоферон) и в группе сравнения

Симптомы	Вид терапии и продолжительности симптомов (в днях)	
	получавшие циклоферон (n=35)	группа сравнения (n=33)
Лихорадка	3,2±0,7	4,6±1,2
Головная боль	1,2±0,6	2,0±1,1
Вялость	3,8±1,2	5,1±1,9
Анорексия	2,4±0,9	3,7±1,0

дукция SIgA была достоверно более высокой на начальном этапе болезни с дальнейшей активацией синтеза в ходе инфекционного процесса.

Таким образом, для больных с сальмонеллёзом характерен адекватный гуморальный иммунный ответ и более выраженный при тяжёлых формах заболевания. Дети раннего возраста отвечают на инфекцию высоким синтезом сывороточных специфических IgM и G, но не класса IgA, что приводит к частому развитию негладкого течения. Определяющую роль в тяжести течения, механизмах саногенеза играет не системная продукция Ig, а синтез местных специфических SIgA, так как при достаточно высоких уровнях специфических Ig в сыворотке крови обнаруживаются низкие концентрации в копрофильтатах. Полученные результаты согласуются с известными теориями автономного синтеза Ig в мукозассоциированной ткани.

Учитывая все вышесказанное, мы использовали препарат циклоферон в таблетках у 35 детей (от 3 мес. до 14 лет) в острый период сальмонеллёзной инфекции. Группа сравнения (33 ребёнка) была репрезентативной по полу, возрасту, срокам, форме и тяжести заболевания, проводимой базисной терапии. Использование препарата приводило к активации иммунного ответа — по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию. Происходила активация продукции специфических иммуноглобулинов класса A ($3,4 \pm 0,2$ $1/\log_2$ против $2,5 \pm 0,3$ $1/\log_2$ в группе сравнения, $p < 0,05$) и неспецифических иммуноглобулинов класса M ($4,3 \pm 0,1$ $1/\log_2$ против $3,5 \pm 0,2$ $1/\log_2$ в группе сравнения, $p < 0,05$). Клинический эффект использования циклоферона заключался в гладком течении заболевания (табл. 3, 4).

При сравнительной клинической оценке длительности интоксикационного синдрома в исследуемых группах выявлено уменьшение продолжительности лихорадки, головной боли, вялости, анорексии у детей, получавших в качестве дезинтоксикационной терапии циклоферон.

Повторного бактериовыделения ни у одного больного, получавшего циклоферон зарегистрировано не было против 12,8% у больных, получавших общепринятую терапию. У 6 больных детей, получивших антимикробную терапию в острый период заболевания, регистрировалось повторное выделение возбудителя сальмонелл на 10—15-й день болезни, что не сопровождалось клиническими проявлениями. После проведения курса циклоферона у этих пациентов отмечена в 100% случаев санация организма от патогена.

Характер клинического течения иерсиниозной инфекции изучался на основании наблюдения за 152 детьми в возрасте от 2 до 14 лет. По этиологической структуре у 65% из них был зарегистрирован псевдотуберкулёз, у 32% — иерсиниоз, а у 3% диагностирована смешанная инфекция. Большинство обследованных переносили острые формы заболевания, при псевдотуберкулезе такие больные составили 81,4%, при кишечном иерсиниозе — 64,7%. Однако при иерсиниозе частота рецидивов и затяжного течения заболевания в 2 раза превышала таковые при псевдотуберкулезе (9,8% против 17,6, и 8,8% против 17,6% соответственно). Для острой формы псевдотуберкулеза было характерно острое начало заболевания с максимальной клинической выраженностью на первой неделе болезни. Иерсиниоз в трети случаев начинался постепенно с нарастанием клинической симптоматики на второй неделе заболевания. Проведённые исследования показали, что острое течение иерсиниоза связано преимущественно с серовариантом *Y.enterocolitica* O9, в то время как затяжные и рецидивирующие формы инфекции ассоциировались с серовариантами *Y.enterocolitica* O3 и O6.

У детей с острым течением иерсиниозной инфекции в фазу реконвалесценции в фенотипическом составе лимфоцитов выявлено только увеличение числа В-лимфоцитов, а умеренно повышенное содержание CD25+ и CD95+ лимфоцитов сопряжено с высокой пролифератив-

ной активностью Т-лимфоцитов. Острое течение характеризовалось также ранним и высоким антительным ответом.

При формировании затяжного течения установлены значимые изменения во всех звеньях иммунного ответа. У детей, переносивших затяжное течение иерсиниозной инфекции, имело место нарушение активации Т-лимфоцитов. Так, уровень CD8+, CD25+ и CD95+ в группе детей с затяжным течением как псевдотуберкулёза, так и иерсиниоза ОЗ и О9 был достоверно ниже, чем у переносивших острые формы заболевания. На протяжении первых двух недель обследования при затяжном течении инфекции уровень ИЛ-2 в 1,5–2 раза был ниже, чем при остром процессе. Следствием нарушения активации Т-клеток, вероятно, была и супрессия в виде снижения ответа на ФГА, низкого уровня ИФН- γ . Значимым фактором при формировании затяжного течения иерсиниозов следует считать и слабый антительный ответ у больных этой группы. Выявлено, что титры специфических антител, вне зависимости от серотипа выделенной иерсинии, на протяжении заболевания были в 1,5–2 раза ниже, чем титры у больных, переносивших острую форму. Недостаточность антителообразования, по-видимому, служит причиной пролонгированной персистенции иерсиний и индукции факторами их патогенности провоспалительного монокина ФНО- α , уровень которого превышает таковой при острой форме в среднем в 3 раза [9, 11, 13, 14, 17].

Таким образом, прогностически неблагоприятными признаками негладкого течения иерсиниозов были: малосимптомные варианты заболевания, начало инфекции с изолированного абдоминального синдрома или с поражения печени. Установлены критерии негладкого течения псевдотуберкулёза и кишечного иерсиниоза: сниженное число CD3+ Т-лимфоцитов, отсутствие активации экспрессии CD25+ и CD95+, сниженный ответ Т-лимфоцитов в ФГА-РБТЛ, усиление системной продукции ИЛ-4, повышенные концентрации общего IgE при «нормальном» синтезе ИФН- γ .

Следовательно, основные патогенетические механизмы негладкого течения заболевания обусловлены особенностями иммунной реактивности детей, а не вирулентными свойствами иерсиний. Это диктует необходимость поиска иммунокоррирующих средств в дополнение к этиотропным препаратам [18–20].

Для оценки эффективности циклоферона при иерсиниозной инфекции 25 детям в острый период заболевания в комплексную терапию заболевания была включена таблетированная форма препарата по вышеуказанной схеме. 34 ребенка с иерсиниозной инфекцией, получавших общепринятую этиотропную терапию, явились группой сравнения. Группы были репрезентатив-

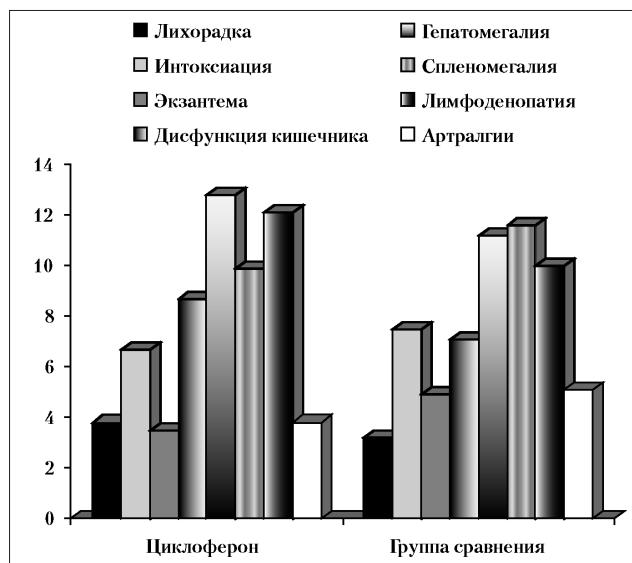


Рис. 1. Длительность основных клинических симптомов у больных, получавших циклоферон, и в группе сравнения.

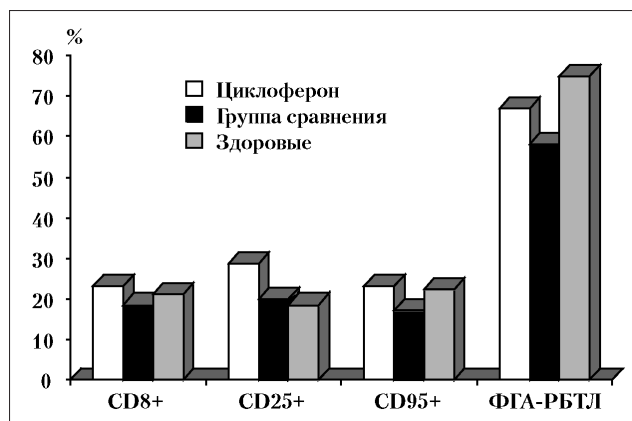


Рис. 2. Фенотипический состав лимфоцитов и ФГА-РБТЛ у больных иерсиниозной инфекцией.

ны по полу, возрасту, форме и тяжести течения заболевания.

Использование в острый период таблетированного препарата циклоферона не приводило к значительному сокращению лихорадочного периода и симптомов интоксикации. Между тем, быстрее купировалась полиморфная экзантема ($3,5 \pm 0,2$ дня против $4,9 \pm 0,5$ дня, $p < 0,01$). Длительность стационарного лечения была достоверно более короткой в группе больных, в комплексную терапию которых был включен циклоферон ($13,2 \pm 0,3$ дня против $14,9 \pm 0,6$ дня, $p < 0,05$) (рис. 1). В процессе катamnестического наблюдения установлено, что среди детей, получавших в острый период циклоферон, имела тенденция к более редкому развитию рецидивов заболевания: 9 против 16% в группе сравнения.

Курсовая терапия циклофероном приводила к стимуляции иммунного ответа: отмечался

Таблица 5. Частота и степень дисбактериоза кишечника в острый период заболевания (1–3-й день болезни)

Нозологические формы	Степень микробиологического нарушения		
	I степень (n=64)	II степень (n=120)	III степень (n=36)
Сальмонеллёз, n=68	28,8% (20 детей)	56,4 % (38 детей)	14,8% (10 детей)
Иерсиниоз, n=152	29,1% (44 ребенка)	53,7% (82 ребенка)	17,2% (26 детей)

Примечание. * — показатели достоверно отличаются по сравнению с другими степенями дисбактериоза кишечника при $p < 0,05$.

рост уровня цитотоксических лимфоцитов (CD8) и числа клеток, несущих рецептор к интерлейкину-2 (CD25) (рис. 2).

В группе детей, получавших циклоферон, уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β после терапии были достоверно ниже, чем в группе сравнения (ФНО- α 169 ± 28 пг/мл против 280 ± 31 пг/мл и ИЛ-1 $9,4 \pm 2,7$ пг/мл против $26,1 \pm 6,3$ пг/мл).

Отмечено стимулирующее влияние циклоферона на антительный ответ ($2,8 \pm 0,4 \log_2$ против $1,54 \pm 0,3 \log_2$ в группе сравнения, $p < 0,05$), но протективная роль специфических антител при иерсиниозной инфекции остается дискуссионной.

При сальмонеллёзе и иерсиниозе достоверно чаще регистрировался дисбактериоз кишечника второй степени — у 56,4 и 53,7% соответственно из 220 больных (табл. 5).

У большинства обследованных пациентов дисбактериоз кишечника II степени характеризовался в 41,3% случаев выделением возбудителя, в 89,4% случаев — угнетением роста полноценной кишечной палочки (КОЕ 4–5 lg/g), при показателях анаэробной микрофлоры с КОЕ 7 lg/g (*B. bifidum* и *Lactobacillus* spp.). Доминирующим микроорганизмом, формирующим глубокие микробиологические нарушения толстой кишки при сальмонеллёзе оказался *Staphylococcus aureus*, при иерсиниозной инфекции — *Proteus vulgaris* с колонизационной активностью — КОЕ 5–6 lg/g. Штаммы *S. aureus* и *P. vulgaris*, определяющие характер микробиологических нарушений слизистой толстой кишки, оказывали определенное влияние на клиническую картину сальмонеллеза и иерсиниоза. Так, при активной колонизации *S. aureus* у 64,8% больных с сальмонеллёзом регистрировалось длительное (более одной — двух недель) и многократное (43,8%) выделение возбудителя ($r=0,87$). Колонизация *P. vulgaris* практически у всех пациентов с иерсиниозом (в 91,7% случаев) сопровождалась болями в животе и спазмами сигмовидной кишки. Описанные выше симптомы

поражения слизистой толстой кишки нашли свое отражение и в анализе копрологического исследования. Так, у 68,3% больных отмечалось большое количество лейкоцитов и эритроцитов в слизи, у 74,2% — нарушение ферментативной активности и у 42,4% — положительная реакция Грегерсена, у 21,7% пациентов — длительное (до 7 дней) бактериовыделение.

При лечении больных детей таблетированным циклофероном уже в период ранней реконвалесценции наблюдалась нормализация показателей анаэробного звена микробиоценоза слизистой толстой кишки. Уровень бифидо- и лактобактерий в 1 г испражнений, выраженный в логарифмах, достоверно увеличивался на 1–2 порядка. Наряду с этим, в просвете толстой кишки наблюдалось достоверное увеличение ($p < 0,05$) представителей аэробной и анаэробной микрофлоры.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что циклоферон обладает прямым и опосредованным иммуномодулирующим действием при сальмонеллёзной и иерсиниозной инфекции у детей. Используемый препарат циклоферон при лечении данных инфекций у детей, в отличие традиционной антибактериальной терапии, приводит к более быстрому купированию местных и системных симптомов, к снижению частоты негладкого течения болезни (суперинфекция, обострение) и оказывает положительное действие на антиинфекционную резистентность слизистой толстой кишки, что выражается в нормализации микробиологии просвета толстой кишки (увеличение индигенной анаэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры). элиминации возбудителя и условно-патогенной микрофлоры. Включение циклоферона в терапию сальмонеллёзной инфекции способствует более редкому формированию реконвалесцентного бактериовыделения сальмонелл.

ЛИТЕРАТУРА

- Кафтырева Л. А. Сальмонеллезы на территории Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации в 2005–2009 гг. Аналитический обзор, С-Пб., 2009; 46.
- Лобзин Ю. В. и др. Детские инфекции на современном этапе: проблемы и пути их решения. Журн инфектол 2009; 1: 1: 23–29.
- Ценева Г. Я., Сварваль А. В., Воскресенская Е. А. Методы идентификации вирулентных *Yersinia enterocolitica*. Журн микробиол эпидемиол иммунол 2003; 6: 80–86.

- Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. СПб.: 2002: 77.
- Железова Л. И. Клинико-лабораторные особенности микробиологических нарушений слизистой толстой кишки при острых кишечных инфекциях у детей: дис. ... к. м. н. / Л. И. Железова. СПб: НИИДИ, 2006. 154 с.
- Лобзин Ю. В., Макарова В. Г., Корвякова Е. Р., Захаренко С. М. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей. С-Пб: ООО 2003; 256.

7. Учайкин В. Ф., Новокшионов А. А., Мазанкова Л. Н., Соколова Н. В. Острые кишечные инфекции у детей. Пособие для врачей. М.: 2003; 34.
8. Ющенко Г. В. Псевдотуберкулёз и иерсиниоз: эпидемиологические и экологические аспекты. В сб. «Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулёз), и другие актуальные инфекции». СПб.: 2000; 2.
9. Новые технологии в диагностике, терапии и тактике этапного наблюдения иерсиниозной инфекции у детей / Сост. Тихомирова О. В., Бехтерева М. К. и др. Учебное пособие. СПб.: 2001; 32.
10. Пат. № 275634 Российская Федерация, МПК G01T33.52. Способ прогнозирования течения ОКИ у детей / А.С.Кветная, Л.И.Железова; опубл. 27.04.2006. БИ № С 2.
11. Васякина Л. И. Клинические формы иерсиниозной инфекции и механизмы иммунной защиты у детей. Автореферат дисс... к.м.н. Санкт-Петербург. 2002; 23.
12. Воскресенская Е. А., Ценева Г. Я. Иммунологические показатели при патологии, обусловленной иерсиниозами. Журн микробиол 1996; 5: 68—73.
13. Дьяченко А. Г., Липовская В. В., Дьяченко П. А. Особенности иммунного ответа при острых кишечных инфекциях, вызванных патогенными энтеробактериями. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2001; 5: 108—113.
14. Железникова Г. Ф., Иванова В. В., Васякина Л. И. и др. Иммунный ответ при остром псевдотуберкулёзе у детей. Мед иммунол 2002; 4: 1: 45—52.
15. Беседнова Н. Н., Сомов Г. П. Рецидивы псевдотуберкулёза и их прогнозирование. Эпидемиол инфекц бол 2000; 2: 52—56.
16. Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержден Приказом Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).
17. Гордеев А. В., Малашенкова В. Г., Седулина О. Ф. и др. Новое в диагностике и лечении псевдотуберкулёза у детей. В сб. «Новые технологии в терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей». СПб.: 2000; 27.
18. Бехтерева М. К., Тихомирова О. В. и др. Генерализованная сальмонеллёзная инфекция у ребенка с первичным иммунодефицитом. Лечащий врач: мед научно- практ журн 2009; 4: 77—79.
19. Ющук Н. Д. Иерсиниозы / Н. Д. Ющук, Г. Я. Ценева. М.: Монография, 2003; 250.
20. Mosmann T., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996; 17: 138—146.

ЦИКЛОФЕРОН®

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



www.polysan.ru



ЩИТ
И МЕЧ
ИММУННОЙ
ЗАЩИТЫ

- Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона
- Оригинальный механизм фармакологического действия
- Безопасность, надежность и доказанная эффективность
- Идеальная совместимость
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

Показания к применению:

Таблетки

(PerN^o 001049/02):
вирусные инфекции
(грипп, ОРЗ, гепатиты, герпес),
кишечные инфекции,
нейроинфекции

Инъекции

(PerN^o 001049/03):
вирусные инфекции,
заболевания передаваемые
половым путем, кишечные
инфекции, нейроинфекции

Линимент

(PerN^o 001049/01):
уретриты, баланопоститы,
вагиниты, стоматиты,
пародонтиты

Форма выпуска: раствор для инъекций
125 мг/мл в ампулах по 2 мл №5;
таблетки по 0,15 г, покрытые
кишечнорастворимой оболочкой;
линимент 5% тубы по 5 мл и 30 мл



Роль микробиологического мониторинга в лечении больных с трахеопищеводными свищами ятрогенного происхождения

Н. С. БОГОМОЛОВА, В. Д. ПАРШИН, Г. А. ВИШНЕВСКАЯ, Л. В. БОЛЬШАКОВ, С. М. КУЗНЕЦОВА

Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

Microbiological Monitoring in Therapy of Patients with Iatrogenic Esophageotracheal Fistula

N. S. BOGOMOLOVA, V. D. PARSHIN, G. A. VISHNEVSKAYA, L. N. BOLSHAKOV, S. M. KUZNETSOVA

B. I. Petrovsky Russian Scientific Centre of Surgery, Moscow

Проанализированы результаты микробиологической диагностики инфекционно-воспалительных осложнений у больных с трахеопищеводными свищами ятрогенного происхождения и тактики антибактериальной профилактики и терапии у таких больных за 9-летний период (2003—2011 гг.) наблюдения. Установлено, что основными микроорганизмами, колонизирующими трахеобронхиальное дерево у пациентов с ятрогенными заболеваниями трахеи и пищевода, являются *S.epidermidis*, *S.aureus*, энтеробактерии, *P.aeruginosa* и грибы рода *Candida*. Отмечено нарастание резистентности *S.epidermidis* в отношении рифампицина, моксифлоксацина и особенно цiproфлоксацина, резистентность *S.aureus* не подверглась существенным изменениям, при этом у всех представителей рода *Staphylococcus* за время наблюдения сохранялась стабильно высокая чувствительность к ванкомицину и линезолиду. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий чаще всего выделяли штаммы *P.aeruginosa*, для которых наблюдалось снижение доли штаммов, сохранявших чувствительность к препаратам (кроме полимиксина В), позиционировавшимся ранее как антисинегнойные антибиотики — имипенему и цефепиму. С учётом того, что в этиологии гнойно-воспалительных процессов в области трахеопищеводных свищей удельный вес *P.aeruginosa* колеблется в пределах от 9,3 до 17,5%, это необходимо учитывать при проведении антибактериальной терапии. Отмечается повышение частоты инфекционных осложнений, вызванных другими НФГБ — ацинетобактериями, в первую очередь — *A.baumannii*. Для различных штаммов грибов рода *Candida* характерна зависимость степени чувствительности от селективного давления нерациональной терапии, а также от их видовой принадлежности (наличие природноустойчивых видов — *C.krusei* и *C.glabrata*), что делает необходимым не только видовую идентификацию, но и определение резистентности выделенного штамма *Candida* sp. в каждом отдельном случае.

Ключевые слова: трахеопищеводные свищи, микробиологический мониторинг, антибиотикотерапия.

The results of the microbiological diagnosis of infective inflammatory complications in patients with iatrogenic esophageotracheal fistula and the tactics of their antibacterial prophylaxis and therapy within a 9-year observation period (2003—2011) were analysed. The main organisms colonizing the tracheobronchial tree in the patients were *S.epidermidis*, *S.aureus*, enteric bacteria, *P.aeruginosa* and *Candida*. An increase of the *S.epidermidis* resistance to rifampicin, moxifloxacin and especially ciprofloxacin was observed. The resistance of *S.aureus* did not significantly change. Within the observation period, high susceptibility of all the *Staphylococcus* isolates to vancomycin and linezolid remained stable. Among the nonfermenting gramnegative bacteria, the *P.aeruginosa* isolates were the most frequent and characterized by a lower portion of the isolates with preserved susceptibility to the agents (except polymyxin B) known earlier as antipseudomonic antibiotics, i.e. to imipenem and ceftazidime. Since the proportion of *P.aeruginosa* in the etiology of pyoinflammatory processes in the region of esophageotracheal fistula ranged within 9.3 to 17.5%, the fact should be considered in the antibiotic therapy. There was observed an increase in the frequency of infectious complications due to other nonfermenting gramnegative bacteria (acinetobacters) and first of all *A.baumannii*. Various *Candida* isolates were characterized by dependence of the susceptibility on the selective pressure of nonrational therapy, as well as their species (the presence of such species as *C.krusei* and *C.glabrata* with natural resistance), that required not only the species identification but also determination of the *Candida* isolates resistance in every particular case.

Key words: esophageotracheal fistula, microbiological monitoring.

Прогрессивные реанимационные технологии, успешно применяемые в современной реконструктивной хирургии и спасающие жизнь сотням пациентов с ранее неоперабельными заболеваниями

ми, к сожалению, нередко сопровождаются развитием тяжелых ятрогенных осложнений. Среди них — инфекционно-воспалительные заболевания трахеи и пищевода, развившиеся вследствие длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) — медицинской процедуры, применяемой по разным показаниям [1—2]. У пациентов с тяжелыми заболеваниями, находящихся на ИВЛ, ситуация

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2. РНЦ хирургии им. Акад. Б. В. Петровского

усугубляется нарушением гомеостаза, микроциркуляции, снижением иммунологического статуса, а длительное пребывание в стационаре ведёт к колонизации трахеобронхиального дерева полирезистентными штаммами микроорганизмов нозокомиального происхождения.

Развившиеся у таких больных трахеопищеводные свищи при недостаточной изоляции трахеобронхиального дерева от пищеварительного тракта с повторными эпизодами аспирации приводят к развитию рецидивирующей аспирационной пневмонии, представляющей угрожающее жизни осложнение. В таких случаях хирургическое вмешательство применяется по жизненным показаниям, которое, в свою очередь, в силу анатомических особенностей области хирургического вмешательства, способствует развитию послеоперационных гнойно-септических осложнений, что ведёт к длительному гнойно-воспалительному процессу, обусловленному нозокомиальной микрофлорой. Все это опять требует повторного оперативного вмешательства для широкого вскрытия дыхательных путей, при этом содержимое их попадает на близкорасположенные ткани и повторно инфицирует их [3–4].

В тех случаях, когда трахеопищеводный свищ сочетается с рубцовым стенозом трахеи, нарушается эвакуация мокроты, а содержимое желудочно-кишечного тракта попадает в трахеобронхиальное дерево, все это приводит к развитию персистирующих лёгочных гнойно-инфекционных осложнений, резко ухудшающих состояние больных [5]. При выполнении операции по разобщению трахеопищеводного свища происходит широкое вскрытие дыхательных путей и органов пищеварительного тракта, при этом избежать попадания содержимого трахеобронхиального дерева в окружающие ткани практически невозможно. В такой ситуации проведение грамотной предоперационной, интраоперационной и послеоперационной антибактериальной терапии крайне важно для предотвращения инфекционно-воспалительных осложнений. Для её проведения необходим постоянный мониторинг микрофлоры, выделяемой у таких больных, и её чувствительности к антибиотикам.

В задачу настоящего исследования входило проанализировать результаты микробиологической диагностики инфекционно-воспалительных осложнений у больных с трахеопищеводными свищами ятрогенного происхождения и тактики антибактериальной профилактики и терапии за 9-летний период (2003–2011 гг.) наблюдения с целью разработки рекомендаций по лечению таких больных.

Материал и методы

В период с 2003 по 2011 гг. в отделение торакальной хирургии РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН поступили

на лечение 490 пациентов с ятрогенными повреждениями трахеи и пищевода. Все пациенты, поступившие в отделение, имели в анамнезе длительную искусственную вентиляцию лёгких продолжительностью от нескольких дней до 3 месяцев. У 456 (93,1%) пациентов были рубцовые стенозы трахеи, у 14 (2,9%) — трахеопищеводные свищи, у 20 (4,1%) рубцовые стенозы сочетались с трахеопищеводными свищами.

При поступлении у больных, с целью оптимизации предоперационной подготовки и подбора адекватной эмпирической антибиотикотерапии, проводили исследование микробиологического статуса. Микробиологическое мониторирование осуществлялось и в послеоперационный период.

Материалом для микробиологической диагностики было трахеальное отделяемое и смывы с трахеи, полученные во время бронхоскопии. Выделение чистых культур проводилось рутинными методами по общепринятой схеме [6,7], идентификация микроорганизмов — с использованием компьютерных систем «Микроб» и «Микроб-автомат». Для идентификации энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий использовались наборы реактивов Mikrolatest ENTEROtest 24 и Mikrolatest NEFERMtest фирмы Pliva-Lachema Diagnostika (Чехия). При идентификации стафилококков изучали морфологические и фенотипические характеристики: морфологию колоний, окраску по Граму, характер роста на агаре с маннитолом, наличие способности к плазмокоагуляции и лецитиназную активность, чувствительность к новобиоцину. Для идентификации выделенных грибов после их микроскопирования проводился посев на накопительную среду (сахарный бульон) и на среду Кандиселект 4 (фирма BIO RAD), представляющую собой хромогенную среду для первичного посева и прямой визуальной идентификации по цвету и форме колоний четырех основных видов грибов рода *Candida* — *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* и *C.krusei*. Расширенная биохимическая идентификация проводилась на среде Api 20 C фирмы Bio Merieux (20 тестов). Помимо этого, начиная с 2008 года, проводился иммуноферментный анализ плазмы крови больных для определения маннынового антигена *Candida* с использованием набора Platelia *Candida* Ag Plus (фирмы Bio-Rad) и иммуноферментный анализ на антитела IgG к *Candida albicans* с использованием набора Кандида-IgG-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест).

Чувствительность к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом на агаре Мюллера — Хинтона (Becton Dickinson, США) с использованием двукратных серийных разведений при микробной нагрузке 0,5 McFarland (конечная концентрация $1-2 \times 10^8$ клеток). Применялись диски с антибиотиками производства фирмы BBL Becton Dickinson (США).

Тестирование чувствительности микроорганизмов проводили в соответствии с рекомендациями CLSI, 2007 [8] и Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04.2004). При интерпретации значений диаметров зон подавления роста изучаемых микроорганизмов исходили из критериев, предлагаемых CLSI, 2007 [8].

Статистическую обработку осуществляли при помощи компьютерных систем Микроб-2 и Микроб-автомат.

Результаты и обсуждение

Основные возбудители. Изучение спектра микроорганизмов, выделенных у больных с ятрогенными заболеваниями трахеи и пищевода в период 2003–2011 гг., показало, что основными клинически значимыми микроорганизмами, выделяемыми при патологическом процессе в данной области, были *Staphylococcus aureus* (10,2–21,1%), *Staphylococcus epidermidis* (3,9–15,3%), представители сем. Enterobacteriaceae — *Klebsiella* spp. (6,5–12,3%) и другие энтеробактерии (*Enterobacter* spp., *Escherichia*

Таблица 1. Клинически значимые микроорганизмы, выделенные у больных с повреждениями трахеи и пищевода в 2003—2011 гг. (в %)*

Микроорганизмы	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13,3	10,4	10,4	7,4	8,7	3,9	10,0	15,3	7,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,4	14,9	14,4	20,3	13,8	21,1	15,5	10,2	11,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,3	17,5	9,5	9,2	12,7	10,5	10,9	12,7	17,7
<i>Acinetobacter</i> spp.	8,0	6,3	14,2	7,5	3,4	0,9	2,2	4,3	3,8
Прочие НФГБ**	12,0	3,2	3,7	8,1	7,3	6,2	8,8	4,3	9,8
<i>Klebsiella</i> spp.	10,7	9,5	12,3	7,5	10,9	7,1	11,0	6,5	10
Прочие энтеробактерии	24,3	30,2	24,2	29,7	33,3	38,0	29,7	37,0	28,2
<i>Candida</i> spp.	9,3	7,8	11,2	10,2	9,6	12,2	11,7	9,7	11,5
Другие микроорганизмы ***	0,7	0,2	0,1	0,1	0,3	0,1	0,2	—	0,5

Примечание. * — по отношению к общему количеству выделенных штаммов микроорганизмов (грибковых и бактериальных); ** — неферментирующие грамотрицательные бактерии; *** — *Enterococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Streptococcus* spp. и др.

Таблица 2. Частота выделения возбудителей грибковых инфекций из клинического материала больных в 2008—2011 гг. (в %)*

Микроорганизм	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
<i>Candida albicans</i>	3,2	5,3	5,0	7,2
<i>C. tropicalis</i>	1,7	1,7	1,6	0,8
<i>Candida</i> sp.	1,1	0,5	0,3	0,5
<i>C. krusei</i>	0,3	0,3	0,4	0,4
<i>C. glabrata</i>	0,3	0,3	0,7	1,1
<i>C. parapsilosis</i>	—	0,2	0,1	0,7
<i>C. lusitanae</i>	—	—	0,1	0,1
<i>Aspergillus</i> sp.	0,2	0,1	0,1	0,1
Плесневые грибы	0,3	0,2	0,1	0,1

Примечание. * — по отношению к общему количеству выделенных штаммов микроорганизмов (грибковых и бактериальных).

coli, *Proteus* и др. — 24,2—38,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,2—17,7%), другие неферментирующие грамотрицательные бактерии (3,2 — 12,0%) и грибы рода *Candida* (7,8 — 12,2%) (табл. 1).

9-летний период микробиологического мониторинга исследуемого контингента больных показал, что, при некоторых колебаниях в разные годы, спектр микрофлоры инфекционно-воспалительных очагов в области трахеи и пищевода оставался в пределах практически неизменяемого соотношения, в котором в исследуемый период постоянно преобладали грамотрицательные бактерии — представители семейства Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* и др.) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГБ). Среди последних чаще всего выделялась *Pseudomonas aeruginosa*, при этом отмечалось повышение частоты нозокомиальных инфекций, вызванных другими НФГБ; частота выделения *Acinetobacter* spp. колебалась в пределах 2,2—14,2% при некотором её снижении в 2008—2011 гг.

Доля стафилококков в описываемый период колебалась в пределах 20—27% с некоторым преобладанием *Staphylococcus aureus*.

Среди наиболее часто выделяемых при ятрогенных повреждениях трахеи и пищевода микроорганизмов особую роль играют представители грибковой микрофлоры, доля которых в исследуемые годы колебалась в пределах 7,8—12,2%, ос-

таваясь приблизительно на одном уровне, при чётком преобладании и увеличении доли *Candida albicans*, а также более частом выделении штаммов *C. parapsilosis* и *C. glabrata* (табл. 2 и 3).

Чувствительность к антибиотикам. Изучение чувствительности микроорганизмов к разным группам антибактериальных препаратов показало, что в отношении *S. epidermidis* наиболее выраженной активностью обладали ванкомицин и линезолид, к которым были чувствительны 97,6—100% и 99,2—100% штаммов соответственно (табл. 4). Практически такую же высокую чувствительность (в 95—100% и 99,3—100% случаев) к обоим препаратам отмечали и у штаммов *S. aureus* (табл. 5).

Высокую и стабильную чувствительность проявляли стафилококки к фузидину и рифампицину: в 2003—2008 гг. к фузидину были чувствительны от 87,5 до 94,9% штаммов *S. epidermidis*, а к рифампицину — 84,2—92,1%. Однако, начиная с 2008 г., отмечалось некоторое снижение чувствительности *S. epidermidis* к обоим препаратам: до 80,6% — к фузидиновой кислоте и 76,3% — к рифампицину. Близкой была чувствительность к фузидину (90,7—100%) и рифампицину (82,4—95,8%) у штаммов *S. aureus*, при этом она была менее вариабильной на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 5).

Среди препаратов, обладающих выраженным антистафилококковым действием, следует отметить и моксифлоксацин, к которому в 2003 г. бы-

Таблица 3. Видовое соотношение грибов рода *Candida*, выделенных в 2009–2011 гг. у больных с ятрогенными поражениями трахеи и пищевода (в %)

Виды <i>Candida</i>	Количество выделенных штаммов			
	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
<i>C.albicans</i>	61,1	47,2	59,4	66,0
<i>C.tropicalis</i>	24,7	24,3	22,7	7,5
<i>Candida</i> sp.	19,0	6,2	2,3	4,5
<i>C.parapsilosis</i>	—	3,0	1,6	6,0
<i>C.krusei</i>	4,9	2,7	4,7	3,8
<i>C.glabrata</i>	4,2	2,7	7,0	10,5
<i>C.lusitaniae</i>	—	—	2,3	0,8
Всего	100	100	100	100

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S.epidermidis* (в %), выделенных в 2003–2011 гг.

Антибиотики	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Ванкомицин	99,0	98,9	99,1	100	99,2	100	100	100	97,6
Фузидиевая кислота	94,9	90,7	92,9	89,6	87,7	87,5	82,3	80,6	90,0
Линезолид	—	—	99,5	99,2	99,6	100	100	100	100
Тигециклин	—	—	—	—	—	—	—	86,1	100
Рифампицин	92,1	84,2	90,0	89,2	85,0	87,5	79,4	76,9	76,3
Моксифлоксацин	89,7	82,3	82,6	78,8	76,3	75,0	72,7	75,4	87,3
Ципрофлоксацин	64,8	57,0	51,2	45,8	53,6	62,2	37,2	39,4	36,3

Таблица 5. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S.aureus* (в %), выделенных в 2003–2011 гг.

Антибиотики	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Ванкомицин	95,0	99,0	100	99,5	99,4	100	98,8	100	98,1
Линезолид	—	—	99,3	100	100	100	100	100	100
Тигециклин	—	—	—	—	—	—	—	88,5	100
Фузидиевая кислота	95,0	90,7	99,3	95,0	98,1	91,7	94,8	98,3	100
Рифампицин	86,1	94,0	87,4	82,4	92,5	95,8	88,0	89,6	91,9
Моксифлоксацин	78,4	81,8	86,2	76,6	88,0	83,5	87,2	89,1	92,8
Левовфлоксацин	—	65,6	68,7	67,9	81,3	66,7	77,6	78,8	78,1

ли чувствительны 89,7% штаммов *S.epidermidis*, с постепенным снижением, начиная с 2006 г., до 72,7% (в 2009 г.). В сравнении со *S.epidermidis* чувствительность *S.aureus* к моксифлоксацину незначительно изменялась на протяжении всего периода наблюдения, находясь в пределах 76,6–92,8% и имея тенденцию к её повышению. Количество штаммов *S.aureus*, чувствительных к левофлоксацину, колебалось в пределах 65,6–77,6% с определенной тенденцией к увеличению доли чувствительных в последние годы.

Анализ динамики изменения (в период 2004–2008 гг.) чувствительности к антибиотикам основных этиологически значимых энтеробактерий показал практически 2-кратное нарастание устойчивости штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* и *E.cloacae* к наиболее часто применяемым беталактамным антибиотикам — цефтазидиму и цефепиму и двум ингибиторозащищенным препаратам — пиперациллину/тазобактаму и цефоперазону/сульбактаму [9]. Установлено, что резистентность *K.pneumoniae* к цефтазидиму и цефепиму нарастала в течение пятилетнего периода наблюдения соответственно с 37 и 34% до 79 и 77%. Также нарастала резистентность к цефтазидиму и цефепиму у изученных штаммов *E.cloacae* (с 43 и 35% до 65 и 58%). Устойчивость штаммов *E.coli* к цефтазидиму и цефепиму возросла соответственно с 15,0 и 12%

до 32 и 31%. Отмечено также повышение частоты резистентности к цефтазидиму и цефепиму среди штаммов *P.mirabilis* с 12,0 до 24,2%.

Тенденция повышения частоты выделения устойчивых штаммов среди энтеробактерий отчетливо проявлялась при изучении устойчивости к двум ингибиторозащищенным беталактам. При этом необходимо отметить, что пиперациллин/тазобактам не использовался в Центре около 20 лет, в то время как цефоперазон/сульбактам достаточно интенсивно применяется в течение последних 9 лет. В наибольшей степени нарастание устойчивости к цефоперазону/сульбактаму отмечалось среди штаммов *E.coli* (с 1,2 до 14,0%).

В отношении изученных штаммов *P.aeruginosa* наибольшей активностью характеризовался полимиксин В, к которому были чувствительны от 92,9 до 100% штаммов (табл. 6). Частота изоляции штаммов *P.aeruginosa*, чувствительных к другим антисинегнойным антибиотикам — имипенему и цефепиму, за последние годы существенно снизилась. Сходная тенденция, хотя и в меньшей степени, наблюдалась в отношении пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама, а также — аминокликозидного антибиотика амикацина (см. табл. 6).

К имипенему, пиперациллину/тазобактаму и цефоперазону/сульбактаму в 2003 г. были чувствительны соответственно 91,8, 68,4 и 60,9% штаммов

Таблица 6. Чувствительность к антибиотикам штаммов *P.aeruginosa* (в %), выделенных в 2003—2011 гг.

Антибиотики	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Полимиксин В	100	98,8	100	97,8	97,0	100	92,9	97,4	92,2
Имипенем/циластатин	91,8	80,0	87,6	70,4	72,0	57,7	53,7	52,6	61,4
Цефепим	76,9	69,1	49,4	38,5	24,5	34,6	53,9	54,2	57,8
Пиперациллин/тазобактам	68,4	67,7	71,2	56,0	46,5	53,8	57,9	52,2	—
Амикацин	66,7	65,6	63,7	50,0	54,7	42,3	52,6	50,0	54,1
Цефоперазон/сульбактам	60,9	63,4	72,7	52,7	42,6	56,6	54,4	48,7	46,9

P.aeruginosa. В 2004 г. отмечалось незначительное снижение чувствительности к имипенему — до 80,0%, при этом чувствительность синегнойной палочки к пиперациллину/тазобактаму и цефоперазону / сульбактаму практически осталась неизменной. В 2005 г. выявлено повышение частоты изоляции штаммов, чувствительных к имипенему — до 87,6%, к пиперациллину/тазобактаму — до 71,2% и к цефоперазону/сульбактаму — до 72,7%, а затем в 2006—2007 гг. отмечено снижение частоты выделения чувствительных к этим антибиотикам штаммов — соответственно до 72,0, 46,5 и 42,6%. Чувствительность синегнойной палочки к цефепиму и амикацину на протяжении всего периода наблюдения снижалась вплоть до 2008 г., а затем в 2009—2011 гг. частота выделения чувствительных к цефепиму штаммов повысилась до 53,9—57,8%. В то же время, частота изоляции штаммов, чувствительных к амикацину, снизилась с 66,7% в 2003 г. до 42,3% в 2008 г.; в 2009—2011 гг. количество чувствительных вновь повысилось до 52,6—54,1%.

Представители рода *Acinetobacter* характеризуются высокой природной устойчивостью к большинству антибактериальных препаратов. Так, количество резистентных к цефтазидиму и цефепиму штаммов повысилось соответственно с 52,0 и 47,9% в 2004 г. до 77,1 и 62,2% в 2008 г. По нашим данным, антибиотиками, в отношении которых сохраняют чувствительность представители рода *Acinetobacter* в 90—97% случаев, являются полимиксины и в 45—55% случаев — карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) [10].

Анализ динамики чувствительности выделенных штаммов *Candida* spp. к антимикотикам показал высокий уровень чувствительности к амфотерицину В, нистатину и клотримазолу, при этом прослеживалось отчетливо выраженное различие в уровне чувствительности в зависимости от видовой принадлежности штаммов *Candida*, которое более всего проявлялось в отношении азолов [11]. Так, если практически 100% штаммов *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и *C.parapsilosis* были чувствительны к амфотерицину В, то среди *C.glabrata* и *C.krusei* от 50 до 60% штаммов проявляли к нему устойчивость. Близкая тенденция отмечалась и при анализе чувствительности к нистатину и кетоконазолу. Но более всего видоспецифичность штаммов *Candida* проявлялась при анализе чувствительности протестированных штаммов к флуконазолу: при сохранен-

Таблица 7. Чувствительность к флуконазолу грибов рода *Candida* (в %)

Виды <i>Candida</i>	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
<i>C.tropicalis</i>	54,0	68,0	78,1	62,5
<i>C.albicans</i>	68,0	62,4	96,2	91,2
<i>C.parapsilosis</i>	60,0	60,0	50,0	62,5
<i>C.glabrata</i>	34,0	60,0	70,0	73,3
<i>C.lusitaniae</i>	100,0	100,0	100	100
<i>C.krusei</i>	17,0	17,0	20,0	20,0
<i>Candida</i> spp.	57,0	60,0	100	50

ной чувствительности к нему у 70—90% штаммов *C.albicans*, у 60—70% *C.tropicalis* и 50—60% штаммов *C.parapsilosis* чувствительными к флуконазолу среди *C.krusei* были не более 20% штаммов при выраженной вариабельности в чувствительности (в пределах 34—80%) среди штаммов *C.glabrata* (табл. 7). Небольшой опыт чувствительности грибов рода *Candida* к вориконазолу показал, что к нему в 100% случаев были чувствительны штаммы *C.albicans*, *C. parapsilosis*, *C.lusitaniae* и *C.krusei*, в то время как устойчивыми к нему были 7% штаммов *C.glabrata* и 33% *C.tropicalis*.

Таким образом, на основании проведенного микробиологического анализа можно констатировать, что основными микроорганизмами, колонизирующими трахеобронхиальное дерево у пациентов с ятрогенными заболеваниями трахеи и пищевода, являются *S.epidermidis*, *S.aureus*, энтеробактерии, *P.aeruginosa* и грибы рода *Candida*. На протяжении исследуемого периода отмечено нарастание резистентности микроорганизмов к большинству используемых антибактериальных препаратов. Так, чувствительность *S.epidermidis* значительно снизилась по отношению к фузидину, рифампицину, моксифлоксацину и особенно к ципрофлоксацину. Резистентность *S.aureus* по отношению к различным группам препаратов практически не изменялась, а среди всех представителей рода *Staphylococcus* за время наблюдения сохранялась стабильно высокая чувствительность к ванкомицину и линезолиду.

Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий чаще всего выделяли штаммы *P.aeruginosa*, для которых наблюдалось снижение доли штаммов, сохранявших чувствительность к препаратам (кроме полимиксина В), позиционированным ранее как антисинегнойные антибиотики, — имипенему и цефепиму. С учётом того, что в этиологии гнойно-воспалительных процессов в области трахеопищеводных свищей удель-

ный вес *P.aeruginosa* колеблется в пределах от 9,3 до 17,5%, необходимо учитывать это при проведении антибактериальной терапии. Отмечается повышение частоты инфекционных осложнений, вызванных другими НФГБ — ацинетобактерами, в первую очередь — *A.baumannii*. Так, частота выделения *Acinetobacter* spp. за исследуемый период колебалась в пределах 2,3—7,9% с некоторой тенденцией к ее снижению в 2008—2011 гг.

Для различных штаммов грибов рода *Candida* характерна зависимость степени чувствительности от селективного давления нерациональной терапии, а также от их видовой принадлежности (наличие природноустойчивых видов — *C.krusei* и *C.glabrata*), что делает необходимым не только видовую идентификацию, но и определение резистентности выделенного штамма *Candida* sp. в каждом отдельном случае.

Антибактериальная терапия. Адекватная антибактериальная терапия, наряду с хирургическим вмешательством, является необходимым компонентом в лечении пациентов с ятрогенными поражениями трахеи и пищевода. Тяжесть состояния пациентов, нуждающихся в безотлагательной антибактериальной терапии, не всегда позволяет дожидаться результатов микробиологического исследования. В таких случаях эмпирический подход при подборе антибактериальных препаратов базируется на представлении об антибактериальном спектре препаратов и о резистентности основных возбудителей, колонизирующих трахеобронхиальное дерево.

Выбор режимов антибактериальной профилактики и лечения пациентов должен проводиться с учётом имеющихся бактериальных осложнений и факторов риска развития их генерализации у данных пациентов. К наиболее распространённым факторам риска, способствующим развитию инфекционных осложнений у больных с ятрогенными заболеваниями трахеи и пищевода, относятся:

А. Факторы, связанные с состоянием больного:

- наличие трахеостомы;
- нарушение питания;
- снижение иммунного статуса;
- нарушение целостности тканей (пролежни);
- сопутствующие хронические заболевания;
- энцефалопатия.

Б. Факторы, связанные с возбудителем:

- исходная степень контаминации очага инфекции;
- вирулентность возбудителя;
- резистентность к антибактериальным препаратам.

В. Окружающая среда (с точки зрения контаминации):

- длительность пребывания в ОРИТ.

Г. Факторы, обусловленные особенностями оперативного вмешательства:

- радикальность или паллиативность вмешательства (широта вскрытия дыхательных путей);
- продолжительность и объём операции;
- кровопотеря;
- интраоперационная антибиотико-терапия.

Д. Факторы, связанные с наличием микробиологического компонента в период операции:

- недостаточность мер по элиминации микробов, обсеменяющих операционную рану;
- незнание особенностей фармакокинетики антибиотика и эффекта его взаимодействия с другими препаратами.

Необходимо подчеркнуть, что условия проведения операции у таких больных требуют тщательной предоперационной подготовки больного, проведения грамотной антибиотикопрофилактики в предоперационный период, во время операции и в послеоперационный период.

Говоря о предоперационной подготовке пациентов, приходится учитывать способность бактерий образовывать структурированные сообщества — биоплёнки. Особый интерес представляют одновидовые биоплёнки в виду их клинической значимости. Они развиваются на интубационных, трахеостомических трубках, зондах, колонизируют организм хозяина и приводят к катетер-ассоциированной инфекции. Стандартное лечение антибиотиками может уничтожить только планктонные клетки, не затрагивая прикреплённые формы, которые способны выживать в биоплёнке и размножаться, когда терапия закончена.

Во время предоперационной подготовки после оценки состояния трахеостомы проводится муколитическая терапия (флуимуцил по 3,0 г два раза в день, лазолван — в виде ингаляций), в случае необходимости — курс санационной бронхоскопии и антибактериальная профилактика. Необходимость тщательной санации трахеобронхиального дерева обоснована ещё и тем моментом, что во время операции при вскрытии дыхательных путей высокорезистентные микроорганизмы, колонизирующие трахеобронхиальное дерево, попадают в окружающие ткани.

Если до операции антибактериальная терапия проводится только при наличии инфекционно-воспалительных осложнений (пневмония, пролежни и др.), то во время операции практически одновременно с введением наркоза уже всем пациентам вводится антибактериальный препарат, спектр активности которого включает подавляющее большинство потенциальных возбудителей.

При выделении у пациента полирезистентных культур *S.epidermidis* и *S.aureus* (особенно метициллинорезистентных штаммов) интраоперационно вводится ванкомицин — 1,0 г или линезолид — 600 мг внутривенно. Препараты группы фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин и др.) не применяются, так как они несовместимы с миорелак-

сантами, а фузидиевая кислота (к которой эти штаммы, как правило, сохраняют чувствительность) не используется из-за отсутствия лекарственной формы для инъекций.

В послеоперационном периоде применяются различные схемы антибактериальной профилактики и лечения, в частности: возможна монотерапия препаратами группы фторхинолонов (моксифлоксацин — по 400 мг один раз в день в/в, левофлоксацин — по 500 мг 2 раза в день в/в или *per os*) или рифампицином (по 300 мг 2 раза в день в/в). При отсутствии чувствительности стафилококков к этим препаратам применяется ванкомицин (по 1 г 2 раза в день в/в) или линезолид (по 600 мг два раза в день в/в или *per os*).

При выделении *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. интраоперационно применяются карбапенемы (предпочтительно имипенем/циластатин — 500 мг в/в) или пиперацillin/тазобактам (4,5 г в/в). При выделении у пациента высокорезистентных штаммов с множественной устойчивостью к подавляющему большинству антибиотиков, но чувствительных к полимиксину В и в меньшей степени к карбапенемам, интраоперационно вводят препараты группы карбапенемов, так как полимиксин В (так же как и фторхинолоны) несовместим с миорелаксантами. В послеоперационном периоде продолжается применение одного из перечисленных выше препаратов под контролем бактериологического мониторинга и в ряде случаев, при необходимости, в сочетании с ингаляционной формой полимиксина В.

Противогрибковая терапия проводится только в случае присоединении грибковых микроорганизмов. При этом учитывается чувствительность выделенных грибковых штаммов к антифунгальным препаратам. В ряду антифунгальных препаратов предпочтительнее применение липидной формы амфотерицина В, вориконазола либо каспофунгина и в меньшей степени — флуконазола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паршин В. Д. Хирургия рубцовых стенозов трахеи. М.: 2003; 3—152.
2. Фоломеев В. Н., Сотникова В. Н., Панфёров А. В. и др. Влияние интубации на состояние полых органов шеи у больных с различными сроками искусственной вентиляции. Клин анестезиол реаниматол 2005; 2: 2: 21—25.
3. Grillo H. C. Acquired tracheoesophageal and bronchoesophageal fistulas. Surgery of the Trachea and Bronchi. 2004; 301—341.
4. Mazur P., Bremner R. M. Tracheoesophageal fistula. Pearson's Thoracic Esophageal Surg 2008; 1: 299—305.
5. Macchiarini P., Verhoye J.-P., Chapelier A. et al. Evaluation and outcome of different surgical techniques for postintubation tracheoesophageal fistulas. J Thoracic Cardiovasc Surg 2000; 119: 268—276.
6. Климов Н. Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. С.-Пб.: 2008.
7. Клиническая лабораторная аналитика. Т 4. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / Под ред. В. В. Меньшикова. М.: 2003; 815.
8. CLSI document M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth International Supplement.
9. Богомолова Н. С., Большаков Л. В., Орешкина Т. Д., Кузнецова С. М. Динамика приобретенной резистентности к бета-лактамам антибиотикам основных грамотрицательных возбудителей инфекций в реконструктивной хирургии в 2004—2008 гг. Антибиотики и химиотер 2010; 55: 1—2: 21—29.
10. Богомолова Н. С., Большаков Л. В., Кузнецова С. М., Орешкина Т. Д. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в реконструктивной хирургии: частота выделения и чувствительность к антибиотикам. Анестезиол реаниматол 2010; 3: 12—18.
11. Богомолова Н. С., Большаков Л. В., Кузнецова С. М., Дашкова Н. Г. Кандидозы в хирургической клинике: видовой состав возбудителей, чувствительность к антибиотикам, превентивная терапия. Анестезиол реаниматол 2011; 5.
12. Paterson D. L. «Collateral Damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2004; 38: Suppl4: 341—345.
13. Paterson D. L., Ko W. C., Von Gottberg A. et al. International prospective study of *K.pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. Ann Intern Med 2004; 140: 26—32.
14. Combes A., Figliolini C., Trouillet J. L. et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. Crit Care Med 2003; 31: 1102—1107.

Заключение

Современный микробиологический мониторинг включает в себя определение не только вида микроорганизма, но и его чувствительности к широкому кругу антибиотиков, что крайне важно у пациентов с нозокомиальной микрофлорой.

Исследование тенденций роста резистентности наиболее клинически важных микроорганизмов, оценка закономерностей селекции и распространения «проблемных» возбудителей и учёт возможности развития феномена «параллельного ущерба» [12] позволяют сформулировать ряд принципов рационального использования антибактериальных препаратов. Среди них: для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных энтеробактериями и НФГБ, целесообразно использовать в основном карбапенемы (имипенем, меропенем), которые сохраняют высокую активность, вне зависимости от наличия или отсутствия продукции ими бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС); цефалоспорины III—IV поколения не могут считаться препаратами первоочередного выбора для эмпирической терапии грамотрицательных инфекций, поскольку известна зависимость между их предшествовавшим использованием и риском развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими *K.pneumoniae* и *E.coli* [13]; при инфекциях, вызванных грамположительными кокковыми микроорганизмами, наиболее целесообразно применение у обсуждаемой категории больных ванкомицина, линезолида и фузидина. Весьма целесообразным путём оптимизации антибиотикотерапии является сокращение длительности назначения препаратов, поскольку неоправданно продолжительная терапия является фактором риска колонизации резистентными возбудителями, что может привести к повторному эпизоду инфекции [14].

Иммуотропные средства в терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы

Л. Е. ШАРАПОВА, А. А. ШУЛЬДЯКОВ, Е. П. ЛЯПИНА

Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского

Immunotropic Agents in Therapy of Chronic Degenerative Diseases of the Vulva

L. E. SHARAPOVA, A. A. SHULDYAKOV, E. P. LYAPINA

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov

Обследовано в проспективном рандомизированном исследовании 60 больных с хроническими дистрофическими заболеваниями вульвы (ХДЗВ). Изучены клиническая эффективность циклоферона в комплексной терапии больных ХДЗВ и его влияние на динамику показателей качества жизни, параметров психофункционального статуса.

Ключевые слова: хронические дистрофические заболевания вульвы, циклоферон, качество жизни

The prospective randomized study involved 60 patients with chronic dystrophic diseases of the vulva. The clinical efficacy of cycloferon in the complex treatment of the patients and its on the psychological and functional state and the dynamics of the life quality were investigation.

Key words: vulva, chronic dystrophic diseases of vulva, cycloferon, treatment, life quality.

На фоне роста воспалительных страданий нижнего отдела гениталий [1], особой проблемой встают такие хронические дистрофические заболевания вульвы (ХДЗВ) — как склеротический лишай (СЛ) и плоскоклеточная гиперплазия (ПГ), отнесенные в соответствии с современными представлениями к доброкачественным заболеваниям [2]. Признан многофакторный характер происхождения СЛ и ПГ вульвы и ассоциация их с хроническим воспалением женской половой сферы [3]. На практике клиницисты часто используют термины крауроз и лейкоплакия вульвы.

Для ХДЗВ характерен рецидивирующий тип течения, что отражает нерешённость проблемы лечения патологии и актуальность поиска путей её совершенствования [2]. В настоящее время показана решающая роль иммунной системы в патогенезе развития хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта [8, 9]. Перспективным в последние годы при разнонаправленных изменениях иммунитета считаются иммуномодуляторы (особенно обладающие противовоспалительным эффектом), к которым относится циклоферон [5].

Качество жизни (КЖ) является интегральным показателем, отражающим оценку человеком

степени своего благополучия, способность индивида к функционированию в обществе — его трудовую и общественную деятельность, личную жизнь, яркость мироощущения, способность и возможность самореализации, и абстрактно суммирует весь комплекс физических и интеллектуальных характеристик пациента [6, 7]. В то же время КЖ конкретного индивида зависит от его способности выполнять основные физиологические функции, в том числе сексуальные, от наличия у него болевой симптоматики, а также, что наиболее важно, от субъективного ощущения благополучия или нездоровья. В современных условиях неотъемлемой составляющей клинической оценки любого метода лечения становится определение КЖ больного.

Цель работы — анализ эффективности циклоферона в комплексной терапии больных ХДЗВ.

Материал и методы

Проведено обследование 60 пациенток с ХДЗВ с помощью психофункциональных и традиционных клинико-лабораторных методов. В исследование включались больные ХДЗВ в возрасте от 45 до 65 лет, подписавшие Протокол информированного согласия о целях и характере исследования, не имеющие противопоказаний для применения иммуотропной терапии.

Критериями исключения были: тяжёлая соматическая патология, выявленные неопластические процессы вульвы, повышенная чувствительность к компонентам препарата, отсутствие приёма лекарственных препаратов, витаминов и биологически активных добавок, способных повлиять на изучаемые показатели, в течение последних 6 месяцев.

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 12. Саратовский ГМУ

Таблица 1. Клинические симптомы ХДЗВ на 30–31 день от начала терапии в зависимости от метода лечения ($M \pm m$).

Симптомы	До лечения $n=60$	1-я группа (циклоферон, $n=30$)	2-я группа (традиционные методы, $n=30$)
Зуд вульвы	98±0,2*	35±,78**	70±3,5
Жжение в аногенитальной области	92±0,9*	40±3,9**	75±1,8
Мучительные боли в области вульвы, связанные с мочеиспусканием	91±0,8*	34±3,49**	60±2,3
Диспареуния	34±8,5*	55±3,5**	37±3,2
Сухость вульвы и влагалища	86±7,2*	62±4,2**	78±1,9
Расстройства мочеиспускания	62±6,1*	45±4,3**	56±4,2
Боли в области малого таза	33±4,2*	15±9,5**	28±5,8

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении между пациентами до лечения и женщинами 1-й и 2-й групп; ** — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении результатов между 1-й и 2-й группами.

Комплекс обследования больных подразумевал гормональное, вирусологическое, микробиологическое, гемостазиологическое, патоморфологическое, ультразвуковое и доплерометрическое исследования. Терапевтическая тактика у всех больных с ХДЗВ была традиционной, направленной на ликвидацию воспалительных изменений, улучшение трофики тканей, снятие психоэмоционального напряжения и чувства зуда. Методом случайной выборки все больные были разделены на две группы (по 30 человек в каждой). В 1-й группе дополнительно в комплекс лечебных мероприятий был включен курс циклоферона (10 внутримышечных инъекций по схеме: в 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 10-, 12-, 16-, 20- и 23-й день от начала лечения). 2-я группа женщин получала только базисную терапию. Группу сравнения составили 30 женщин, сопоставимых по экстрагенитальной патологии, по возрасту, социальному статусу. После рандомизации существенных различий по полу, возрасту, основным клинико-лабораторным показателям между двумя группами не было.

Исследование психоэмоциональной сферы, показателей КЖ больных в динамике (при поступлении и на 30–31-й день лечения) проводили с применением опросника КЖ по методике SF-36 (Version 2 of the SF-36 Health Survey); методики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения («САН» В. А. Доскин); теста Ч. Спилбергера — Л. Ханина для определения уровня тревожности; «Шкалы астенизации» для оценки выраженности астенического синдрома (адаптирована И. Чертовой). Для верификации депрессивных расстройств у пациентов с ХДЗВ использовали опросник Center of Epidemiological Studies-Depression scale CES-D, адаптированный для использования в России [8]. Выраженность симптомов депрессии оценивалась в баллах: до 19 баллов — отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии; более 19 баллов — лёгкая степень депрессии; более 26 баллов — выраженная степень депрессии.

Полученные результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. При соответствии данных нормальному распределению применяли t -критерий Стьюдента–Фишера, с помощью которого анализировали значимость различий групп по среднему значению показателя. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался, равным 0,05. Средние выборочные значения представлены как $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка средней.

Результаты и обсуждение

Ведущими симптомами склеротического лишая в сочетании с лейкоплакией вульвы были: зуд и жжение в аногенитальной области, более выраженные после мочеиспускания (96,6%); сухость

(90%); стойкие тазовые боли, локализующиеся в пояснично-крестцовой области и иррадиирующие во внутреннюю поверхность бедра (30%); диспареуния (46,6%). При пальпации стенок малого таза в области проекции *n. Pudendus* (86,6%) отмечалась резкая болезненность, более выраженная справа. При осмотре отмечалась атрофичность области клитора, больших и малых половых губ, белесоватость и отёчность поражённых участков, многочисленные расчёсы и ссадины, сухость тканей вульвы. Для крауроза в тканях вульвы были характерны преимущественное поражение её внутренних отделов, симметричность (бабочкообразные половые губы), а также выраженная сопутствующая возрастная атрофия внутренних половых органов. При этом большие половые губы были плоские, мало выступали, а малые половые губы и клитор значительно уменьшены. Вульварное кольцо резко сужено и практически нерастяжимо. При сочетании с лейкоплакией (плоскоклеточной гиперплазией) на слизистой оболочке преддверия влагалища визуализировался участок белой кожи или утолщенной бляшки.

Для оценки особенностей поражения слизистой вульвы проводилось расширенное вульвоскопическое исследование с применением пробы с 3% раствором уксусной кислоты и пробы Шиллера. Вульвоскопическая картина была характерной: белесоватость и атрофия малых половых губ, клитора, отёчность подслизистых и подкожных тканей, трещины, кровоподтёки, следы от многочисленных расчёсов. Диагноз у всех больных верифицирован на основании данных морфологического исследования биоптата вульвы с изменённых тканей.

При анализе результатов лечения больных ХДЗВ, прежде всего, учитывали динамику клинических симптомов заболевания. Установлено, что у больных 1-й группы на фоне комплексной терапии с включением иммуномодулятора циклоферона клинические проявления ХДЗВ в виде зуда и жжения в аногенитальной области, сухости, тазовых болей, а также диспареунии и расстройств мочеиспускания редуцировались динамичнее, чем во 2-й группе (табл. 1).

Таблица 2. Психофункциональная сфера (баллы) у больных ХДЗВ в зависимости от метода терапии ($M \pm m$)

Симптомы	До лечения $n=60$	1-я группа (циклоферон, $n=30$)	2-я группа (традиционные методы, $n=30$)
Опросник САН:			
самочувствие	$2,4 \pm 0,1^*$	$3,4 \pm 0,08^{**}$	$3,1 \pm 0,03$
активность	$3,1 \pm 0,1^*$	$4,4 \pm 0,6^{**}$	$2,8 \pm 0,2$
настроение	$2,8 \pm 0,1^*$	$4,6 \pm 0,1^{**}$	$3,2 \pm 0,6$
Уровень депрессии («Шкала депрессии»)	$16,20 \pm 1,2^*$	$12,1 \pm 0,5^{**}$	$10,1 \pm 0,5$
Уровень тревожности (тест Спилберга–Ханина):			
реактивная	$57,5 \pm 0,2^*$	$46,3 \pm 0,2^{**}$	$50,3 \pm 0,2$
личностная	$56,1 \pm 0,4^*$	$42,3 \pm 0,2^{**}$	$48,3 \pm 0,4$
Уровень астении («Шкала астенизации»)	$32 \pm 0,8^*$	$76,4 \pm 1,6^{**}$	$46,4 \pm 1,2^*$

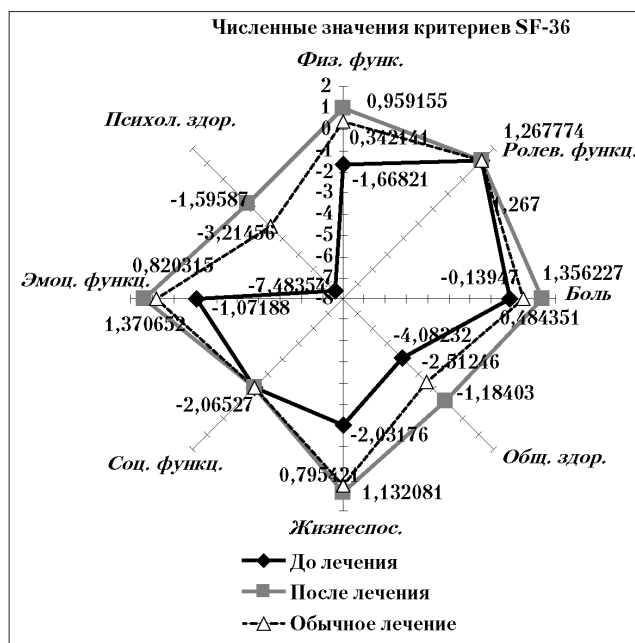
Через месяц от начала лечения в 1-й группе улучшение отмечено пациентами в 30% случаев, значительное улучшение — в 70%, в то время как во 2-й группе соответственно в 60 и 30%, а 6,7% случаев во 2-й группе больные указали об отсутствии положительной динамики.

У больных ХДЗВ при оценке психофункционального статуса выявлены значительные изменения: типичной для большинства была устойчивая склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги, беспокойством, нервозностью. Большая часть обследованных женщин указывали на потерю интереса к жизни и работе, депрессию, участвовавшие конфликты в семье, связанные с диспареунией.

Результаты тестирования по методике «САН» определили достоверное снижение показателей по всем категориям («самочувствие» — $2,4 \pm 0,1$ балла, «активность» — $3,1 \pm 0,1$ балла, «настроение» — $2,8 \pm 0,1$ балла), что отражало снижение подвижности, скорости и темпа протекающих функций, утомлении и падении работоспособности, изменении эмоционального состояния (табл. 2).

Параметры CES-D свидетельствовали о депрессивных расстройствах, соответствующих показателям оценочной шкалы депрессии от 19 до 28 баллов, средний балл которых по шкале CES-D был равен $21,20 \pm 1,20$ и соответствовал лёгкой степени депрессии у половины (50%) больных. У остальных пациенток, не имеющих симптомов депрессии, средний балл по шкале CES-D не превышал 19 и составил $8,41 \pm 3,87$. Результаты CES-D явились основанием для психиатрического консультирования 2 больных ХДЗВ, имеющих высокий уровень депрессии. Уровень реактивной тревожности у 45 больных (75%) в среднем составил 57,5 баллов (высокая реактивная тревожность), уровень личностной тревожности у 51 пациентки (85%) был 56,1 балл (высокая личностная тревожность). При оценке астении выявлена высокая степень выраженности астенического синдрома в 65% случаев, умеренная степень выраженности — в 35%.

Следовательно, важнейшими проблемами женщин с ХДЗВ явились беспокойство по поводу прогноза заболевания, неуверенность в благо-



Результаты тестирования обследованных женщин с ХДЗВ на основе опросника «Качество жизни» до и после лечения.

приятном исходе, канцерофобия и собственные ощущения: постоянное чувство жжения, дискомфорта, зуда в области вульвы, тазовые боли и т. д. При этом значительное ухудшение качества жизни отмечалось у женщин с более длительным анамнезом заболевания. Подобная зависимость выявлена и при других гинекологических заболеваниях [8, 9].

Определяющим факторами, ухудшающими психологическую сферу КЖ, являлись показатели шкал «эмоциональное функционирование» и «социальное функционирование», низкие значения по которым выявлены в 80 и 62,5% случаев соответственно. Сравнительная оценка показателей качества жизни больных ХДЗВ, проведенная в динамике через 30 дней, проиллюстрирована на рисунке.

Численные значения были получены путем суммирования произведений Z-критерия SF-36 и весовых коэффициентов для получения общей балльной характеристики SF-36. Суммировались значе-

ния, характеризующие соответственно каждый из 8 компонентов опросника SF-36 для психического и физического здоровья, в результате получали общее значение каждого компонента и соответственно его изменение. Полученные данные можно рассматривать как абсолютную числовую характеристику каждого из 8 компонентов SF-36 без разделения на психическое и физическое здоровье. Настоящие показатели получены в результате сложения произведений «Z-критерий • весовой показатель» из формул для расчёта физического и психического компонентов здоровья и умножения получившихся результатов на 10, что отображает абсолютные численные характеристики каждого из параметров SF-36 без перевода в баллы.

Улучшение КЖ после базисной патогенетической терапии отмечено по шкалам физического функционирования (PF), ролевых ограничений вследствие физических проблем (RP), восприятия общего состояния здоровья, энергичности/жизнеспособности (VT), социального функционирования (SF), ролевых ограничений вследствие эмоциональных проблем (RE), психического здоровья (MH). Однако, в 1-й группе, где лечение было дополнено циклофероном, положительная динамика была более выраженной, а показатели качества жизни пациенток с ХДЗВ достоверно отличались от группы больных, получавших тради-

ционную терапию. Необходимо подчеркнуть, что восстановление параметров КЖ и психофункциональных показателей у больных 1-й группы чётко коррелировало с клиническим улучшением.

Показатели «САН» у пациентов 1-й группы были значительно выше, чем у больных 2-й группы. При оценке параметров, отражающих показатели психофункционального статуса, отмечено снижение уровня тревожности, депрессии, астенического синдрома на фоне проводимой терапии в обеих обследуемых группах, однако у пациентов 1-й группы (циклоферон) динамика изучаемых параметров была более благоприятной.

Выводы

1. Развитие патологического процесса при ХДЗВ протекает со значительным снижением качества жизни больных и дисбалансом психофункциональных показателей с ухудшением физического, психологического здоровья, социального функционирования.

2. Использование в комплексе терапевтических мероприятий у больных с ХДЗВ циклоферона позволяет существенно ускорить наступление ремиссии, позитивно отражается на самочувствии больных и сопровождается повышением качества жизни с улучшением психофункционального состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамова Г. Р., Костава М. Н. Оценка эффективности и приемлемости комбинированной терапии неспецифического вагинита и цервицита. Гинекология. 2011; 13 (1): 4—7.
2. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища. Пер. с англ. М: Издательство Бином, 2009; 320—354.
3. Carli P., Mannone F., de Magnis A. et al. Pathogenesis of lichen sclerosus: an update. J. Gynecol Oncol 2005; 10: 173—178.
4. Marini A., Blecken S., Ruzicka T., Hengge U. R. New aspects of pathogenesis and treatment Lichen sclerosis. Hautarzt. 2005; 56: 550—555.
5. Шульдяков А.А., Молодкина О. Н., Ляпина Е. П. и др. Клинико-иммунологическая эффективность циклоферона в комплексном лечении хронического бруцеллёза. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2006; 2: 30—32.
6. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: изд. дом «Нева», 2002; 320.
7. Орлов В. Ф., Гиляровский С. В. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине. М.: Медицина, 1992; 64.
8. Андрищенко А. В., Дробизев М. Д., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2003; 5: 11—18.
9. Летяева О. И. Факторы местного иммунитета репродуктивной системы у женщин с хламидийной инфекцией. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 5: 65—69.

Эффективность азитромицина и его влияние на состояние цитокиновой системы при урогенитальных инфекциях

А. А. ХРЯНИН¹, О. В. РЕШЕТНИКОВ², И. Д. САФРОНОВ^{1,3}, А. Н. ТРУНОВ³, Н. Б. КУЛИКОВА¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России,

² Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

³ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

Efficacy of Azithromycin and Its Impact in Cytokine System in Urogenital Infections

A. A. KHRyanIN, O. V. RESHETNIKOV, I. D. SAFRONOV, A. N. TRUNOV, N. B. KULIKOVA

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Research Institute of Therapy, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

В исследование было включено 75 больных с хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекцией. При проведении этиотропной терапии использовался азитромицин в курсовой дозе 1,0–1,5 г в зависимости от выявленной инфекции. Результаты терапии азитромицином, кроме высокого уровня эрадикации, свидетельствуют о её влиянии на уровень цитокинов в организме больных, что характеризуется достоверным повышением содержания ИНФ- γ и снижением ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови.

Ключевые слова: *C.trachomatis*, *M.genitalium*, урогенитальная инфекция, азитромицин, цитокины.

Seventy five patients with urogenital chlamydial and mycoplasmic infections were enrolled in the trial. In the etiotropic therapy azithromycin was used in the standard dosage (1.0–1.5 g) depending on the infection. The treatment with azithromycin, in addition to the high eradication rates, was also evident of its effect on the cytokine levels in the patients, that was characteristic of a significant increase of the IFN- γ level and a decrease of the IL-1 β and IL-6 levels in the blood.

Key words: *C.trachomatis*, *M.genitalium*, urogenital infection, azithromycin, cytokines.

Введение

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем современного общества. В последние два десятилетия эти инфекции, помимо «классических» венерических заболеваний (сифилис, гонорея), включают и так называемые болезни нового поколения: хламидиоз, трихомониаз, папилломатоз, герпес и др. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 200 млн случаев гонореи, 250 млн — урогенитального трихомониаза, 200–250 млн — урогенитального хламидиоза и 50 млн — сифилиса. Сходная эпидемиологическая ситуация отмечается и в Российской Федерации [1]. Как установлено в последние годы, и хламидийная, и микоплазменная инфекции оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье и вызывают ряд серьезных осложнений: вторичное бесплодие, внематочная и прерванная беременность, рак шейки матки, эпидидимиты, простатиты и др [2,

3]. Это предъявляет существенные требования к эффективности и безопасности антибактериальной терапии при ИППП [4].

В настоящее время при лечении хламидийной (*C.trachomatis*) инфекции и заболеваний, вызванных микоплазмами (*M.genitalium*), применяются макролидные антибиотики: эритромицин, азитромицин и др., основу которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. Механизм действия макролидов связан с их способностью ингибирования РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы у чувствительных прокариотов. Показано, что антибиотик обратимо связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя процессы транспептидации и транслокации, в результате чего преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка и прекращается сборка белковой молекулы инфекционного возбудителя [5]. Помимо антимикробного действия, макролидные антибиотики обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, что проявляется в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов и усилении экспрессии

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52. Новосибирский ГМУ

противовоспалительных медиаторов [6]. Взаимодействуя с лимфоцитами, макрофагами и другими клетками крови, макролиды способствуют увеличению выработки противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, а также стимулируют процессы хемотаксиса и фагоцитоза [7, 8].

В связи с этим, возникает необходимость изучения патогенеза заболеваний, вызванных хламидиями и микоплазмами, с позиции инфекционно-воспалительного процесса и определения эффективности влияния этиотропной терапии на механизмы регуляции иммунного ответа организма на ИППП.

Целью исследования было выявить особенности изменения содержания цитокинов в крови у больных с хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекцией при этиотропной терапии азитромицином.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НГМУ. Поскольку лечение назначалось в обычном порядке по стандартам, принятым в РФ, необходимости в информированном согласии не было.

Клинической базой настоящего исследования явились амбулаторное отделение № 2 БУЗ НСО НОКВД, ООО медицинский центр «Экопарк», лаборатория Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН. Поводами для обращения были жалобы на симптоматику нижних отделов урогенитального тракта, необходимость тестирования при заболевании полового партнёра, профилактическое обследование, бесплодие.

Критерии включения. В выборку исследования включались пациенты с выявленной хламидийной (*C.trachomatis*) и микоплазменной инфекцией (*M.genitalium*).

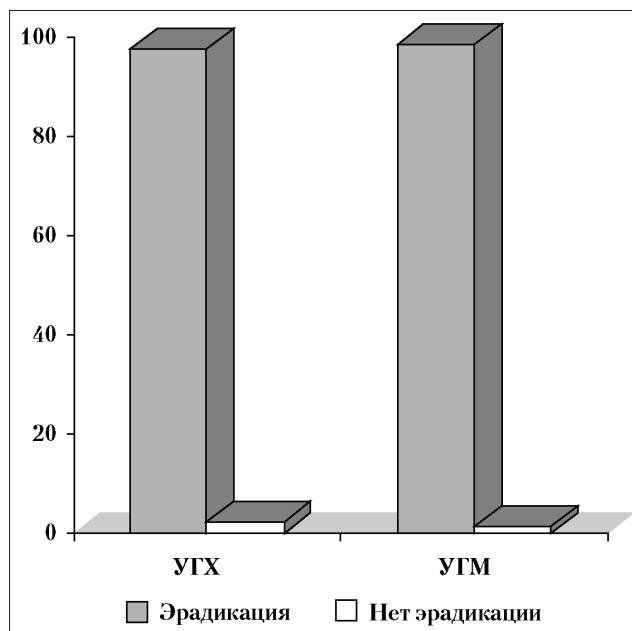
Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты с диагнозом: сифилис, трихомониаз, гонорея, ВИЧ-инфекция, выраженная иммуносупрессия.

В результате было обследовано 75 больных (42 мужчины и 33 женщины в возрасте от 23 до 47 лет) с инфекциями мочеполового тракта, из которых первую группу с урогенитальным хламидиозом (УГХ) составили 45 больных. Во вторую группу вошли 30 больных с урогенитальным микоплазмозом (УГМ). Диагноз урогенитальных инфекций верифицировался с учётом данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаков, положительных результатов лабораторной диагностики *C.trachomatis* и *M.genitalium* методом полимеразной цепной реакции («Литех» и «ДНК-технология», Россия) в соскобном материале из уретры и/или цервикального канала.

При проведении этиотропной терапии использовался препарат азитромицин (Азитрокс) производства компании «Фармстандарт» (Россия), являющийся представителем 15-членных макролидов (азалидов). Курсовая доза для больных с УГХ составила 1,0 г препарата (однократно), для больных с УГМ — 1,5 г (в течение 5 дней), согласно протоколам, ведения больных с ИППП [9].

Клиническое наблюдение и лабораторные исследования проводили до и через 4 недели после лечения. Концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- γ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи тест-систем ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) согласно рекомендациям производителя.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS 11.0., вычисляя среднюю арифметическую величину (M), ошибку репрезентативности средней величины (m) и уровень значимости различий средних величин (p) на



Результаты эрадикационной терапии азитромицином УГХ и УГМ.

основании t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферони для уровня достоверности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Установлено, что среди больных УГХ, получавших терапию азитромицином, эффективность клинического и микробиологического излечения составила 97,6%. У больных УГМ этот показатель составил 98,5%. В 2,4% случаев у больных УГХ этиотропная терапия оказалась неэффективной, в то время как среди больных УГМ было всего 1,5% невылечившихся больных (рисунок).

При анализе проявления побочных эффектов было обнаружено, что больные УГХ не отмечали существенных осложнений от проводимой терапии. У больных УГМ были зарегистрированы побочные реакции в 3,5% случаев (тошнота, боли внизу живота, дискомфорт в эпигастральной области, дисбактериоз и др.). Таким образом, в этиотропной терапии больных с УГХ и УГМ терапия азитромицином в курсовой дозе 1,0 и 1,5 г (соответственно) является высокоэффективной и характеризуется благоприятным профилем безопасности. При этом особый интерес в работе представляли результаты оценки эффективности макролидных антибиотиков по состоянию цитокинового баланса при некоторых урогенитальных инфекциях.

Полученные результаты терапии азитромицином свидетельствует о благоприятном влиянии на содержание в сыворотке крови цитокинов: ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6 (табл. 1). Так, у больных УГХ было установлено достоверное повышение содержания ИФН- γ в 1,6 раза и снижение уровня ИЛ-1 β в 1,6 раза ($p < 0,05$) относи-

Таблица 1. Влияние азитромицина на содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у больных УГХ и УГМ ($M \pm m$)

Показатели (пг/мл)	Больные УГХ		Больные УГМ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИФН- γ	28,9 $\pm$ 4,15	46,3 $\pm$ 3,58*	40,1 $\pm$ 3,75	39,5 $\pm$ 3,55
ИЛ-1 β	121,5 $\pm$ 9,98	77,5 $\pm$ 4,22*	61,1 $\pm$ 5,14*	40,1 $\pm$ 5,15*
ИЛ-4	79,5 $\pm$ 11,92	68,9 $\pm$ 7,75	54,7 $\pm$ 8,12	59,9 $\pm$ 6,33
ИЛ-6	41,6 $\pm$ 3,42	36,9 $\pm$ 4,04	38,1 $\pm$ 5,52*	30,3 $\pm$ 3,22*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Уровень цитокинов в цервикальном секрете у женщин, инфицированных *C.trachomatis*, до и после лечения азитромицином

Цитокины	Уровень цитокинов при терапии азитромицином (пг/мл, медиана)		p
	до лечения	после лечения	
IL1 β	6,5	7,0	0,2
IL2	5,5	5,0	0,8
IL6	3,5	4,5	0,9
IL8	52,0	27,0	0,0001*
IL10	7,0	8,5	0,3
IL13	4,5	5,0	0,8
IFN γ	31,0	12,5	0,01*
TNF α	18,5	78,5	0,01*

тельно исходных данных. Кроме того, отмечена тенденция к снижению содержания ИЛ-6 в сыворотке крови после лечения. В то же время концентрация ИЛ-4 в крови у больных УГХ не менялась на фоне проводимой терапии. У больных УГМ также отмечается выявленная закономерность, когда на фоне терапии азитромицином происходит значимое снижение в крови провоспалительных цитокинов (соответственно ИЛ-1 β в 1,5, а ИЛ-6 в 1,25 раза, $p < 0,05$).

Таким образом, можно заключить, что азитромицин оказывает существенное положительное влияние на функциональное состояние клеток иммунной системы организма при эрадикации хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекций. Эти свойства использованного препарата, по всей вероятности, связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов [10]. Отмечено, что посредством ингибирования ДНК-связывающей активности ядерного фактора каппа В (NF-каппаВ) макролиды подавляют транскрипционную активацию гена, кодирующего продукцию провоспалительных цитокинов [11]. Кроме этого предполагается, что макролиды могут также влиять на презентацию антигенов и регуляцию функции Т-лимфоцитов. Так, экспериментально показано, что азитромицин способствует экспрессии CD80 на дендритных клетках и тем самым увеличивают антигенпрезентирующую способность этих клеток. При культивировании дендритных клеток с Т-лимфоцитами и стимуляции культуры липополисахаридом было показано, что азитромицин стимулирует выработку ИЛ-10 и ИФН- γ [10]. Известно, что высокие уровни ИФН- γ

ингибируют рост *C.trachomatis*, а низкие — наоборот, индуцируют развитие морфологически aberrantных форм включений [12].

Другие исследователи также обнаружили существенное влияние терапии азитромицином в группах пациенток, не имеющих проблем с фертильностью и у женщин с бесплодием, инфицированных хламидиями. После терапии (1 г однократно) уровень ИЛ-8, ИФН- γ , и TNF- α в цервикальном секрете значительно снизился, причем в несколько большей степени во второй группе (табл. 2). Кроме того, было установлено, что в сыворотке крови уровень ИЛ-8 уменьшился после терапии азитромицином только у женщин с бесплодием. Авторы полагают, что азитромицин, кроме антибактериального эффекта, обладает и противовоспалительным действием, особенно при иммунопатологических состояниях, таких как бесплодие у женщин [13]. В нашем исследовании впервые подобный эффект был выявлен и при инфицировании пациентов, обусловленном *M.genitalium*.

Представленные данные свидетельствуют, что активация неспецифических клеточных реакций иммунитета и регуляция эффекторов в иммунном ответе, по-видимому, является одним из важных проявлений активности азитромицина, помимо его выраженного антимикробного эффекта, в терапии хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекции. Использование азитромицина в комплексе лечебных мероприятий при УГХ и УГМ позволяет не только добиться высокого уровня эрадикации возбудителя, но и нормализовать иммунопатологические нарушения в организме больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н. И., Лыткина И. Н., Абоймова О. А. Принципы эпидемиологического надзора за болезнями, передающимися половым путем. Эпидемиол инфекц бол 2004; 2: 11—15.
2. Хрянин А. А., Решетников О. В. Микоплазменная инфекция. М.: Медиа Пресс, 2011; 60.
3. Хрянин А. А., Решетников О. В. Хламидийная инфекция: от науки к практике. Киев: Тетрис-принт, 2012; 180.
4. Васильев М. М., Николаева Н. В. Хламидийная инфекция. Проблема антибиотикорезистентности. Вест дерматол венерол 2003; 3: 18—22.
5. Williams J., Sefton A. Comparison of macrolide antibiotics. J Antimicrob Chemother 1993; 31: 11—26.
6. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest 2004; 125: 41—51.
7. Culic O., Erakovich V., Pamham M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur J Pharmacol 2001; 429: 209—229.
8. Shinkai M., Henke M. O., Rubin B. K. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. Pharmacol Ther 2008; 117: 3: 393—405.
9. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011; 464.
10. Митрохин С. Д. Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной инфекционной патологии. Трудный пациент 2009; 7: 4—5: 53—58.
11. Giamarellos-Bourboulis E. J. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulator. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 1: 12—20.
12. Morrison R. P. Differential sensitivities of *Chlamydia trachomatis* strains to inhibitory effects of gamma interferon. Infect Immun 2000; 68: 6038—6040.
13. Srivastava P., Jha H. C., Salhan S., Mittal A. Azithromycin treatment modulates cytokine production in *Chlamydia trachomatis* infected women. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; 104: 6: 478—482.

Перспективы применения тигециклина в лечении инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных

С. Д. МИТРОХИН, А. А. СОКОЛОВ

Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва

Perspectives of Tigecycline Treatment of Surgical Site Infections in Oncologic Patients

S. D. MITROKHIN, A. A. SOKOLOV

Municipal Clinical Oncologic Hospital No. 62, Moscow

Разработаны критерии применения препарата тигециклина (Тигацил) в онкологическом стационаре при инфекциях области хирургического вмешательства. Результаты исследования показали, что тигециклин высокоэффективен как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении мультирезистентных госпитальных штаммов, циркулирующих в отделениях хирургического лечения опухолей пищеварительного тракта.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, онкологические больные, инфекции области хирургического вмешательства, тигециклин.

Criteria of tigecycline (Tygacil) use for the treatment surgical infections in oncologic in patients were developed. High efficacy of tigecycline *in vitro* and *in vivo* against multiresistant hospital strains persistent in the surgical department of the gastrointestinal oncologic division.

Key words: antibacterial therapy, oncologic patients, surgical infections, tigecycline.

Введение

До середины XIX века развитие у хирургических пациентов «раздражающей лихорадки», сопровождаемой гнойным отделяемым из разреза, прогрессирующим сепсисом и часто смертью больного, считалось обычным явлением. Лишь к концу 60-х годов XIX века, после внедрения в практику принципов антисептики Джозефом Листером, частота послеоперационных инфекций существенно снизилась. Работы Листера радикально изменили хирургию, превратив ее из деятельности, ассоциирующейся с инфекцией и смертью, в дисциплину, способную устранять страдания и продлевать жизнь.

В настоящее время общепринят термин для обозначения инфекционных осложнений в зоне оперативного вмешательства как «инфекции области хирургического вмешательства — ИОХВ» [1].

Под ИОХВ понимают инфекцию области хирургического разреза, органа или полости, возникающую в течение первых 30 дней послеопераци-

онного периода (при наличии имплантата — до одного года).

В зависимости от глубины поражения и вовлечения анатомических структур выделяют:

- поверхностные ИОХВ разреза (кожа, подкожная клетчатка);
- глубокие ИОХВ разреза (фасция, мышцы);
- ИОХВ органа/полости.

Несмотря на совершенствование мер инфекционного контроля, проблема ИОХВ продолжает оставаться актуальной и до настоящего времени.

По данным [1], ИОХВ являются вторыми по частоте (20%) и третьими по затратам среди всех нозокомиальных инфекций и составляют 38—40% случаев инфекции у хирургических пациентов. Частота возникновения ИОХВ варьируется от 1 до 15%, в зависимости от вида оперативного вмешательства и состояния пациента [2, 3], причем около 2/3 из них локализуются в области разреза и лишь 1/3 затрагивает орган или полость в области хирургического доступа [1].

Развитие инфекции значительно замедляет заживление хирургической раны в послеоперационном периоде, ухудшает состояние пациентов и прогноз, а также повышает нагрузку на систему

© С. Д. Митрохин, А. А. Соколов, 2012

Адрес для корреспонденции: 143423 Московская область, Красногорский район, п/о Степановское. Городская клиническая онкологическая больница № 62

здравоохранения и финансовые затраты. Возникновение ИОХВ удлиняет сроки госпитализации в среднем на 7–10 суток и увеличивает затраты на лечение на 10–20% [3, 4–6].

У пациентов с ИОХВ на 60% повышается вероятность пребывания в блоке интенсивной терапии (БИТ), а при развитии инфекции после выписки из стационара в 5 раз увеличивается вероятность повторной госпитализации [1, 4]. ИОХВ повышают относительный риск развития летального исхода у хирургических пациентов в среднем в 2,2 раза [6]. Доля данной патологии в структуре послеоперационной летальности достигает 75–77% [1, 7]. Нельзя не отметить, что, хотя на долю ИОХВ органа/полости приходится только треть от всех ИОХВ, они являются причиной 93% летальных исходов, а также приводят к значительно более высокой стоимости курса терапии [5].

Если рассматривать проблему ИОХВ применительно к онкологическому стационару, то ситуация усугубляется как состоянием самих онкологических больных, так и методами лечения опухолей. Можно выделить несколько факторов, предрасполагающих к более частому развитию инфекционных процессов у онкологических больных, и хотя большинство из них связано с влиянием злокачественной опухоли на организм, отчасти они обусловлены и проводимым лечением. Так, хирургическое лечение, химиотерапия и облучение влияют на состояние естественных анатомических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды; кроме того, они ведут к изменению патогенности представителей микрофлоры, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках. Следует добавить, что химиотерапия и облучение угнетают воспалительную и иммунную реакции организма больного. Кроме того, выздоровление от тяжёлых инфекционных процессов большинства больных зависит от способности их организма отвечать на действие инфекции увеличением продукции гранулоцитов. Поскольку нейтропения является состоянием, характерным для больных, получающих лечение по поводу злокачественного новообразования, риск развития инфекционного осложнения этих пациентов является практически постоянным [8, 9].

По данным зарубежных авторов [10], в 1980 г. бактериальная инфекция являлась непосредственной причиной смерти 87% больных с лимфомами и 93% больных с солидными опухолями.

Анализ причин смерти онкологических больных, проведённый группой отечественных исследователей в 1990 г. [11], показал, что инфекционные осложнения являлись причиной смерти в 32% случаев, причем количество пациентов, у которых на аутопсии были обнаружены ранее нераспознанные проявления инфекции, было ещё большим и составляло 42,8%.

Полученные различия в уровне смертности от инфекционных осложнений больных с онкологической патологией в 80-х и 90-х гг. прошлого века можно обосновать тем, что за последние 20 лет претерпели значительные изменения подходы к лечению госпитальной инфекции, развившейся у этой категории больных. Это выразилось в как можно более раннем использовании в эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) таких антимикробных препаратов (АМП), как цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны II–III поколения и карбапенемы [9, 11].

С одной стороны, это позволило снизить летальность среди онкологических больных от инфекционных осложнений, а с другой стороны, такое массовое и, как правило, необоснованное применение АМП широкого спектра действия привело в конечном итоге к появлению множественноустойчивых госпитальных штаммов [12].

Проблема резистентности бактерий к антибиотикам приобретает всё более угрожающий характер. Темпы распространения множественно-резистентных и панрезистентных штаммов клинически значимых микроорганизмов к имеющимся на лекарственном рынке АМП явно опережают возможности разработки фармацевтическими компаниями новых лекарственных препаратов. Кроме того, следует отметить, что появившиеся за последние десять лет на рынке АМП (линезолид, даптомицин и цефтобипрол) способны преодолевать устойчивость грамположительных бактерий, в то время как проблемы устойчивости грамотрицательных бактерий остаются нерешёнными [13].

Тигециклин первый и единственный представитель нового класса АМП, глицилциклинов, обладает активностью не только против резистентных грамположительных, но и грамотрицательных возбудителей бактериальных инфекций. Согласно официальной информации производителя он разрешён для лечения осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекций и внебольничной пневмонии [14]. На лекарственном рынке Российской Федерации он стал доступным в конце 2009 года.

Целью настоящего исследования явилось определение рационального позиционирования тигециклина (Тигацил) в онкологическом стационаре и разработка критериев его применения в алгоритмах АБТ ИОХВ, действующих в нашей больнице с 2006 года [15].

Материал и методы

Данная работа проводилась в течение 2010 года и состояла из трёх этапов:

- эпидемиологического;
- микробиологического;
- клинического.

На первом этапе мы провели:

- изучение частоты возникновения ИОХВ (включая все три формы) в послеоперационном периоде у больных с опухолями пищеварительного тракта;

- оценку адекватности проводимой эмпирической АБТ в зависимости от формы ИОХВ и локализации опухолевого процесса.

На втором этапе мы провели микробиологический мониторинг пациентов с опухолевой патологией ЖКТ, у которых в послеоперационном периоде развилась та или иная форма ИОХВ.

В исследование включались штаммы клинически значимых бактерий. От каждого пациента было получено не более одного штамма того или иного микроорганизма.

Посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [16]. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием автоматического анализатора «VITEK 2» фирмы bioMérieux (Франция). Исследование чувствительности штаммов выделенных микроорганизмов к широкому спектру АМП проводили («VITEK 2»). Интерпретация полученных данных методом серийных разведений проводилась экспертной программой анализатора «VITEK 2».

Исследование чувствительности этих же штаммов к тигециклину проводили диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями CLSI [17]. Интерпретацию полученных данных осуществляли в соответствии с критериями CLSI.

Определение ферментов, ингибирующих бета-лактамы антибиотиков — бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) у выделенных штаммов грамотрицательных бактерий, проводилось с помощью тест-системы «AST — N020», прилагающейся к анализатору «VITEK 2» фирмы bioMérieux (Франция).

В качестве контроля использовались следующие тест-штаммы:

- *Escherichia coli* ATCC 25922;
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853;
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Всего было исследовано 592 штамма, из них 312 — грамотрицательных и 280 — грамположительных бактерий.

Микробиологические исследования позволили нам определить ведущую госпитальную микрофлору в отделениях больницы, где в качестве основного метода лечения опухолевого процесса ЖКТ использовался хирургический и изучить её чувствительность к широкому спектру антибактериальных препаратов, в том числе к тигециклину.

Третий этап данной работы заключался в оценке клинической эффективности тигециклина, который мы ввели в схемы эмпирической АБТ, разработанные специально для онкологических больных с интраабдоминальными инфекциями.

Учитывая, что для нозокомиальной инфекции характерно многообразие клинических форм, вызванных одним и тем же возбудителем, мы отбирали пациентов, у которых имелись следующие симптомы послеоперационных ИОХВ:

- местная эритема;
- болезненность;
- припухлость;
- расхождение краев операционной раны;
- раневое отделяемое;
- длительная гипертермия или вторая волна лихорадки;
- резкая болезненность в области послеоперационного рубца;

- замедление репаративных процессов в ране;
- повышенный лейкоцитоз, увеличение СОЭ;
- симптомы интоксикации.

Ввиду того, что местные признаки воспаления иногда бывает трудно интерпретировать, инфицированной послеоперационной раной мы считали таковую, из которой выделялся экссудат.

Всего было отобрано 184 человека. Средний возраст больных составил $59,8 \pm 10,3$ лет. Среди них мужчин было 103 (56%), женщин — 81 (44%). Из них были сформированы две группы (по 92 чел.): основная (А) и сравнения (Б). Каждая группа дополнительно была разделена еще (в зависимости от локализации опухолевого процесса в пищеварительном тракте) на 5 подгрупп:

- подгруппа 1А и 1Б — рак пищевода (41 человек);
- подгруппа 2А и 2Б — рак желудка (48 человек);
- подгруппа 3А и 3Б — рак толстой кишки (35 человек);
- подгруппа 4А и 4Б — рак печени (29 человек);
- подгруппа 5А и 5Б — рак органов билиопанкреатодуоденальной зоны — БПДЗ (31 человек).

Пациенты всех групп и подгрупп были сопоставимы по возрасту, нозологической форме заболевания и тяжести состояния. В группе Б больные с признаками ИОХВ получали стандартные схемы эмпирической АБТ, разработанные и опубликованные нами ранее [15], в группе А больные с признаками ИОХВ получали модифицированные схемы эмпирической АБТ. Модификация заключалась в том, что при неэффективности стандартной АБТ в эти схемы был введен тигециклин как препарат второй линии в качестве монотерапии в дозе 100 мг первоначально, далее по 50 мг каждые 12 часов, внутривенно. Эффективность АБТ оценивали по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями [18]. Положительной клинической эффективностью мы считали случаи выздоровления и улучшения; другие критерии — свидетельствовали о неэффективности терапии. Положительной бактериологической эффективностью считались случаи элиминации и предполагаемой элиминации; другие бактериологические критерии свидетельствовали о бактериологической неэффективности терапии.

Результаты и обсуждение

Эпидемиологические аспекты госпитальной инфекции (ГИ), изученные на первом этапе нашего исследования, представлены в табл. 1—4.

Как видно из данных табл. 1, лидирующей нозологической формой ГИ у этой категории пациентов онкологического стационара оказались ИОХВ, которые составляли более 50% от всех форм ГИ.

Как видно из данных табл. 2, более 40% от всех типов ИОХВ составляла глубокая форма, у 34% была диагностирована ИОХВ органа/полости и лишь у 25% наблюдалась поверхностная форма этой инфекционной патологии.

Следует отметить, что поверхностная форма ИОХВ чаще всего развивалась в послеоперационном периоде у больных с раком пищевода и желудка, в то время как глубокая форма, а также ор-

Таблица 1. Нозологические формы ГИ, развившейся у больных с опухолевой патологией ЖКТ в послеоперационном периоде (n=184)

ИОХВ (поверхностная/глубокая/органа)	Нозологические формы ВБИ			
	пневмония	сепсис	лихорадка неясного генеза	прочие
	Частота встречаемости, %			
53,0	28,0	9,0	4,0	6,0

Таблица 2. Частота встречаемости типов ИОХВ, развившейся у больных с опухолевой патологией ЖКТ в послеоперационном периоде (*n*=184)

Локализация ИОХВ		
поверхностная	глубокая	органа/полости
Частота встречаемости, %		
25,0	41,0	34,0

Таблица 3. Частота возникновения ИОХВ в зависимости от локализации опухолевого процесса ЖКТ

Локализация опухолевой патологии ЖКТ	Метод лечения	Антибиотик для ПАП*	Частота возникновения ИОХВ, %
Пищевод (<i>n</i> =41)	Хирургический	Ампициллин/сульбактам	13,0
Желудок (<i>n</i> =48)	Хирургический	Ампициллин/сульбактам	18,0
Толстая кишка (<i>n</i> =35)	Хирургический	Ампициллин/сульбактам	37,0
Печень (<i>n</i> =29)	Хирургический	Ампициллин/сульбактам	35,0
Органы БПДЗ (<i>n</i> =31)	Хирургический	Ампициллин/сульбактам	26,0

Примечание. * – периоперационная антибиотикопрофилактика.

Таблица 4. Адекватность применения схем эмпирической АБТ в зависимости от локализации опухолевого процесса

Локализация опухолевой патологии	Эмпирическая АБТ		Переход на целенаправленную АБТ, %
	эффективность первой линии, %	эффективность второй линии, %	
Пищеварительный тракт	30,0	22,0	48,0
Респираторный тракт	45,0	27,0	28,0
Мочевыводящая система	43,0	26,0	31,0
Репродуктивная система	49,0	25,0	26,0
Опорно-двигательный аппарат	55,0	25,0	20,0

Таблица 5. Количественная характеристика грамотрицательных патогенов (*n*=312)

Нозология опухолевого процесса	Микроорганизмы						
	количество выделенных штаммов, <i>n</i> (%)						
Опухоли ЖКТ	<i>E.coli</i> 76 (24)	<i>K.pneumoniae</i> 118 (38)	<i>P.aeruginosa</i> 6 (2)	<i>Proteus</i> spp. 18 (6)	<i>Acinetobacter</i> spp. 6 (2)	<i>Enterobacter</i> spp. 76 (24)	<i>Providencia</i> spp. 12 (4)

Таблица 6. Количественная характеристика грамположительных патогенов (*n*=280)

Нозология опухолевого процесса	Микроорганизмы: количество выделенных штаммов, <i>n</i> (%)		
Опухоли ЖКТ	<i>E.fecalis</i> 118 (42)	<i>S.aureus</i> 106 (38)	<i>S.epidermidis</i> 56 (20)

гана/полости были характерны для больных с раком толстой кишки, раком печени и раком органов БПДЗ.

Как видно из данных, приведённых в табл. 3, наибольший процент возникновения послеоперационной раневой инфекции (37%) был отмечен у больных с раком толстой кишки, а наименьший (13%) — у больных с опухолями пищевода. Таким образом, разница в частоте возникновения ИОХВ у больных с различной локализацией опухолевого процесса в ЖКТ при одинаковых схемах периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) составляла от 1,4 до 2,8 раза ($p<0,05$), что может говорить о преобладании эндогенного пути инфицирования операционной раны над экзогенным.

Как видно из данных приведённых в табл. 4, наибольший процент (48%) перехода на целенаправленную АБТ также был зафиксирован у

больных с локализацией опухолевого процесса в ЖКТ, в то время как эффективность первой и второй линий эмпирической АБТ у них оказалась самой низкой — 52%.

Таким образом, благодаря эпидемиологическому этапу данного исследования мы установили следующее:

- ведущей нозологической формой ГИ, развившейся в послеоперационном периоде у больных с опухолями ЖКТ, оказались ИОХВ (53%), из них поверхностная форма составляла 25%, глубокая 41% и органа/полости 34%;
- у пациентов с опухолями ЖКТ, имевших осложнения в виде развившей ИОХВ, схемы эмпирической АБТ не являлись адекватными и требовали пересмотра с учётом данных микробиологического мониторинга.

В табл. 5—8 представлены результаты проведения второго этапа настоящего исследования.

Таблица 7. Чувствительность (в %) к антибиотикам грамотрицательных патогенов (*in vitro*)

Микроорга- низмы	Категория чувстве- льности, %	Цефуро- ксим	Цефтриа- ксон	Цефепим	Имипенем	Тигецик- лин	Амоксициллин/ сульбактам	Пиперацил- лин/тазобактам	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлок- салин
<i>Enterobacter</i> spp.	S*	20	33	43	100	78	26	35	51	65	29
	I	—	5	10	—	—	5	7	4	—	—
	R	80	62	47	—	22	69	58	45	35	71
<i>E. coli</i>	S*	24	31	37	100	100	38	40	45	51	42
	I	16	14	23	—	—	12	18	—	10	—
	R	60	55	40	—	—	50	42	55	39	58
<i>Klebsiella</i> spp.	S*	28	26	36	100	94	27	37	34	50	44
	I	—	14	10	—	—	11	10	—	12	2
	R	72	60	54	—	6	62	53	66	38	56

Примечание. * S — чувствительные; I — умеренноустойчивые; R — устойчивые.

Как видно из приведённых в табл. 5 данных, лидирующими грамотрицательными патогенами являлись представители энтеробактерий: клебсиеллы, кишечные палочки и энтеробактеры. Вместе они составляли 86% от всех штаммов грамотрицательных бактерий, являющихся этиологическими агентами ИОХВ у больных с опухолями ЖКТ.

Как видно из приведённых данных табл. 6, лидирующими грамположительными патогенами оказались энтерококки и золотистый стафилококк. Они составляли 80% от всех штаммов грамположительных бактерий, являющихся этиологическими агентами ИОХВ у больных с опухолями ЖКТ.

Энтеробактер. Механизм развития устойчивости к бета-лактамам антибиотикам у этих бактерий связан с гиперпродукцией ими хромосомных бета-лактамаз класса C, не чувствительных к ингибиторам. Данные бета-лактамазы гидролизуют все генерации цефалоспоринов. Карбапенемы сохраняют к ним устойчивость. Как показали результаты мониторинга, к цефалоспорином II, III и IV поколений 70, 60 и 50% штаммов соответственно оказались устойчивыми. В популяции этой бактерии 69 и 58% штаммов были резистентны к защищённым аминопенициллинам и защищённым уреидопенициллинам соответственно. 71% выделенных штаммов оказались устойчивы к фторхинолонам. Из аминогликозидов только к амикацину оказались чувствительными 65% изученных штаммов этого микроорганизма.

Изученные штаммы в 78% демонстрировали чувствительность к тигециклину и в 100% случаев были чувствительны к имипенему/циластатину.

Кишечная палочка. Анализ полученных данных показал, что только 24% выделенных штаммов кишечной палочки были чувствительны к цефуроксиму, 16 % из них демонстрировали уже умеренную устойчивость к этому антибиотику и 60% оказались резистентными. К цефтриаксону были чувствительны 31%, к цефепиму — 37%.

Детекция у штаммов кишечной палочки продукции БЛРС показала, что частота обнаружения штаммов — продуцентов этих ферментов соответствовала частоте выделяемых штаммов, резистентных к цефотаксиму и цефепиму.

Наличие гиперпродуцентов БЛРС среди выделенных штаммов кишечной палочки косвенно подтверждается данными по чувствительности этих штаммов к амоксициллину/сульбактаму и пиперациллину/тазобактаму: 50 и 42% штаммов были устойчивы к защищённым амино- и уреидопенициллинам соответственно.

Чувствительность к фторхинолонам и аминогликозидам среди изученных нами штаммов оказалась на уровне защищённых пенициллинов.

Все штаммы кишечной палочки были чувствительны к имипенему/циластатину и тигециклину.

Таблица 8. Чувствительность (в %) к антибиотикам грамположительных патогенов (*in vitro*)

Антибиотики	Золотистый стафилококк	Энтерококк
	S, %*	S, %*
Ампициллин	15	49
Оксациллин	73	Н/О
Офлоксацин	68	Н/О
Эритромицин	61	Н/О
Линкомицин	65	Н/О
Ко-тримоксазол	12	Н/О
Ванкомицин	93	92
Тигециклин	99	98

Примечание. *S — чувствительные; Н/О — чувствительность не определялась.

Таблица 9. Адекватность применения тигециклина в схемах эмпирической АБТ ИОХВ

Группа больных	Локализация опухолевой патологии	Эмпирическая АБТ		Переход на целенаправленную АБТ, %
		эффективность первой линии, %	эффективность второй линии, %	
А	ЖКТ	49,0	24,0	27,0
Б	ЖКТ	30,0	22,0	48,0

Клебсиеллы. 72% штаммов клебсиелл были устойчивы к цефуроксиму, 60% — к цефтриаксону и 54% — к цефепиму. Полученные результаты показывают, что резистентность выделенных штаммов клебсиелл к цефалоспорином также определялась продукцией БЛРС этими бактериями, что подтвердилось при индикации бета-лактамаз с помощью выше упомянутых тест-систем.

Наличие гиперпродуцентов БЛРС среди выделенных нами штаммов этой бактерии косвенно подтверждается данными по чувствительности их к амоксициллину/сульбактаму и пиперациллину/тазобактаму: 62 и 53% штаммов были устойчивы к защищённым амино- и уреидопенициллинам, соответственно.

56% штаммов клебсиелл были устойчивы к фторхинолонам. Из аминогликозидов достаточно высокая чувствительность (50% — чувствительных и 12% умеренно устойчивых штаммов) была обнаружена только к амикацину.

Все штаммы клебсиеллы были чувствительны к имипенему/целастатину и 94% из них — к тигециклину.

Энтерококки. Как видно из данных табл. 8, штаммы этого микроорганизма только в 49% случаев были чувствительными к аминопенициллинам, к тигециклину таковых оказалось уже 98%. И 92% штаммов были чувствительны к ванкомицину.

Золотистый стафилококк. К оксациллину, эритромицину, линкомицину и офлоксацину были чувствительны соответственно 73, 61, 65 и 68% штаммов. К тигециклину таковых оказалось 99%. К ванкомицину были чувствительными 93% штаммов.

Получив результаты микробиологического мониторинга, мы приступили к выполнению третьего этапа данного исследования.

Как уже говорилось выше, были обследованы 184 онкологических больных с признаками развившейся у них в послеоперационном периоде

той или иной формы ИОХВ и им была проведена терапия АМП. Полученные результаты представлены в табл. 9.

Как видно из данных табл. 9, в группе А по сравнению с группой Б более чем 1,5 раза уменьшилось число случаев перехода на целенаправленную АБТ ИОХВ, развившуюся в послеоперационном периоде у больных с локализацией опухолевого процесса в пищеварительном тракте. Это было связано с тем, что эффективность первой линии эмпирической АБТ ИОХВ онкологических больных после введения в неё тигециклина повысилась в 1,6 раза и сравнялась с эффективностью эмпирической линии АБТ ИОХВ других локализаций (см. табл. 4).

Заключение

ИОХВ в настоящее время являются актуальной проблемой для онкологического стационара, составляя до 50% от всех нозологических форм ГИ. В связи с этим разработка и внедрение в практику отделений хирургического профиля данного стационара адекватных схем эмпирической АБТ является насущным и крайне необходимым делом.

Как уже сообщалось нами ранее, несмотря на знание современных тенденций распространения резистентности к АМП среди госпитальных и внебольничных штаммов микроорганизмов, проблема разработки рациональных алгоритмов (схем) лечения инфекционных осложнений у больных с опухолевым процессом для каждого конкретного онкологического стационара остается достаточно актуальной, особенно при отсутствии современной системы микробиологического мониторинга [19]. Поэтому в нашем стационаре, начиная с 2002 г., обязательно проводится микробиологический мониторинг, позволяющий определить рациональное позиционирование того или иного АМП и в схемах АБТ.

Проведённые исследования по определению рационального использования тигециклина (Тигаилл) в онкологическом стационаре показали, что препарат высокоэффективен как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении мультирезистентных госпитальных штаммов как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, циркулирующих в отделениях, где проводится лечение хирургическим методом опухолей пищеварительного тракта и являющихся этиологическими агентами ИОХВ у больных нашего стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 4: 247—278.
2. Guidelines on Prevention and Control of Hospital Associated Infections. World Health Organization 2002; 50.
3. Surveillance of Surgical Site Infection in England: October 1997–September 2005. London: Health Protection Agency 2006.
4. Kirkland K. B., Briggs J. P., Trivette S. L. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 11: 725—730.
5. Poulsen K. B., Bremmelgaard A., Sorensen A. I. et al. Estimated costs of postoperative wound infections. A case-control study of marginal hospital and social security costs. Epidemiol Infect 1994; 113: 283—295.
6. Razavi S. M., Ibrahimpoor M., Sabouri Kashani A. et al. Abdominal surgical site infections: incidence and risk factors at an Iranian teaching hospital. BMC Surg 2005; 5: 2—7.
7. Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей / Под ред. В. Д. Федорова, В. Г. Плешкова, Л. С. Страчунского. Смоленск, 2004; 18.
8. Инфекции в онкологии / Под ред. М. И. Давыдова, Н. В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009; 472.
9. Митрохин С. Д. Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение. Фарматека 2003; 13: 26—33.
10. Родригес В., Кетчел С. Дж. Острые инфекционные процессы у больных злокачественными новообразованиями. Срочная медицинская помощь в онкологии / Под ред. Дж. У. Ярбо, Р. С. Борнстейна. Пер. с англ. М.: Медицина, 1985; 264—291.
11. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Смолянская А. З. Инфекционные осложнения в онкологической клинике. Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С. А. Тюляндина и В. М. Моисеенко. СПб.: «Центр ТОММ», 2004; 711—714.
12. Сидоренко С. В., Яковлев С. В. Инфекции в интенсивной терапии. М.: 2000; 144.
13. Livermore D. M. Has the era of untreatable infections arrived? J Antimicrob Chemother 2009; 64: Suppl 1: 29—36.
14. Андреева И. В., Стецюк О. У., Козлов Р. С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 2: 12: 127—145.
15. Соколов А. А., Митрохин С. Д., Макхон А. Н. Практические рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии онкологических больных с госпитальной инфекцией. Росс онкол журн 2006; 5: 41—45.
16. Reisner B. S., Woods G. L., Thomson R. B. et al. Specimen Processing. In Manual of Clinical Microbiology / Murray P. R., Baron E. J., Pfaller M. A. et al., eds. 7th ed., Washington. 1999; 64—104.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Diffusion Susceptibility Tests — 10th ed. Approved Standard, SLCI document M02 — A10, SLCI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087 — 1898, January 2009.
18. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств / Под ред. Т. R. Beam, D. N. Gilbert, С. M. Kunin. Пер. с англ. Смоленск, 1996; 15—40.
19. Митрохин С. Д. Значимость микробиологической лаборатории в современной системе инфекционного контроля многопрофильного стационара (в плане профилактики и лечения госпитальных инфекций). Consil Med 2002; 4: 1: 42—45.

Адекватная эмпирическая терапия нозокомиальных грибковых инфекций у онкологических больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии

С. Д. МИТРОХИН, И. Н. ФЕДАНКОВ, А. Ж. ХОТЕЕВ, А. А. СОКОЛОВ

Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва

Adequate Empiric Therapy of Nosocomial Fungal Infections in Oncological Patients in the Intensive Care Units

S. D. MITROKHIN, I. N. FEDANKOV, A. ZH. KHOTEEV, A. A. SOKOLOV

Municipal Clinical Oncologic Hospital No. 62, Moscow

Получены результаты трёхлетнего применения вориконазола, определено рациональное применение каспофунгина и микафунгина в онкологическом стационаре, разработаны критерии их применения при терапии грибковой нозокомиальной инфекции. Проведённое исследование показало хорошую клиническую и микробиологическую эффективность противогрибковых препаратов — каспофунгина и микафунгина в отношении штаммов *Candida non-albicans*.

Ключевые слова: нозокомиальные грибковые инфекции, онкологические больные.

The results of 3-year experience with voriconazole in oncologic practice are presented. Rational schemes for the use of caspofungin and mycofungin in the treatment of oncologic in patients and the criteria of their use in the therapy of fungal nosocomial infections were developed. Good clinical and microbiological efficacy of caspofungin and mycofungin against *Candida non-albicans* was shown.

Key words: nosocomial fungal infections, oncologic patients.

Введение

Нозокомиальные инфекции в последние годы привлекают к себе пристальное внимание врачей, что обусловлено их значительным ростом на фоне совершенствования технологии выхаживания, удлинения сроков пребывания больного в стационаре, применения современных терапевтических средств, изменения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Наиболее изученными с точки зрения эпидемиологии, клинических проявлений и особенностей терапии являются нозокомиальные инфекции, вызванные бактериальной флорой. Вместе с тем повсеместно отмечается рост заболеваний, вызываемых клинически значимыми грибами, прежде всего *Candida* spp.

В США частота нозокомиальных инфекций, вызванных этими патогенами, увеличилась с 2% в 1980 г. до 5% в 1986—1989 гг. [1—3].

В последующие годы этиологическая значимость грибов резко возросла, и в настоящее время

Candida spp. занимают 4-е место среди микроорганизмов, выделяемых у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и больных хирургического профиля в США, в других странах они встречаются несколько реже [1, 4, 5].

Если рассматривать видовой состав возбудителей среди грибов рода *Candida* spp., то отмечается чёткая тенденция к увеличению доли инфекции, вызванной *non-albicans* видами этого рода грибов, которая составляет на сегодня до 40% случаев [6].

Говоря о ситуации в РФ, стоит обратиться к исследованию, в котором показано, что наиболее частым возбудителем грибковой инфекции в стационарах Санкт-Петербурга была *C. albicans*, однако частота её выделения из всего пула грибов рода *Candida* составила всего 31%. На втором месте оказалась *C. parapsilosis* (24%) и на третьем месте — *C. tropicalis* и *C. glabrata* (по 11%) [1].

Если рассматривать проблему грибковой инфекции относительно онкологического стационара, то здесь ситуация еще более критическая и связано это как с самими онкологическими больными, так и с методами лечения опухолей. Развитию нозокомиальных грибковых инфекций способствуют

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 143423 Московская область, Красногорский район, п/о Степановское. Городская клиническая онкологическая больница № 62

определенные факторы риска. Одни из них вызывают иммуносупрессию, другие способствуют развитию инфекционного процесса, а часть — действуют комбинированно. Иммуносупрессия возникает на фоне применения глюкокортикоидных препаратов, химиотерапии, недостаточного питания, при наличии нейтропении и злокачественных опухолей и т. п. Развитию инфекционного процесса способствуют постоянные катетеры, наличие интубационной трубки и т. д. Большое значение имеет широкое и порой неоправданное назначение антибиотиков широкого спектра действия этой категории больных, особенно на фоне кандидоносительства, что приводит к пролиферации грибов в желудочно-кишечном тракте [3, 7, 8].

Арсенал противогрибковых препаратов, используемых в лечении инвазивных микозов, не такой обширный, как для бактериальных инфекций: амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, итраконазол, флуконазол, и относительно недавно появившийся на отечественном рынке фармацевтических препаратов вориконазол [3, 9—11]. Наиболее широко в антимикотической терапии используют 2 препарата — амфотерицин В и флуконазол [3, 9].

Ограниченное число противогрибковых препаратов, которые к тому же зачастую назначаются по неоправданно завышенным показаниям и бесконтрольно, привело к тому, что в настоящее время растет частота штаммов грибов, резистентных к системным антифунгальным препаратам, в том числе и к амфотерицину В [1, 10].

В этих условиях появление в клинической практике новых противогрибковых препаратов, активных в отношении большинства госпитальных штаммов клинически значимых грибов, представляет огромный интерес для клиницистов. Одними из таких лекарственных средств (ЛС) являются эхинокандины, обладающие широким спектром действия в отношении клинически значимых грибов [1, 12]. Эта группа ЛС на отечественном рынке в настоящее время представлена двумя препаратами — каспофунгином и микафунгином. Третий представитель — анидулафунгин проходит третью фазу клинических испытаний.

Ранее (в 2008 г.) мы уже проводили исследование, направленное на рациональное позиционирование антифунгального препарата из группы триазолов — вориконазола в онкологическом стационаре [13].

Цель данной работы явилось изучение результатов трёхлетнего применения вориконазола в нашей клинике, а также определение рационального позиционирования каспофунгина и микафунгина в онкологическом стационаре и разработка критериев их применения в алгоритмах терапии грибковой нозокомиальной инфекции, действующих в нашей больнице.

Материал и методы

Данная работа проводилась в течение 2012 г. и состояла из двух частей — микробиологической и клинической.

Микробиологические исследования позволили нам определить частоту выделения грибковой госпитальной флоры в каждом из клинических отделений больницы и изучить её чувствительность ко всему арсеналу антифунгальных препаратов, за исключением эхинокандинов. В исследование включались только штаммы клинически значимых грибов.

Посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [8]. Идентификацию выделенных дрожжевых грибов осуществляли с использованием тест-системы «Ауксоколор» фирмы БИО-РАД Лаборатории (США). Исследование чувствительности проводили с использованием тест-системы «Фунгитест» фирмы БИО-РАД Лаборатории (США).

В качестве контроля использовался тест-штамм *Candida albicans* ATCC 10231. Всего было исследовано 445 штаммов грибов рода *Candida*.

Клиническая часть проведённого исследования заключалась в отборе пациентов, находящихся в ОРИТ, с клинико-лабораторными признаками инвазивного кандидоза (ИК), не отвечающих на стандартную антифунгальную терапию препаратами азолового ряда, в том числе и вориконазолом.

Всего в исследование было включено 90 больных с онкологической патологией головы, шеи, пищевода и нижних дыхательных путей. Из них было сформировано две группы по 45 человек. В первой группе, в случае доказанной грибковой инфекции, рефрактерной к азоловым препаратам, проводилась антифунгальная терапия каспофунгином («Кансидас»). Во второй группе при аналогичной ситуации терапия проводилась микафунгином («Микамин»).

Эффективность противогрибковой терапии оценивали по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями [14]. Положительной клинической эффективностью мы считали случаи выздоровления и улучшения, другие критерии свидетельствовали о неэффективности терапии. Положительной микробиологической эффективностью считались случаи элиминации и предполагаемой элиминации, другие микробиологические критерии свидетельствовали о неэффективности терапии.

Результаты и обсуждение

Результаты проведённого микробиологического мониторинга представлены в табл. 1—4.

В табл. 1 представлены отделения, где чаще всего выделялись от больных с инфекционными осложнениями грибы рода *Candida*.

Как видно из данных табл. 2, основным клиническим материалом, из которого выделялись оппортунистические грибы, являлись кровь и отделяемое респираторного тракта.

При микробиологическом исследовании различного клинического материала было выделено 445 культур грибов рода *Candida*.

Из патологического материала грибы рода *Candida* в монокультуре были выделены в 303 (68%) случаях, в ассоциациях с бактериями — в 142 (32%) случаях.

Видовой состав выделенных грибов рода *Candida* представлен в табл. 3.

Как видно из представленных данных в табл. 3, в удельном весе грибов рода *Candida* преобладали штаммы *C. albicans* (76,6%); среди штаммов гри-

Таблица 1. Отделения, где чаще всего выделялись от больных грибы рода *Candida*

Отделение	Частота выделения <i>Candida</i> spp., %
Реанимации и интенсивной терапии	27,0
Химиотерапии	14,3
Торакальное	14,3
Заболеваний головы и шеи	11,8
Другие	32,6

Таблица 2. Источники выделения клинически значимых грибов у больных с нозокомиальной инфекцией

Биологический материал	Количество образцов	
	абс.	%
Кровь	160	23,9
Бронхоальвеолярный лаваж	138	20,6
Мокрота	133	19,9
Отделяемое ротоглотки	100	14,9
Раневое отделяемое	95	14,2
Другое	42	6,3
Итого	668	100

Таблица 3. Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных от онкологических больных с нозокомиальной инфекцией

Микроорганизмы	Количество штаммов	
	абс.	%
<i>C.albicans</i>	341	76,6
<i>C.glabrata</i>	45	10,1
<i>C.krusei</i>	32	7,5
<i>C.tropicalis</i>	18	4,0
<i>C.kefyr</i>	3	0,6
<i>C.norvegensis</i>	3	0,6
<i>Candida sake</i>	3	0,6
Всего	445	100

Таблица 4. Чувствительность (в %) к антимикотикам грибковых патогенов

Антимикотики	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.krusei</i>	<i>C.tropicalis</i>
Амфотерицин В	100	100	67	100
Вориконазол	100	79	77	83
Флуконазол	90	59	46	65
Итраконазол	72	44	0	49

бов *Candida* не-*albicans* — преобладали виды *C.glabrata*, *C.krusei* и *C.tropicalis*, (удельный вес которых в этой группе составил 43,2, 30,7 и 17,3% соответственно).

Следует отметить еще и тот факт, что грибы видов *Candida* не-*albicans* выделялись в основном от больных из ОРИТ (94% случаев).

В табл. 4 представлены результаты мониторинга чувствительности выделенных грибковых патогенов от больных с нозокомиальной инфекцией к следующим антимикотикам: амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу.

Как видно из представленной табл. 4, к амфотерицину В и вориконазолу все штаммы грибов *Candida albicans* были чувствительны, к флуконазолу и итраконазолу — 90 и 72% соответственно.

Учитывая тот факт, что в основном штаммы *C.albicans*, выделялись от больных, не нуждающихся в интенсивной терапии, то флуконазол по-

прежнему является антимикотиком 1 линии антитифунгальной терапии у пациентов нашей больницы, у которых течение основного заболевания осложнилось присоединением ИК.

Иная ситуация сложилась в ОРИТ. В 94% случаев возбудителями ИК у пациентов этого отделения оказались штаммы *Candida* не-*albicans*: *C.glabrata*, *C.krusei* и *C.tropicalis*. Среди штаммов *C.glabrata* 56, 41, 21 оказались устойчивы к итраконазолу, флуконазолу и вориконазолу соответственно. И только к амфотерицину В все штаммы этого вида *Candida* демонстрировали свою чувствительность. Среди штаммов *C.krusei* 33 и 23% оказались устойчивыми к амфотерицину В и вориконазолу соответственно. Только 46 % штаммов *C.krusei* демонстрировали свою чувствительность к флуконазолу, и все они были устойчивы к итраконазолу. Среди штаммов *C.tropicalis* 51, 35 и 17% также оказались устойчивы к итраконазолу, флуконазолу и вориконазолу соответственно. Все

Таблица 5. Статистические параметры обследуемых пациентов

Основное заболевание	Пол		Средний возраст $M \pm m$	Форма микотической инфекции
	муж.	жен.		
Новообразования головы и шеи	15	14	61 $\pm$ 6	Кандидоз полости рта и глотки
Новообразования пищевода	16	14	56 $\pm$ 7	Кандидоз пищевода
Новообразования нижних дыхательных путей	16	15	67 $\pm$ 7	Кандидозная пневмония

Таблица 6. Режим дозирования и способ введения препаратов

Название препарата	Способ введения	Дозировка	Курс лечения
Кансидас (каспофунгин)	Внутривенно	Нагрузочная доза 70 мг/сут в 1 день 50 мг/сут в последующие дни	14 дней
Микамин (микафунгин)	Внутривенно	100 мг/сут	14 дней

Таблица 7. Клиническая и микробиологическая эффективность антифунгальных препаратов

Название препарата	Клинический эффект, %	Микробиологический эффект, %
Кансидас	100	82
Микамин	100	95

штаммы этого вида *Candida* были чувствительны к амфотерицину В.

Итак, применение вориконазола в течение трёхлетнего периода в качестве препарата I линии антифунгальной терапии в ОРИТ нашего стационара [13] привело к тому, что у 23% штаммов *C.krusei*, 21% *C.glabrata* и 17% штаммов *C.tropicalis* развилась устойчивость к этому антимикотику.

Таким образом, полученные результаты локального микробиологического мониторинга не позволяют нам рекомендовать (как ранее) вориконазол в качестве базового антифунгального ЛС для эмпирической терапии онкологических больных с ИК, находящихся в ОРИТ.

Поэтому нами было проведено лечение антимикотиками из группы эхинокандинов 90 больных с признаками ИК, находящихся в ОРИТ (табл. 5).

Все пациенты были предварительно пролечены антимикотиками согласно действующим в больнице алгоритмам рациональной антимикробной химиотерапии нозокомиальной инфекции [15].

При отсутствии клинической эффективности стандартной антифунгальной терапии проводилось микробиологическое исследование и при выделении грибов рода *Candida*, устойчивых к азоловым препаратам, 45 больным (первая группа) был назначен каспофунгин (Кансидас), а другим 45 больным (вторая группа) лечение нозокомиальной грибковой инфекции проводили микафунгином (Микамин). Дозы и способ введения указанных выше лекарственных препаратов приведены в табл. 6.

Результаты проведённого клинического и микробиологического мониторинга представлены в табл. 7.

Как видно из приведённых данных, клинический эффект при 14-дневной терапии препаратами Кансидас и Микамин наблюдали у всех 90 больных из обеих групп, а микробиологический

(элиминация возбудителя) — только у 36 из группы с применением Кансидаса и у 43 пациентов из группы с применением Микамина ($p \leq 0,05$).

При анализе данных микробиологического исследования было установлено, что полученные различия в микробиологической эффективности между двумя препаратами, связаны с видом *Candida*. Так, оказалось, что после достижения клинического эффекта у пациентов, получавших антифунгальную терапию Кансидасом, продолжала персистировать *C.glabrata*, в то время как у пациентов в группе с применением Микамина, *C.glabrata* не выделялась. Для штаммов *C.krusei* и *C.tropicalis* подобной закономерности выявлено не было.

Выводы

1. Среди грибов рода *Candida*, выделяемых от больных в нашем стационаре, преобладали штаммы *C.albicans* (76,6%), среди грибов *Candida* не-*albicans* — преобладали виды *C.glabrata*, *C.krusei* и *C.tropicalis*.

2. Виды *Candida* не-*albicans* выделялись в основном от больных из ОРИТ.

3. 90% штаммов *C.albicans* были чувствительны флуконазолу.

4. Флуконазол может оставаться базовым препаратом антифунгальной терапии у пациентов нашей больницы, находящихся вне ОРИТ.

5. Применение вориконазола в течение трёхлетнего периода как базового препарата для антифунгальной терапии у пациентов ОРИТ, сопровождалось развитием устойчивости к этому антибиотику у 23% штаммов *C.krusei*, 21% штаммов *C.glabrata* и 17% штаммов *C.tropicalis*.

6. Проведённое исследование показало хорошую клиническую и микробиологическую эффективность антифунгальных препаратов из группы эхинокандинов — каспофунгина и микафунгина в отношении штаммов *Candida* не-*albi-*

cans — возбудителей нозокомиальной инфекции в ОРИТ нашего стационара.

7. Микафунгин в сравнении с каспофунгином продемонстрировал более высокий уровень микробиологической эффективности при инфицировании *C. glabrata*, что должно приводить к уменьшению частоты рецидивов ИК у больных, находящихся в ОРИТ и получающих терапию Микамином.

8. Что же касается вопроса рационального использования этих антифунгальных препаратов

в алгоритмах антимикробной терапии и профилактики нозокомиальной инфекции у больных нашего стационара, то здесь важно соблюсти принцип «минимальной достаточности».

9. С этих позиций и каспофунгин, и микафунгин должны рассматриваться как препараты первого ряда антифунгальной терапии больных с новообразованиями, находящихся в ОРИТ, у которых имеется лабораторно-клинически доказанный ИК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов А. В. Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы. Клинич микробиол антимикроб химиотер 2011; 13: 1: 4—18.
2. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Гельфанд Е. Б. Кандидозная инфекция в хирургии и интенсивной терапии. Инфекц антимикроб тер 2000; 2: 1: 24—30.
3. Клясова Г. А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение. Инфекц антимикроб тер 2000; 2: 6: 184—189.
4. Bassetti M. et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis 2006; 6: 21.
5. Tortorano A. M. et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 317—322.
6. Richardson M. D. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 5—11.
7. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Иванова Л. Ф. и др. Грибковые инфекции у больных с солидными опухолями и гемобластомами. Инфекц антимикроб тер 2001; 3: 3: 92—94.
8. Митрохин С. Д., Соколов А. А. Современная микробиологическая диагностика инфекционных процессов в онкологической клинике. М.: Медицина, Шико, 2008; 120.
9. Клишко Н. Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. Инфекц антимикроб тер 2002; 4: 1: 14—18.
10. Клишко Н. Н. Инвазивные микозы: новые возможности лечения. Инфекц антимикроб тер 2004; 6: 2: 71—76.
11. Pearson M. M., Rogers D., Cleary J. D., Chapman S. W. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Ann Pharmacother 2003; 37: 420—432.
12. Pappas P. G. et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007; 45: 883—893.
13. Митрохин С. Д., Соколов А. А. Современные антифунгальные препараты в терапии нозокомиальных грибковых инфекций у онкологических больных. Антибиотики и химиотер 2011; 56: 1—2: 28—33.
14. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств / Под ред. Т. R. Beam, D. N. Gilbert, C. M. Kunin. Пер. с англ. Смоленск, 1996: 15—40.
15. Митрохин С. Д. Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре: Учебное пособие. / С. Д. Митрохин, А. Ю. Миронов, Г. Г. Харсеева, Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ. 2011; 73.

Критерии выбора антибактериальных препаратов для профилактики и лечения имплант-ассоциированных инфекций протезированных суставов

Н. В. ПЕТРОВА, В. П. ШЕВЧЕНКО, В. В. ПАВЛОВ, В. М. ПРОХОРЕНКО, В. Н. ГОЛЬНИК

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии, Новосибирск

Criteria of Antibacterials Choice for Prophylaxis and Therapy of Implant-Associated Infections in Prosthetic Joints

N. V. PETROVA, V. P. SHEVCHENKO, V. V. PAVLOV, V. M. PROKHORENKO, V. N. GOLNIK

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

Инфекции протезированных суставов представляют серьезную медицинскую, социальную и финансовую проблему. Достигнуты большие успехи в профилактике их возникновения: частота развития инфекций протезированных суставов в ведущих мировых клиниках составляет 0,5—2% при первичном эндопротезировании крупных суставов. Однако в вопросах лечения инфекции существуют разные мнения, особенно касающиеся антибактериальной терапии: выбора препарата, способа введения, длительности лечения и критериев отмены. В условиях глобального роста резистентности нозокомиальных патогенов при выборе антимикробных препаратов необходимо учитывать не только формальные критерии чувствительности к ним возбудителей, но и фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

Ключевые слова: имплант-ассоциированная инфекция, эндопротезирование суставов, антибактериальная терапия, биоплёнки, антибиотикорезистентность.

Prosthetic joints infection in after is a serious medical, social and financial problem. Significant achievements in prophylaxis of such infections are well known. In cases of primary endoprosthesis of large joints, the frequency of infection in the leading world clinics is 0.5—2%. However, the approaches to the treatment of such infections are different especially with respect to the antibacterial therapy: choice of drugs, administration routes, treatment course and discontinuation. Under conditions of global growth of resistance in nosocomial pathogens, the choice of antimicrobials requires consideration not only of the formal susceptibility criteria, but also of the pharmacokinetic and pharmacodynamic indices.

Key words: implant-associated infection, joint endoprosthesis, antibacterial therapy, biofilms, antibiotic resistance.

Введение

Имплант-ассоциированные инфекции представляют особую группу заболеваний, трудно поддающихся лечению в силу образования на поверхности искусственных материалов биоплёнок, не доступных как для иммунной системы хозяина, так и для антибактериальных препаратов [1, 2]. По мнению ряда авторов, вылечить такую инфекцию возможно только путём удаления импланта [3—5]. Именно такой тактики придерживаются хирурги при выявлении признаков в поздние сроки (более 1—3 месяцев с момента первичной операции). При ранней манифестации (в течение 1—3 недель) процесс еще не затрагивает костную ткань, протез стабилен и вероятность положительного

исхода терапии с сохранением конструкции составляет более 70% [6—8].

В этой ситуации адекватная и своевременная антибактериальная терапия играет такую же роль, как и качественная хирургическая санация. Выбор препарата для лечения парапротезных инфекций традиционно основывается на данных о чувствительности микроорганизмов, полученных диско-диффузионным методом (ДДМ), а препаратом выбора для эмпирической терапии наиболее вероятного возбудителя в ортопедии — стафилококка долгое время был ванкомицин. Длительное использование антибактериального препарата (АБП) неизбежно ведёт к развитию резистентности к нему, однако чувствительность стандартных методов (в частности ДДМ) не позволяет реально оценить устойчивость стафилококков и энтерококков к ванкомицину. Рекомендации Европейского комитета по чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) 2012 г. для

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 630091 Новосибирск, ул. Фрунзе, 17. ННИИТО

Таблица 1. Результаты мониторинга возбудителей парапротезных инфекций (2003–2012 гг.)

Выделенные микроорганизмы	Число штаммов	Соотношение, %
Грамположительные	150	67,3
<i>Staphylococcus</i> spp.	127	57,0
<i>S. aureus</i>	65	
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	12	
Коагулазоотрицательные (CoNS)	62	
Метициллинорезистентные (MR CoNS)	25	
<i>Staphylococcus</i> spp. MR	59	
<i>Enterococcus</i> spp.	23	10,0
Грамотрицательные	73	33,6
<i>Escherichia coli</i>	20	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	
<i>Enterobacter</i> spp.	14	
<i>Acinetobacter</i> spp.	11	
<i>Proteus</i> spp.	5	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	
Ассоциации	10	4,5

определения чувствительности к ванкомицину стафилококков предлагают использовать только измерение минимальной подавляющей концентрации (МПК) [9]. На основании данных о степени чувствительности (распределении значений МПК) можно рассчитать кумулятивные показатели для определенного АБП: МПК₅₀, МПК₉₀ и диапазона значений МПК. Этот вид представления данных является наиболее точным и показательным [3].

Для эффективной терапии недостаточно только данных о резистентности возбудителя, полученных *in vitro*. Ключевую роль играет возможность создания терапевтических концентраций в очаге воспаления и поддержание их в течение достаточного времени [10, 11]. Особенно это важно при лечении инфекции опорно-двигательного аппарата, так как пенетрация в костную ткань многих препаратов низкая, так для ванкомицина она составляет только 14%, для цефазолина — 4–18%, для ципрофлоксацина — 28–55% от сывороточных концентраций [12–15]. Появление новых антистафилококковых препаратов, обладающих улучшенной фармакокинетикой и имеющих пероральные лекарственные формы, облегчает проведение длительной антибактериальной терапии и расширяет возможности её выбора при имплант-ассоциированных инфекциях.

Оценка частоты использования АБП и их соответствие выделяемым микроорганизмам являются одним из элементов системы контроля над нозокомиальными инфекциями и сдерживания развития резистентности. Золотым стандартом в мировой практике служит методика измерения потребления препаратов ATCC-DDD, рекомендованная ВОЗ и позволяющая сравнивать использование лекарственных препаратов в различных клиниках и странах и анализировать динамику их назначения [16].

Материал и методы

Мониторинг выделенных возбудителей ведётся с 2003 г. Материал для бактериологического исследования забирался

при пункциях суставов, на всех ревизионных операциях и при клинических признаках инфекции на первичных операциях. Выделение и идентификацию возбудителя проводили методами, принятыми в бактериологической практике. Для определения чувствительности использовали чистые культуры.

Чувствительность исследовали с помощью дисков, пропитанных антибиотиками (БиоРад, США), на агаре Мюллера-Хинтона (BioMérieux, Франция) диско-диффузионным методом в соответствии с методическими рекомендациями [17, 18]. Метициллинорезистентность изучали с использованием диска, содержащего 1 мкг оксациллина. Определение МПК линезолида, ванкомицина и левофлоксацина определяли дополнительно с использованием M.I.C. Evaluator™ strip (Oxoid), даптомицина — с помощью E-test (Biomérieux). Для интерпретации результатов использовали критерии EUCAST 2012 [9].

Клиническая значимость микроорганизмов определялась на основе манифестации признаков инфекции в течение 12 месяцев с момента операции. Наличие явных клинических признаков инфекции (свищ, флегмона) при отсутствии микробного роста расценивалось как ложноотрицательный результат. Положительный результат бактериологического исследования при отсутствии клинических и параклинических признаков воспаления расценивался как контаминация (ложноположительный результат).

Потребление антибактериальных препаратов измерялось по методике ВОЗ ATCC-DDD/100 пролеченных пациентов [16]. Информация для исследования была получена из историй болезни пациентов и отчётных документов аптеки.

Результаты исследований

С января 2003 г. по март 2012 г. в клинике эндопротезирования было выполнено 7852 операции первичного и ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. У 168 (2,1%) пациентов была диагностирована парапротезная инфекция и выделены 223 штамма микроорганизмов, представленные в табл. 1.

Для оценки клинического значения микроорганизмов, выделенных из операционной раны при первичных и ревизионных вмешательствах на суставах, было проведено наблюдение за 139 пациентами с положительными результатами интраоперационных бактериологических исследований, прооперированных с сентября 2010 по октябрь 2011. Наблюдение проводилось от 6 до 12

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные из операционной раны в 2010–2011 гг. (в %)

Микроорганизмы	Инфекция, n=120 шт.	Без инфекции, n=38 шт.	p
Грамположительные микроорганизмы	84	35	нз
<i>Staphylococcus</i> spp.	77	34	нз
<i>S. aureus</i>	40	3	0,001
CoNS	37	31	0,002
<i>Enterococcus</i> spp.	7	1	нз
Грамотрицательные микроорганизмы	30	4	нз
<i>E. coli</i>	9	1	нз
<i>P. aeruginosa</i>	9	0	нз
<i>Enterobacter</i>	8	2	нз
<i>Acinetobacter</i>	6	0	нз
<i>Proteus</i> spp.	2	0	нз
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	нз

Примечание. нз — статистически незначимо.

Таблица 3. Распределение стафилококков по значениям МПК исследованных антибиотиков (2011–2012 гг.)

МПК, мг/л	<i>S. aureus</i> , n=27	CoNS, n=31
Оксациллин		
0,03	1	1
0,05	—	1
0,06	6	7
0,12	13	7
0,25	2	2
0,5	3	2
1	—	2
2	—	2
4	—	3
32	1	1
>256	—	1
Ванкомицин		
0,25	1	1
0,5	3	3
1	17	9
2	5	12
4	—	3
Линезолид		
0,025	—	1
0,05	—	1
0,25	—	2
0,5	2	9
1	18	13
2	7	2
4	—	—
Левифлоксацин		
0,06	3	8
0,12	14	10
0,25	5	1
0,5	—	1
0,6	—	1
1	1	—
2	1	1
4	1	3
8	—	1
>32	—	1
Даптомицин		
0,023	—	1
0,032	2	3
0,047	6	3
0,064	4	—
0,094	3	4
0,125	1	3
0,19	—	1
0,25	1	1
0,38	—	2
0,5	—	1

месяцев. Из них 101 пациенту был выставлен диагноз инфекции искусственного сустава, у них выделено 120 штаммов. 38 пациентов за период наблюдения не имели клинических признаков инфекции, от них получено 38 штаммов (табл. 2).

Контаминация составила 24,0%, причем чаще ($p=0,002$) встречались коагулазонегативные стафилококки (CoNS) — 81,6% (31).

В группе инфекций 64,2% составили стафилококки. CoNS был выделен в 30,8%, 40,5% штаммов были устойчивы к метициллину. *S. aureus* был получен достоверно чаще, чем в группе без инфекции — в 33,3% ($p=0,001$), уровень резистентности был 17,5%. Грамотрицательные бактерии составили 30% в группе инфекций.

Измерение МПК проведено для 88 штаммов, полученных от 75 пациентов с установленным диагнозом парапротезной инфекции. Преобладали грамположительные микроорганизмы — 72,7%, из них 57,0% составили стафилококки (127 шт.). Частотное распределение популяции микроорганизмов по степени чувствительности (по МПК) показано в табл. 3.

Данные последнего года говорят о сохранении чувствительности *S. aureus* к бета-лактамам: МПК₅₀ оксациллина составила 0,125 мг/л, МПК₉₀ — 0,5 мг/л. CoNS в 9,7% были метициллиноустойчивы: МПК₅₀ для оксациллина 0,125 мг/л, МПК₉₀ 4 мг/л. По результатам ДДМ, штаммов, устойчивых к ванкомицину не было выделено, для ванкомицина МПК₅₀ была 1 мг/л, МПК₉₀ — 2 мг/л как, для *S. aureus*, так и для CoNS (табл. 4).

Количество стафилококков, резистентных к фторхинолонам (по левофлоксацину) составило 10,3%, к гликопептидам (по ванкомицину) — 12%, к бета-лактамам (по оксациллину) — 13,8%.

Периоперационная антибиотикопрофилактика внедрена в клинику с 2003 г., комплаенс в 2011 г. составил 99%. Препаратом выбора был цефазолин: 2 г антибиотика вводилось внутривенно за 30 мин до разреза кожи, при факторах риска профилактика пролонгировалась до 24 часов. При ревизионных операциях для профилактики

Таблица 4. Чувствительность стафилококков к антибиотикам (2011–2012 гг.)

Антибиотик	S, %	R+I, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
<i>S. aureus</i>					
Оксациллин	96,3	3,7	0,125	0,5	0,031–32
Ванкомицин	81,5	18,5	1	2	0,25–2
Линезолид	100,0	0	1	1	0,125–2
Даптомицин	100,0	0	0,079	0,162	0,032–0,25
Левифлоксацин	92,6	7,4	0,12	0,7	0,06–4
CoNS					
Оксациллин	90,3	9,7	0,125	4	0,031–256
Ванкомицин	90,3	9,7	1	2	0,031–4
Линезолид	100,0	0	1	2	0,031–2
Даптомицин	100,0	0	0,109	0,38	0,023–0,38
Левифлоксацин	87,1	12,9	0,12	4	0,06–8

Таблица 5. Динамика потребления антибактериальных препаратов, DDD/100 пролеченных пациентов (2010–2011 гг.)

Препарат	2010	2011
Ванкомицин	19,0	28,0
Цефазолин	88,7	84,0
Ципрофлоксацин:	11,7	32,0
внутривенно	2,6	2,0
внутрь	9,0	30,0
Линезолид	1,0	1,0

использовался 1 г ванкомицина, при получении положительных результатов бактериологического исследования интраоперационного материала продолжалась терапия до определения чувствительности к антибактериальным препаратам. В случае выделения MRSA штаммов использовался ванкомицин, а линезолид назначался в случае непереносимости ванкомицина или при нарушении функции почек. При выделении метициллинчувствительного стафилококка применялся цефазолин 3 суток, затем назначался ципрофлоксацин внутрь в течение 2–4 недель. Использование антибактериальных препаратов в 2010–2011 гг. отражено в табл. 5.

Обсуждение результатов

Основным возбудителем парапротезных инфекций остается стафилококк (57,0%). Получение положительного результата бактериологического исследования интраоперационного материала может не совпадать с клиническими данными и вызывать сложности при их интерпретации и выборе тактики ведения пациента. В нашем исследовании было установлено, что при выделении *S. aureus* в сочетании с клиническими признаками, можно с большой вероятностью говорить об инфекции искусственного сустава ($p=0,001$). Выделение же CoNS чаще является следствием контаминации операционной раны ($p=0,002$) и требует более взвешенного подхода в интерпретации и при назначении антибактериальной терапии. Роль *Enterococcus* не достаточно ясна, в нашем исследовании они встречались в 10,0% случаев. Грамотрицательные микроорганизмы встречаются в 33,6% случаев, ча-

стота их выделения выше при ревизионных операциях, контаминация ими операционной раны наблюдалась редко.

Стандартным методом определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам является ДДМ. Однако в настоящее время в рекомендациях по определению чувствительности микроорганизмов к ванкомицину ДДМ для стафилококков предложены критерии, которые могут быть отнесены только к категории — чувствительные [7, 18]. Для отнесения к категории устойчивости (устойчив или умеренно устойчив) рекомендовано определения МПК. В нашем исследовании ДДМ и изучении МПК все выделенные стафилококки и энтерококки были чувствительны по формальным признакам к ванкомицину. Однако при определении МПК ванкомицина в случае *S. aureus* в для 18,5% штаммов она составила 2 мкг/мл, для CoNS в 9,7% — 4 мкг/мл, что согласно критериям EUCAST 2012 расценивается как пограничные значения и ванкомицин не должен использоваться для лечения инфекций, вызванных данными штаммами [17, 19].

Основным препаратом в клинике за истекший период был цефазолин, и его использование не изменилось в течение 2 лет. Это объясняется преобладанием в структуре операций первичного эндопротезирования (90%), при котором назначается только периоперационная профилактика. Потребление ванкомицина за истекший год выросло на 47,3%, что можно объяснить эмпирической терапией и периоперационной профилактикой при ревизионных операциях. Назначение ципрофлоксацина возросло на 73,5% за счёт ис-

пользования таблетированных форм (на 233,3%), применявшихся для длительной терапии стафилококковых инфекций.

Заключение

Препаратами для периоперационной профилактики с учётом низкого уровня резистентности к бета-лактамам (3,7%, МПК₉₀=0,5 мг/л) основного возбудителя парапротезной инфекции — золотистого стафилококка, спектра действия и стоимости целесообразно оставить цефалоспорины I поколения. Возможно также использовать цефазолин и для лечения ранних инфекций, локализованных в мягких тканях и не затрагивающих костную, учитывая его слабое проникновение в кость (4—18%).

Для лечения поздних глубоких инфекций оправдано назначение фторхинолонов, принимая во внимание их фармакокинетические характеристики, невысокую МПК (МПК₉₀ 0,12 мг/л) и наличие таблетированных форм.

Стоит пересмотреть значение ванкомицина как препарата выбора для эмпирической терапии инфекций искусственного сустава и для профилактики в группе пациентов высокого риска. Достаточно высокие значения МПК (МПК₉₀=2 мг/л), плохая

пенетрация в костную ткань делает маловероятным возможность создания в очаге воспаления адекватных терапевтических концентраций препарата, а необходимость проведения внутривенных инфузий создает сложности при длительной терапии.

Отсутствие устойчивости к линезолиду и даптомицину позволяет рассматривать их как препараты резерва. В случае выделения резистентных штаммов, вне зависимости от локализации процесса (кость или окружающие ткани) оптимальным выбором кажется назначение линезолида, хорошо накапливающегося в костях и удобного для длительной терапии. Применение даптомицина целесообразно для лечения ранних инфекций у госпитализированных пациентов, эффективность назначения при остеомиелите описана в литературе, но данные ограничены.

Выбор антимикробных препаратов, основанный не только на формальных критериях микробиологической чувствительности, но и на фармакокинетических показателях и вероятности достижения эффективного бактериального киллинга, позволит улучшить результаты лечения имплант-ассоциированных инфекций и качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прохоренко В. М. Инфекционные осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава: монография / В. М. Прохоренко, В. В. Павлов. Новосибирск: 2010; 179.
2. Kurd M. F., Ghanem E., Steinbrecher J., Parvizi J. Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome? Clin Orthop Rel Res 2010; 469: 8: 2060—2066.
3. Прохоренко В. М., Павлов В. В., Петрова Н. В. Классификация и диагностика инфекции области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава. Вестн травматол ортопед 2010; 1: 39—43.
4. Peel T. N., Buising K. L., Choong P. F. M. Prosthetic joint infection: challenges of diagnosis and treatment. ANZ J Surg 2011; 81: 32—39.
5. Wolf C. F., Gu N. Y., Doctor J. N. et al. Comparison of one and two-stage revision of total hip arthroplasty complicated by infection. JBJS Am 2011; 93: 7: 631—639.
6. Прохоренко В. М., Павлов В. В., Петрова Н. В. Профилактика, диагностика и лечение ранней инфекции области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава. Травматол ортопед России 2008; 2: 48: 84—90.
7. Della Valle C., Parvizi J., Bauer T. V. et al. AAOS clinical practice guideline on diagnosis of PJI. JBJS Am 2011; 93: 14: 1355—1357.
8. William J. Gillespie Prevention and Management of Infection After Total Joint Replacement URL: <http://cid.oxfordjournals.org> February 11, 2012
9. EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01/ URL: <http://www.eucast.org>.
10. Cunha B. A. Antibiotic tissue penetration. Bull N Y Acad Med 1983; 59: 5: 443—449.
11. Slavik R. S., Jewesson P. J. Selecting antibacterials for parenteral antimicrobial therapy: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. Clin pharmacokinet 2003; 42: 9: 793—817.
12. Widmer A. F. et al. Correlation between *in vitro* and *in vivo* efficacy of antimicrobial agent against foreign body infections. J Infect Dis 1990; 162: 1: 96—102.
13. Darley E. S., MacGowan A. P. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 6: 928—935.
14. Kienapfel H., Kuhr K. D. The infected implant / Springer. 2009. 87.
15. Graziani A. L. et al. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 9: 1320—1322.
16. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012 / WHO collaborating centre for drug statistics methodology // URL http://www.whooc.no/filearchive/publications/2012_guidelines_with_front_pa.pdf
17. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6: 4: 306—359.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth informational supplement. CLSI Document M100-S17. 2007; 27: 1.
19. Vancomycin rationale for the EUCAST Clinical Breakpoint, v. 2.1 valid from 2010-17-06/ URL: <http://www.eucast.org>.

**АНТИБИОТИКИ МОДУЛИРУЮТ СПОСОБНОСТЬ
СТРЕПТОКОККОВ ГРУППЫ VIRIDANS СВЯЗЫВАТЬ
ПЛАЗМИНОГЕН.**

**ANTIBIOTIC MODULATION OF THE PLASMINOGEN
BINDING ABILITY OF VIRIDANS GROUP STREPTOCOCCI
/ C. TELES, A. SMITH, S. LANG* // ANTIMICROBIAL
AGENTS CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY;
56: 458—463.**

Способность стрептококков группы viridans связываться с плазминогеном и препятствовать его последующей активации в плазмин может влиять на патогенез инфекционного эндокардита (ИЭ), т. к. это приводит к пониженной стабильности стрептококковых вегетаций и облегчает отрыв эмбола (тромба). В концентрациях, превышающих или равных МПК, пенициллин, ванкомицин и линезолид эффективны при лечении стрептококкового эндокардита. При суб-МПК концентрациях антибиотики могут модулировать экспрессию бактериальных генов, включая гены, связанные с вирулентностью, что может контрпродуктивно влиять на лечение. Влияние 1/8 и 1/4 МПК пенициллина, ванкомицина и линезолида на способность штаммов *Streptococcus mitis* 881/956, *Streptococcus oralis* 12601, *Streptococcus sanguinis* 12403 — возбудителей ИЭ, связывать плазминоген оценивали по фенотипу. Экспрессию плазминогенных рецепторов α -энолазы и глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназы *S.oralis* 12601 при экспозиции с 1/4 МПК пенициллина анализировали сочетанным методом количественной обратной транскрипции (кОТ)-ПЦР. При суб-МПК концентрациях всех испытанных антибиотиков способность *S.mitis* 881/956 и *S.sanguinis* 12403 связывать плазминоген не изменялась, тогда как у *S.oralis* 12601 она усиливалась. кОТ-ПЦР анализ показал активацию генов *eno* и *gapdh*, что означало сверхэкспрессию рецепторов плазминогена. Полученные результаты дают основание полагать, что суб-МПК антибиотиков, помимо сниженного антибактериального действия на некоторые «эндокардитные» штаммы, могут оказывать влияние на клинический исход нехирургической терапии. Трудность заключается в неточности прогнозирования отклика на суб-МПК концентрации антибиотиков из-за межвидовых вариаций.

* Department of Biological and Biomedical Sciences, Glasgow Caledonian University, Glasgow, United Kingdom.

**РАЗЛИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ ЛИНЕЗОЛИДА
И ЦИПРОФЛОКСАЦИНА НА ОБРАЗОВАНИЕ
ТОКСИНА *BACILLUS ANTHRACIS*
В ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ *IN VITRO*.**

**DIFFERENTIAL EFFECTS OF LINEZOLID
AND CIPROFLOXACIN ON TOXIN PRODUCTION
BY *BACILLUS ANTHRACIS* IN AN *IN VITRO*
PHARMACODYNAMIC SYSTEM / A. LOUIE*,
B. D. VANSKOY, H. S. HEINE III, W. LIU, T. ABSHIRE,
K. HOLMAN, R. KULAWY, D. L. BROWN,
G. L. DRUSANO // ANTIMICROBIAL AGENTS
CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY; 56: 513—517.**

Bacillus anthracis — возбудитель сибирской язвы. Золотым стандартом при её лечении является ципрофлоксацин. Ранее на примере не образующего токсин штамма *B.anthraxis* Sterne было показано, что линезолид в той же степени, что и ципрофлоксацин, снижает общую (вегетативные клетки и споры) бактериальную популяцию. При терапии ципрофлоксацином популяция состоит из спор, тогда как при терапии линезолидом она преимущественно содержит вегетативные клетки бактерий. Линезолид подавляет синтез белка, ципрофлоксацин — нет. Поскольку токсины образуются только вегетативными клетками *B.anthraxis*, представляло интерес определить влияние линезолида и ципрофлоксацина в условиях клинического режима, смоделированного в фармакодинамической модели *in vitro*, на количественный состав вегетативных клеток и спор в популяции и образование на протяжении 15 дней токсина токсинообразующим штаммом *B.anthraxis* Sterne. Ципрофлоксацин и линезолид в равной степени снижали общую популяцию Sterne. При экспозиции с ципрофлоксацином популяция состояла из спор, в то время как более 90% популяции после экспозиции с линезолидом составляли вегетативные клетки *B.anthraxis*. При экспозиции с ципрофлоксацином токсин был обнаружен через 3 ч и был определяем, по крайней мере в течение 5 ч. При экспозиции с линезолидом токсин не был обнаружен совсем. Таким образом, при одинаковом снижении общей популяции Sterne ципрофлоксацином и линезолидом, в первом случае популяция состоит преимущественно из спор и образование токсина наблюдается, по меньшей мере, в течение 5 ч, во втором — популяция содержит, главным образом, вегетативные клетки, но токсин не образуется совсем. Исходя из этого, линезолид может иметь преимущества перед ципрофлоксацином при лечении инфекции, обусловленной *B.anthraxis*.

* Institute for Therapeutic Innovation, University of Florida-Albany Campus, Albany, New York, USA.

**НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ТЕРАПИИ И
УСТОЙЧИВОСТИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA).**

**NEW INSIGHTS INTO METICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) PATHOGENESIS,**

TREATMENT AND RESISTANCE / I. M. GOULD*, M. Z. DAVID, S. ESPOSITO, J. GARAU, G. LINA, T. MAZZEI, G. PETERS // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 2: 96—104.

Метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) остаётся одним из главных бактериальных патогенов со множественной устойчивостью к антибиотикам, вызывающим тяжёлые внутри- и внебольничные инфекции. В настоящем обзоре рассмотрены исследования, освещающие механизмы вирулентности MRSA, ключевые клинические испытания антибиотиков, применяемых для лечения тяжёлых MRSA инфекций и обобщённые данные о влиянии антибиотикоустойчивости MRSA на клинический успех терапии. Результаты последних доклинических исследований подтверждают видоспецифическую роль Пантон-Валентин лейкоцидина в развитии острых тяжёлых *S. aureus* инфекций и освещают другие механизмы вирулентности, новейшие пути интернализации, изменяющиеся постинвазивные стратегии (как активацию, так и подавление вирулентных факторов) и изменение фенотипа. Недавние двойные слепые рандомизированные клинические испытания III/IV фазы продемонстрировали эффективность линезолида и телаванцина при внутрибольничной пневмонии (ВБП) и осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей (оИКМТ), вызванных MRSA. При пневмонии, не требующей искусственной вентиляции лёгких, тигециклин не превосходил имипенем/циластатин, в отличие от вентилятор-ассоциированной пневмонии, но, по данным мета-анализа, имел более высокий показатель летальности против антибиотиков сравнения. Цефтаролин по клиническим и микробиологическим показателям не имел преимуществ перед ванкомицином/азтреоном при терапии оИКМТ, вызванных MRSA. Ключевые проблемы устойчивости включают рост МПК ванкомицина, сообщения о клональных штаммах с устойчивостью к линезолиду, обусловленной приобретением гена устойчивости к хлорамфениколу/фторфениколу, а также сообщения о случаях устойчивости к даптомицину, приводящей к клиническим неудачам. Необходимо периодически выявлять новые мишени антибиотиков, иначе мы рискуем оказаться перед лицом неизлечимых *S. aureus* инфекций.

* Department of Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZN, UK.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФОН (ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОКРУЖЕНИЕ) И СТАБИЛЬНОСТЬ *cfr* В МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CM05.

GENETIC ENVIRONMENT AND STABILITY OF *cfr* IN METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CM05 / J. B. LOCKE, S. RAHAWI, J. LAMARRE, A. S. MANKIN, K. JOY SHAW* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY; 56: 332—340.

Cfr метилтрансфераза обеспечивает устойчивость ко многим антибиотикам, имеющим мишенью 50S рибосомальную субъединицу, в т. ч. линезолиду, за счёт метилирования основания A2503 23S рРНК в пептидил трансферазном центре. Метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* штамм CM05 является первым клиническим штаммом с подтверждённым наличием *cfr*. Несмотря на то, что ген *cfr* имеет типично плазмидное происхождение, у штамма CM05 он локализован в хромосоме и экспрессируется вместе с *ermB* как часть *mlr* оперона. Был проанализирован хромосомальный локус, связь с мобильными генетическими элементами и стабильность *cfr*-инсерционной области в CM05. *cfr*-Содержащий *mlr* оперон локализован на 15,5 тпн плазмидоподобной вставке в аллели 4 23S рРНК. Последовательность окружающей *cfr* ген области имеет высокую степень сходства с широко распространённой плазмидой pSM19035, характеризующей токсин/антитоксин множественную лекарственную устойчивость, и содержит второй *ermB* ген на 5'-3' конце *mlr* локуса и *istAS-istBS*. Анализ отдельных колоний CM05 выявил две различные популяции с МПК линезолида, равными 8 или 2 мкг/мл. У колоний с МПК-8 (обозначенных как CM05 Δ) имела место рекомбинация с участием двух *ermB* генов, приводящая к делеции *cfr* и 3'-фланкирующей области (*cfr-istAS-istBS-ermB*). Превосходство фитнеса CM05 Δ над фитнесом CM05 (не только в результате самой делеции *cfr*) приводит к преобладанию CM05 Δ при отсутствии селективного давления. Миниокружение, складывающееся в результате рекомбинации *ermB* генов, и новые связи *cfr* с системой плазмиды pSM19035 служат основой для возможности продолжения диссеминации *cfr*.

*Trius Therapeutics, Inc., San Diego, California, USA.

ЭКСПОЗИЦИЯ С ДЖЕНЕРИКАМИ ВАНКОМИЦИНА БОГАЩАЕТ УСТОЙЧИВУЮ СУБПОПУЛЯЦИЮ НА ПРИМЕРЕ МОДЕЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ БЕДРА НЕЙТРОПЕНИЧЕСКИХ МЫШЕЙ.

GENERIC VANCOMYCIN ENRICHES RESISTANT SUBPOPULATIONS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AFTER EXPOSURE IN A NEUTROPENIC MOUSE THIGH INFECTION MODEL / C. A. RODRIGUEZ, M. AGUDELO, A. F. ZULUAGA, O. VESGA* //

Предыдущими исследованиями было показано, что «биоэквивалентные» дженерики ванкомицина менее эффективны *in vivo* в отношении *Staphylococcus aureus*, чем инновационные препараты. Принимая во внимание связь между субоптимальным бактерицидным эффектом и появлением устойчивости, оценивали *in vivo* влияние новых препаратов и дженериков ванкомицина на чувствительность *S. aureus*. Для этого использовали клинический, выделенный из печени больного персистирующей бактериемией метициллиноустойчивый штамм *S. aureus* (MRSA) с установленными значениями МПК, минимальной бактерицидной концентрации (МБК) и аутолитическими свойствами. Чувствительность оценивали также по результатам анализа популяции (АП) при концентрациях ванкомицина от 0 до 5 мг/л. ICR нейтропенических мышей инфицировали в бедро $7,0 \log_{10}$ КОЕ. Лечение ванкомицином (новым и тремя дженериками, 1200 мг/кг массы тела/сутки, каждые 3 ч) начинали спустя 2 ч. Контрольным животным вводили стерильный физиологический раствор. Через 24 ч мышей умерщвляли и получали гомогенаты ткани бедра. Выделенными колониями инфицировали новые группы животных, процесс экспозиции-выделения повторяли до 12 циклов. Развитие устойчивости оценивали АП через 5, 10, 11 и 12 циклов. Исходный штамм характеризовался пониженным автолизом и более высокой частотой устойчивости, чем *S. aureus* ATCC29213, но и отсутствием субпопуляции с промежуточной устойчивостью (VISA) к ванкомицину. После 12 циклов с инновационным ванкомицином размер устойчивых субпопуляций при 1, 2 и 3 мг/л был значительно меньше, в то время как в случае дженериков он прогрессивно возрастал на несколько порядков. Способность дженериков селекционировать менее чувствительные микроорганизмы заставляет задуматься о роли неэквивалентной терапии любым антибиотиком в эпидемиологии устойчивости.

* Department of Pharmacology and Toxicology, Section of Infectious Diseases at the Department of Internal Medicine, University of Antioquia Medical School, Medellin, Colombia.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ ТИГЕЦИКЛИНА И АНТИБИОТИКОВ СРАВНЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КРОВотоКА В ЕВРОПЕ (2004–2009).

IN VITRO ACTIVITY OF TIGECYCLINE AND COMPARATORS AGAINST GRAM-NEGATIVE PATHOGENS ISOLATED FROM BLOOD IN EUROPE (2004–2009) /

A. TAMBIC ANDRASEVIC*, M. J. DOWZICKY // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 2: 115–123.

Сообщение содержит данные об антибиотикоустойчивости грамотрицательных штаммов (включая *Acinetobacter* spp.), полученных из гемокультур в европейских исследовательских пунктах, как часть глобальной программы оценки и контроля тигециклина (TEST) с 2004 г. по август 2009 г. Все штаммы были собраны и тестированы на МПК по методологии CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). За период исследования образование бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) было установлено у 21,1% *Klebsiella pneumoniae*, 2,6% *Klebsiella oxytoca* и 11,3% *Escherichia coli*, преимущественно в Хорватии, Греции, Венгрии, Италии, Польше, Румынии и Словакии. Уровень БЛРС у штаммов *K. pneumoniae* в период 2006–2009 гг. был стабильным, у штаммов *E. coli* он удвоился за 2008–2009 гг. Типы антибиотикоустойчивости обоих микроорганизмов соответственно менялись. В общем, в Греции был самый высокий уровень устойчивости среди *K. pneumoniae*, в Италии — *E. coli*, *Serratia marcescens* и *Enterobacter* spp., в Хорватии — *Pseudomonas aeruginosa*. В Хорватии и Италии был также высокий уровень антибиотикоустойчивости *K. pneumoniae*. Устойчивость *K. pneumoniae* к имипенему была отмечена только в Греции (13,8%), у других Enterobacteriaceae устойчивость к имипенему отсутствовала или была низкой. Подобным образом, устойчивость Enterobacteriaceae к меропенему была низкой, за исключением устойчивости греческих штаммов *K. pneumoniae* (42,6%). Самыми активными антибиотиками в отношении Enterobacteriaceae в Европе были тигециклин, амикацин и карбапенемы, с показателем устойчивости к каждому антибиотику <10% ежегодно. Что касается других антибиотиков, существенное повышение нечувствительности к ним было отмечено у *K. pneumoniae* и *E. coli*, важных возбудителей бактериемии.

* Department of Clinical Microbiology, University Hospital for Infectious Diseases, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, Croatia.

ИМИПЕНЕМ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНДУКТОР МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ACINETOBACTER BAUMANNII.

IMIPENEM: A POTENT INDUCER OF MULTIDRUG RESISTANCE IN ACINETOBACTER BAUMANNII / H.-Y. KUO, K.-C. CHANG, J.-W. KUO, H.-W. YUEN, M.-L. LIOU* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 1: 33–38.

Исследовали развитие множественной устойчивости у *Acinetobacter baumannii* в результате экспозиции с имипенемом у 2 референс-штаммов ((АТСС 19606 и АТСС 17978), 4 клинических штаммов (AB56, AB242, AB273 и AB279) и 12 мутантных штаммов, полученных многоступенчатой селекцией с антибиотиком из чувствительных к имипенему штаммов АТСС 19606, АТСС 17978 и AB242. Штаммами сравнения были штаммы полученные селекцией из референс-штаммов после экспозиции с амикацином, ципрофлоксацином, колистином, меропенемом и цефтазидимом. У трёх имипенем-селекционированных (ИМ-с) и трёх клинических с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) штаммов была определена чувствительность в присутствии и при отсутствии ингибиторов помпового выброса: карбонил цианид *m*-хлорофенилгидразона (КЦХФ) и 1-(1-нафтилметил)-пиперазина (НМП). Был также определён характер экспрессии генов антибиотикоустойчивости у ИМ-с мутантов и их родительских штаммов. Результаты показали, что имипенем с большей вероятностью, чем другие антибиотики, индуцировал MDR-фенотип у двух референс-штаммов. Наблюдались различия в экспрессии ОХА-51-подобной карбапенемазы, помпового выброса и AmpC бета-лактамазы у трёх ИМ-с мутантов. Более того, при экспозиции ИМ-с мутантов и клинических штаммов с НМП и КЦХФ наблюдалось снижение устойчивости к имипенему или амикацину. Результаты исследования дают основание заключить, что имипенем может быть потенциальным индуктором MDR-устойчивости у штаммов *A.baumannii*. ОХА-51-подобная карбапенемаза в сочетании с другими механизмами устойчивости может играть роль в развитии MDR-устойчивости *A.baumannii*. Для снижения распространения MDR-устойчивости в больницах требуется мониторинг назначения карбапенемов.

* Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, Yuanpei University, No. 306 Yuanpei Street, Hsin-Chu City, 30015, Taiwan, ROC.

«ОСТРОВКИ» УСТОЙЧИВОСТИ У A320(RUH134), РЕФЕРЕНС-ШТАММА ГЛОБАЛЬНОГО КЛОНА 2 ACINETOBACTER BAUMANNII.

ANTIBIOTIC RESISTANCE ISLANDS IN A320 (RUH134), THE REFERENCE STRAIN FOR ACINETOBACTER BAUMANNII GLOBAL CLONE 2 / S. J. NIGRO, R. M. HALL* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 2: 335–338.

Целью исследования было определить присутствие генов устойчивости и структуру «островков» устойчивости (ОУ) у мультирезистентного *Acinetobacter*

baumannii RUH134(A320), референс-штамма глобального клона 2. Для определения генов антибиотикоустойчивости, инсерционных последовательностей и связей между генами использовали ПЦР. Структуру ОУ определяли ПЦР картированием и секвенированием ДНК. Характерные черты определяли биоинформационным анализом. A320 содержит гены *strA* и *strB* (устойчивость к стрептомицину) и детерминанту устойчивости к тетрациклину *tet(B)* в геномном локусе Tn6166, расположенном в хромосомальном гене *comM*. На левом конце Tn6166 содержит Tn6022Δ1, производное Tn6022 с 2. 85 тпн делецией, удаляющей ген *tniD* и часть *tniB* и *tniE*. В соседнем с Tn6022Δ1 транспозоне Tn6166 содержатся гены антибиотикоустойчивости в следующей конфигурации *tetA(B)-tetR(B)-CR2-strB-strA*, и за этим построением следует правый конец транспозона, родственного Tn6022 (Tn6021 и Tn6019). Детерминанта *tet(B)*, происходящая из Tn10, локализована смежно с небольшим мобильным элементом CR2. Были также определены гены *aacC1* (устойчивость к гентамицину), *aadA1* (устойчивость к стрептомицину и спектиномицину) и *sul1* (устойчивость к сульфонамидам) в интегрене класса I, *aphA1* (устойчивость к канамицину и неомицину), *catA1* (устойчивость к хлорамфениколу) и *bla_{TEM}* (устойчивость к ампициллину). Транспозоны, занимающие положение мишени в *comM*, играют важную роль в передаче (импорте) генов антибиотикоустойчивости членам обоих глобально диссеминированных клонов *A.baumannii*. Организация ОУ у A320 / RUH134 отличается от таковой AbaR3 типа.

* School of Molecular Bioscience, The University of Sydney, NSW 2006, Australia.

ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ ГЕНА *bla_{OXA-51-LIKE}* ISAb16 И АКТИВАЦИЯ *bla_{OXA-58}* ГЕНА ПРИВОДИТ К УСТОЙЧИВОСТИ ACINETOBACTER BAUMANNII AB244 К КАРБАПЕНЕМАМ.

DISRUPTION OF THE *bla_{OXA-51-LIKE}* GENE BY ISAb16 AND ACTIVATION OF THE *bla_{OXA-58}* GENE LEADING TO CARBAPENEM RESISTANCE IN ACINETOBACTER BAUMANNII AB244 / B. S. LOPES, B. A. EVANS, S. G. B. AMYES* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 1: 59–63.

Исследовали механизм устойчивости *Acinetobacter baumannii* штамм Ab244. Детекция ферментов семейства *bla_{OXA-23-like}*, *bla_{OXA-40-like}*, *bla_{OXA-51-like}* и *bla_{OXA-58-like}* была выполнена мультиплексной ПЦР. МПК имипенема и меропенема были определены методом разведения в агаре. Последовательность окружения гена *bla_{OXA-132}* была установлена амплификацией с

помощью пар праймеров, примыкающих к части *fxsA* и ацетилтрансферазному гену (*GNAT*). 3'-5' последовательность гена *bla_{OXA-58}* была определена секвенированием. Целостность (комплекс?) белков наружной мембраны определяли электрофорезом в полиакриламидном геле в присутствии додецил сульфата натрия, а также ПЦР *carO*. Экспрессию генов *bla_{OXA-132}* и *bla_{OXA-58}* определяли ПЦР в реальном времени. Штамм Ab244 содержал ген *bla_{OXA-132}*, принадлежащий к кластеру генов *bla_{OXA-58}*. В области из 4239 пар оснований между *fxsA* и *GNAT* была определена инсерционная последовательность *ISAb16* после первых 15 нуклеотидов гена *bla_{OXA-132}* с дубликатом из 8 пар оснований сайта-мишени на 5' и 3' концах *ISAb16*. Последовательность, ориентированная в направлении 5'-3', вызывала инсерционную инактивацию гена *bla_{OXA-132}*. Высокая экспрессия гена *bla_{OXA-58}* обеспечивалась промоторами, соединёнными с *ISAb3*-подобной структурой, находящейся на 3'-5' конце гена. Штамм был устойчив к меропенему и умеренно устойчив к имипенему, был положителен по *ISAb1*. В настоящем исследовании впервые у штамма Ab244 показана инактивация гена *bla_{OXA-132}*, обусловленная *ISAb16*. Устойчивость штамма Ab244 к карбапенемам вызвана приобретением гена *bla_{OXA-58}*, управляемого *ISAb3*-подобным элементом.

* Centre for Infectious Diseases, The University of Edinburgh, 49 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SB, UK.

ПОЯВЛЕНИЕ В ЕВРОПЕ УСТОЙЧИВОСТИ *ACINETOBACTER BAUMANNII* К КАРБАПЕНЕМАМ: КЛИНИЧЕСКИЕ КОЛЛИЗИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЫБОР. ОБЗОР.

EMERGENCE OF RESISTANCE TO CARBAPENEMS IN
ACINETOBACTER BAUMANNII IN EUROPE: CLINICAL
IMPACT AND THERAPEUTIC OPTIONS. REVIEW /
M. KEMPF, J.-M. ROLAIN* // INTERNATIONAL
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012;
39: 2: 105—114.

Несмотря на репутацию низковирулентного микроорганизма, *Acinetobacter baumannii* зарекомендовал себя как патоген с мультилекарственной устойчивостью (MDR), ответственный за внутри- и внебольничные инфекции, трудно поддающиеся контролю и лечению. Интерес к нему заключается ещё и в том, что он характеризуется природным MDR-фенотипом, способностью приобретать новые механизмы устойчивости и быть причиной внутрибольничных вспышек инфекции. Последние достижения молекулярной биологии, включая секвенирование целого генома некоторых штам-

мов *A.baumannii*, привели к открытию необычной пластичности их геномов, с которой связана их выдающаяся способность адаптироваться к любой среде, в т. ч. больничной. В свете этого, наряду с возрастающей антибиотикоустойчивостью штаммов *A.baumannii* к карбапенемам и колистину, как последней линии «обороны», ощущается ограниченность или отсутствие терапевтических возможностей. Большое количество больных может быть носителями подобных MDR-бактерий без каких-либо признаков инфекции, что ведёт к периодически возникающему у клиницистов вопросу, следует ли проводить антибиотикотерапию и будет ли она эффективна при наличии или отсутствии механизмов устойчивости. Вызывает беспокойство глобальное появление штаммов *A.baumannii*, устойчивых к колистину, а увеличивающееся применение колистина для лечения инфекций, обусловленных MDR-бактериями, будет неизбежно повышать число устойчивых к колистину штаммов в будущем. В настоящем обзоре рассматриваются вопросы современного представления о *A.baumannii*, включая биологические и эпидемиологические аспекты, устойчивость к антибиотикам, антибиотикотерапию и терапевтические рекомендации.

* Aix-Marseille University, URMITE CNRS-IRD, UMR 6236, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de la Méditerranée, 27 Bd. Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France.

ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ИНАКТИВАЦИИ ЛИПОПЕПТИДНОГО АНТИБИОТИКА ДАПТОМИЦИНА.

INACTIVATION OF THE LIPOPEPTIDE ANTIBIOTIC
DAPTOMYCIN BY HYDROLYTIC MECHANISMS /
V. M. D'COSTA, T. A. MUKHTAR, T. PATEL, K. KOTEVA,
N. WAGLECHNER, D. W. HUGHES, G. D. WRIGHT*,
G. DE PASCALE // ANTIMICROBIAL AGENTS &
CHEMOTHERAPY, 2012; 56: 2: 757—764.

Липопептидный антибиотик даптомицин, представитель новейшего, утверждённого FDA класса антибиотиков, характеризуется высокой активностью в отношении широкого круга грамположительных патогенов и редкими случаями клинической устойчивости. Бактерии окружающей среды, неистощимый источник детерминант устойчивости, ортологических (сходных по структуре и функциям) имеющихся у патогенных бактерий, в будущем могут служить основой для системы раннего предупреждения появления их в клинике. Коллекция морфологически разнообразных актиномицетов окружающей среды с беспрецедентной частотой устойчивости к даптомицину и высоким уровнем устойчивости как

результатом его инактивации была охарактеризована с целью выяснения механизмов инактивации антибиотика. Как показали исследования *In vivo* ключевую роль играет гидролиз, модифицирующий структуру по одному или обоим направлениям: гидролиз кольца и его линеаризация (у 44% инактивирующих штаммов) и деацелирование липидного остатка (29%). Исследование механизма инактивации актиномицетом WAC4713 (*Streptomyces* sp., МПК 512 мкг/мл) установило конститутивный механизм устойчивости и место гидролиза — эфирная связь, замыкающая кольцо. Ответственная за это гидролаза, возможно, является сериновой протеазой. Предположения, что даптомицин чувствителен к протеолитическому действию вообще, были подтверждены экспериментами с протеазами различного происхождения. Полученные результаты впервые представили убедительное объяснение инактивации даптомицина бактериями любого класса, и могут не только предсказать механизм клинической устойчивости, но и предложить стратегию разработки новых липопептидов.

* M. G. DeGroote Institute for Infectious Disease Research, Department of Chemistry, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

АМПИЦИЛЛИН УСИЛИВАЕТ БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ ДАПТОМИЦИНА И ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ ХОЗЯИНА В ОТНОШЕНИИ *ENTEROCOCCUS FAECIUM*, УСТОЙЧИВОГО К АМПИЦИЛЛИНУ И ВАНКОМИЦИНУ.

AMPICILLIN ENHANCES DAPTOMYCIN- AND CATIONIC HOST DEFENSE PEPTIDE-MEDIATED KILLING OF AMPICILLIN- AND VANCOMYCIN-RESISTANT *ENTEROCOCCUS FAECIUM* / G. SAKOULAS*, A. S. BAYER, J. POGLIANO, B. T. TSUJI, S.-J. YANG, N. N. MISHRA, V. NIZET, M. R. YEAMAM, P. A. MOISE // ANTIMICROBIAL AGENTS & CHEMOTHERAPY 2012; 56: 2: 838—844.

Изучали устойчивый к ампициллину и ванкомицину *Enterococcus faecium* (VRE), выделенный от больного эндокардитом и бактериемией, рецидивирующей при лечении даптомицином (6 мг/кг веса тела) и линезолидом. При изменении лечения на даптомицин (12 мг/кг) плюс ампициллин гемокультуры становились чистыми в течение 24-часовой терапии. Было проверено влияние ампициллина на подавляющее рост (бактериостатическое) и гибель клеток действие даптомицина, поверхностный заряд и чувствительность к некоторым катионным пептидным антибиотикам хозяина. Оценивали значения МПК даптомицина и

кривые гибели клеток в присутствии и отсутствии ампициллина. Влияние ампициллина на поверхностный заряд определяли проточной цитометрией и связыванием с поли-L-лизинном. Анализировали действие предшествующей обработки ампициллином на гибель VRE при экспозиции с 5 различными катионными пептидами, отличающимися структурой, зарядом, происхождением и механизмом действия, а именно: эпидермальным кателицидином LL-37, микробоцидными протеинами тромбоцитов, индуцирующих тромбин (tPMPs), синтетическим производным, полученным из tPMPs микробоцидных доменов (RP-1), нейтрофильным пептидом-1 человека (hNP-1), и полимиксином В бактериального происхождения. Для оценки связывания даптомицина с мембранами VRE в присутствии и отсутствии ампициллина использовали антибиотик, меченный флуоресцином-Bodipy. На среде, содержащей ампициллин, МПК даптомицина снижалась от 1,0 до 0,38 мг/л. Анализ динамики кривой гибели клеток в фармакодинамической модели *in vitro* показал, что ампициллин усиливает активность даптомицина в отношении VRE, превращая бактериостатическое действие в бактерицидное. VRE, выросшие в присутствии ампициллина (25—150 мг/л), продемонстрировали снижение относительного поверхностного положительного заряда. Штамм VRE, выросший в присутствии ампициллина 1) был более чувствителен к бактерицидному действию LL-37, tPMPs, hNP-1, и RP-1, но не полимиксина В, 2) в большей степени связывался с Bodipy-меченным даптомицином. Авторы заключили, что ампициллин индуцирует снижение положительного заряда поверхности бактерий, что коррелирует с усилением бактерицидного действия кальций-даптомицина и набора разнообразных катионных пептидов *in vitro*. Механизмы изменения поверхностного заряда под действием беталактама ещё нужно определить, но полученные данные свидетельствуют о возможности усиления активности даптомицина и природных пептидов человека в отношении устойчивых бактерий с помощью беталактамов.

* University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA.

МЕХАНИЗМЫ БЫСТРОЙ ИНДУКЦИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *ASPERGILLUS FUMIGATUS* В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ АЗОЛАМИ: ОПИСАННЫЙ ЭПИЗОД И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

RAPID INDUCTION OF MULTIPLE RESISTANCE MECHANISMS IN *ASPERGILLUS FUMIGATUS* DURING AZOLE THERAPY: A CASE STUDY AND REVIEW OF THE LITERATURE / S. M. T. CAMPS*, J. W. M. VAN DER LINDEN, YI LI, E. J. KUIJPER, J. T. VAN DISSEL,

Исследовали устойчивость к азолам (УА) девяти изогенных штаммов *Aspergillus fumigatus*, последовательно выделенных от больного аспергилломой. Первый штамм имел фенотип дикого типа, а из последующих 8 выделенных штаммов 4 были УА. Четыре мутации, найденные в *сyp51A* гене этих штаммов, приводили к замещениям в А9Т, G54Е, Р216L и F219I. Из них только относительно замещений в G54Е ранее была доказана связь с УА. На *Сyp51A* гомологичной модели и экспериментами по рекомбинации, в которых в чувствительный штамм вводили мутации, было показано, что оба замещения, в кодонах Р216 и F219, ассоциируются с устойчивостью к итраконазолу и посаконазолу. Присутствие А9Т в штамме дикого типа рассматривается как полиморфизм *Сyp51A*. Штаммы, содержащие F219I, эволюционируют далее в пан-УА фенотип, что может означать существование дополнительных, помимо опосредованного *Сyp51A*, механизмов устойчивости. Обзор литературных данных показал, что у штаммов с устойчивостью к азолам, развившейся в процессе лечения больных азолами, обычно вырабатываются множественные механизмы устойчивости. Среднее время между наличием штамма дикого типа и появлением первого УА штамма, равное 4 месяцам (от 3 недель до 23 мес), свидетельствует о быстрой индукции устойчивости.

* Department of Medical Microbiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands.

ПРИБРЕТЕНИЕ *IN VITRO* ВТОРИЧНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АЗОЛУ ШТАММАМИ *ASPERGILLUS FUMIGATUS* В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ С ИТРАКОНАЗОЛОМ: ПРИСУТСТВИЕ ГЕТЕРОРЕЗИСТЕНТНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ.

***IN VITRO* ACQUISITION OF SECONDARY AZOLE RESISTANCE IN *ASPERGILLUS FUMIGATUS* ISOLATES AFTER PROLONGED EXPOSURE TO ITRACONAZOLE: PRESENCE OF HETERORESISTANT POPULATIONS / P. ESCRIBANO, S. RECIO, T. PELÁEZ, M. GONZÁLEZ-RIVERA, E. BOUZA, J. GUINEA* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY; 56: 174—178.**

Описан случай вторичной устойчивости у штаммов *Aspergillus fumigatus*, выделенных от больных после продолжительного лечения итраконазолом. Исследовали возникновение вторичной устойчивости к азолу у 20 штаммов *A.fumigatus*, не имеющих мута-

ций в кодонах 54, 98, 138, 220, 432 и 438 гена *сyp51A*. Суспензии конидий каждого штамма (3×10^7 КОЕ/мл) ступенчато или сразу обрабатывали возрастающими концентрациями итраконазола, от 0,5 до 16 мкг/мл. МПК итраконазола, вориконазола и посаконазола определяли по методологии CLSI M38-A2 до (МПК_{исходная}) и после (МПК_{конечная}) экспозиции с итраконазолом. МПК_{конечная} была значительно выше, чем МПК_{исходная}. После ступенчатой экспозиции с итраконазолом МПК_{конечная} всех трёх азолов была выше, чем при одноступенчатой экспозиции. У штаммов, выросших при самых высоких концентрациях итраконазола, мутаций в кодонах 54, 98, 138, 220, 432 и 448 гена *сyp51A* обнаружено не было. При помещении более концентрированной суспензии конидий (2×10^9 КОЕ/мл) в раствор, содержащий 4 мкг/мл итраконазола, у двух исходных диких штаммов выявлено присутствие гетерорезистентных популяций. Эти штаммы стали устойчивыми к итраконазолу и посаконазолу только в результате обработки концентрированного инокулюма. Гетерорезистентные штаммы содержали мутацию в кодоне G54, а МПК итраконазола и посаконазола была >16 мкг/мл. Типированием короткого tandemного повтора (STR_{Af}) *A.fumigatus* было показано, что генотип не претерпел изменений в результате всех вариантов экспозиции с итраконазолом.

* Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ХИТИНА В КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКЕ *CANDIDA ALBICANS* ОБУСЛОВЛИВАЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ К ЭХИНОКАНДИНАМ *IN VIVO*.

ELEVATED CELL WALL CHITIN IN *CANDIDA ALBICANS* CONFERS ECHINOCANDIN RESISTANCE *IN VIVO* / K. K. LEE, D. M. MACCALLUM, M. D. JACOBSEN, L. A. WALKER, F. C. ODDS, N. A. R. GOW, C. A. MUNRO* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY; 56: 208—217.

Клетки *Candida albicans* с повышенным содержанием хитина в клеточной стенке имеют пониженную чувствительность к эхинокандинам *in vitro*. Изучали влияние повышенного содержания хитина на чувствительность клеток *C.albicans* к эхинокандину *in vivo*. Сравнивали между собой BALB / с мышей, инфицированных клетками *C.albicans* с нормальным и высоким содержанием хитина. Лечение каспофунгином начинали через 24 ч после инфицирования. Мыши, инфицированные клетками с нормальным содержанием хитина, были

полностью чувствительны к каспофунгину, судя по сниженной грибковой нагрузке в почках, меньшей потере веса и пониженной плотности *C.albicans* в поражённых участках почек. Мыши, инфицированные клетками *C.albicans* с высоким содержанием хитина, наоборот, были менее чувствительны к каспофунгину, грибковая нагрузка в почках и потеря веса были выше уже в начальной фазе инфекции. В клетках *C.albicans*, выделенных из почек таких животных через 24 ч после инфицирования, содержание хитина было в 1,6 раза выше, чем в клетках грибка из группы сравнения, а *in vitro* чувствительность к каспофунгину была значительно снижена. Через 48 ч после инфицирования обработка каспофунгином индуцировала дальнейшее повышение содержания хитина в клетках *C.albicans*, выделенных из почек этих животных, по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. Некоторые из выделенных клонов приобретали, с низкой частотой, точечную мутацию в *FKSI* как результат замещения S645Y аминокислоты, обуславливающую устойчивость к эхинокандинам. Такое явление наблюдалось даже в клетках, не обработанных каспофунгином. Полученные данные дают основание полагать, что эффективность каспофунгина в отношении *C.albicans* снижается *in vivo* в результате повышения уровня хитина в клеточной стенке грибка или точечных мутаций в *FKSI*.

* School of Medical Sciences, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom.

E1210, НОВЫЙ АНТИМИКОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ, ПОДАВЛЯЕТ РОСТ ГИФ *CANDIDA ALBICANS*, ИНГИБИРУЯ БИОСИНТЕЗ ГЛИКОЗИЛФОСФАТИДИЛИНОЗИТА.

E1210, A NEW BROAD-SPECTRUM ANTIFUNGAL, SUPPRESSES *CANDIDA ALBICANS* HYPHAL GROWTH THROUGH INHIBITION OF GLYCOSYLPHOSPHATIDYLINOSITOL BIOSYNTHESIS / NAO-AKI WATANABE*, M. MIYAZAKI, T. HORII, K. SAGANE, K. TSUKAHARA, K. HATA // ANTIMICROBIAL AGENTS & CHEMOTHERAPY 2012; 56: 2: 960—971.

Результатом продолжающихся разработок новых антимикотиков, подавляющих синтез гликозилфосфатидилинозита (ГФИ), стал E1210. Была проведена оценка избирательности подавляющего действия E1210 в отношении белка *Candida albicans* *GWT1* (Orf19. 6884), белка *Aspergillus fumigatus* *GWT1* (AFUA_1G14870) и белка человека *PIG-W*, которые могут катализировать ацилирование инозита на ранней стадии биосинтеза ГФИ,

а также действие E1210 на основные факторы вирулентности *C.albicans*. E1210 подавлял инозита-ацилирующую активность белка *Gwt1 C.albicans* и белка *Gwt1 A.fumigatus* при 50% подавляющих концентрациях (IC_{50s}), равной 0,3 — 0,6 мкМ, но не оказывал влияние на активность *Pig-Wp* человека даже в концентрации 100 мкМ. Для подтверждения подавления биосинтеза ГФИ исследовали экспрессию связанного с ГФИ *ALSI* белка на поверхности клеток *C.albicans*, обработанных E1210. Было показано, что экспрессия была существенно ниже, чем у необработанных клеток. Однако уровень *ALSI* в бесклеточном экстракте и уровень белка *RHO1* на поверхности клетки был почти тот же. Кроме того, при концентрациях, превышающих МПК, E1210 подавлял образование споровых трубок, прилипающих к полистиреновым поверхностям, а следовательно, подавлял образование биоплёнок *C.albicans*. На основании полученных результатов можно заключить, что E1210 селективно подавлял катализируемое белком *Gwt1* ацилирование инозита, входящего в состав характерного для грибов ГФИ, что приводит к подавлению экспрессии связанного с ГФИ белка, определяющего зрелость клетки. Посредством ингибирования биосинтеза ГФИ антимикотик E1210 также подавлял некоторые важные вирулентные факторы *C.albicans*.

* Next Generation Systems Core Function Unit, Eisai Product Creation Systems, Eisai Co., Ltd., Tsukuba, Ibaraki, Japan.

МОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ АМФОТЕРИЦИН В ВИДЕ ЛОК-РАСТВОРА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ БИОПЛЁНОК *CANDIDA* SPP. НА СИЛИКОНОВЫХ БИОМАТЕРИАЛАХ?

COULD LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B (L-AMB) LOCK SOLUTIONS BE USEFUL TO INHIBIT *CANDIDA* SPP. BIOFILMS ON SILICONE BIOMATERIALS? / D. TOULET, C. DEBARRE, C. IMBERT* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 2: 430—432.

Ассоциированные с катетерами инфекции, обусловленные *Candida*, трудно поддаются лечению. Антигрибковая лок-терапия может стать терапевтическим выбором при затруднении удаления катетера или если она в сочетании с системной терапией повышает её эффективность. В настоящем исследовании выясняли возможности использования липосомального амфотерицина В (Л-АМВ) в виде лок-раствора для подавления биоплёнок *Candida albicans*, *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis in vitro*. Для этой цели использовали 12-часовые и 5-суточные биоплёнки, образованные на

силиконовых катетерах. Л-АМВ (200 или 1000 мг/л) добавляли к биоплёнкам и катетеры инкубировали при 37°C в течение 4, 12 и 24 ч. Л-АМВ затем удаляли промыванием. Оценку продолжительности антиплёночной активности определяли ХТТ-методом по метаболической активности грибка на протяжении 48 ч после окончания лок-экспозиции. Подавление (%), индуцируемое лок-раствором Л-АМВ, рассчитывали по отношению к контролю (без обработки Л-АМВ). Л-АМВ (200 и 1000 мг/л) подавлял развитие биоплёнок *C.albicans* и *C.glabrata* на >70% на протяжении последующих 48 ч, независимо от длительности лок-сеанса. Активность Л-АМВ (200 мг/л) в отношении зрелых биоплёнок *C.parapsilosis* была ниже и

менее постоянна, особенно при 4-часовой лок-экспозиции. Лок-растворы Л-АМВ (1000 мг/л) сильно подавляли как молодые, так и зрелые биоплёнки *Candida* spp. на протяжении 48 час. после окончания лок-сеанса. Однако, одна лок-процедура с 1000 мг/л Л-АМВ не приводила к полной эрадикации биоплёнки. Для контроля за биоплёнками *Candida* spp., ассоциирующимися с катетерами, полезно сочетать системную терапию с лок-терапией Л-АМВ.

* UMR CNRS 6008, Université de Poitiers, 6 rue de la Milètrie, BP 199, 86034 Poitiers cedex, France.

Подготовлено Бондаревой Н. С.

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «Антибиотики и химиотерапия».

1. Рукописи статей **в 2 экз.** (вместе с электронной версией текста на диске) с приложением в 2 экз. иллюстраций (в отдельном конверте) направляются по адресу: **113105 Москва, ул. Нагатинская, д. 3а. Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия».** Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Статья подписывается всеми авторами **с указанием ответственного за переписку (Ф.И.О., адрес, телефон).**

2. В выходных данных статьи указываются: название, инициалы, фамилии авторов, наименование учреждений, всех авторов, их должности, e-mail.

3. Статья печатается на одной стороне стандартного листа **через 1,5–2 интервала при ширине полей слева 3 см.**

4. Объём оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 12 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 5. Объём обзорной статьи не должен превышать 20 страниц, а список цитируемой литературы — не более 60 названий. Объём заказанных статей устанавливается по договоренности.

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «**Резюме**» — не более 1 страницы; введение с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «**Материал и методы**» — с детальным описанием объектов исследований, методических приёмов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «**Результаты исследований**» и «**Обсуждение результатов**» или «**Результаты и обсуждение**», «**Заключение**» или «**Выводы**» (по пунктам); «**Литература**» — с указанием цитируемых источников.

6. Таблицы должны быть пронумерованы, **иметь название**, заголовки граф точно соответствовать их содержанию, а цифры в таблицах — цифрам в тексте. Необщепринятые сокращения в графах не допускаются. На каждую таблицу в тексте статьи должны быть **сноски**.

7. Иллюстрации (графики, диаграммы, формулы) должны быть чёткими, фотографии — контрастными. На обороте каждого рисунка указывается фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначается верх рисунка. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. **Подписи к рисункам делаются на отдельном листе** с указанием номера рисунка и его названия. Для графиков и диаграмм отмечается, **что дано по осям координат** на приведенных кривых и т. п.

8. В формулах должны быть чётко **размечены все элементы:** строчные (м) и прописные (М) буквы, синим подчеркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), четко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, О — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

9. **Сокращения слов, названий** (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) **не допускаются.** Меры даются по Международной системе единиц (СИ) в русском обозначении, температура по шкале Цельсия.

10. Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании **родовое название сокращается** до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

11. Названия генетических элементов даются в трёхбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

12. В журнале используются **международные непатентованные названия (МНН)** препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международным непатентованным названием.

13. Цитируемые источники литературы во всех видах публикаций нумеруются в порядке их

упоминания в тексте и заключаются в квадратные скобки. В библиографическом описании указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, год, количество страниц.

14. Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

15. При несоблюдении указанных правил статьи редакцией не принимаются.

16. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

17. Рукописи отклонённых работ редакция не возвращает.

Азитрокс®

азитромицин

500 мг № 3

250 мг № 6



- Стандарт терапии хламидийной уrogenитальной инфекции, в том числе во время беременности
- Стабильно высокая эффективность терапии воспалительных заболеваний, ассоциированных с *M. genitalium*
- Препарат выбора комплексной терапии ВЗОМТ
- Оптимальное соотношение цена/эффективность/качество

ОАО «Фармстандарт-Лексредства», ОАО «Фармстандарт»
Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д. 5 «Б»
Тел.: +7 (495) 970-00-30; факс: +7 (495) 970-00-32
ЛРС 004203/08 от 30.05.08; Р. № 00157/01 от 29.12.06



Микамин официально разрешен для применения у детей, включая новорожденных¹



МИКАМИН
микафунгин

Мощное кандидацидное действие против всех основных видов *Candida*, включая не-*albicans* штаммы¹⁻⁵

Микамин (микафунгин): Краткая информация о препарате

Форма выпуска: Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг и 100 мг во флаконе из бесцветного стекла.

Показания к применению: 1) взрослые, в т.ч. пожилые и подростки > 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется внутривенное применение противогрибковых препаратов; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мм³) в течение 10 дней и более. 2) дети (в т.ч. новорожденные) и подростки < 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мм³) в течение 10 дней и более.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция).

Способ применения и дозы: Режим дозирования представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Режим дозирования Микамина у взрослых, в т.ч. пожилых и подростков ≥ 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела < 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/день	3 мг/кг/день
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом < 40 кг.

Таблица 2. Режим дозирования Микамина у детей и подростков < 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела < 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом < 40 кг.

Режим дозирования у отдельных категорий пациентов: При легком и умеренном нарушении функции печени коррекции режима дозирования препарата не требуется. В настоящее время нет данных о применении Микамина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому использовать его у данной категории пациентов не рекомендуется. При почечной недостаточности режим дозирования не меняется.

Побочное действие: Нежелательные реакции со стороны разных органов и систем (включая систему крови, иммунную систему, расстройства метаболизма и питания, психические расстройства, нервную систему, сердечно-сосудистую систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, печень и желчевыводящие пути, кожу и подкожную клетчатку, почки и мочевыводящие пути, общие расстройства и реакции в месте введения, показатели лабораторных исследований) приведены в инструкции по медицинскому применению препарата Микамин. У детей частота некоторых нежелательных реакций была

выше, чем у взрослых. У детей до 1 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Микафунгин обладает низким потенциалом взаимодействия с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием фермента CYP3A. Микафунгин нельзя смешивать или вводить пациентам одновременно с другими фармацевтическими продуктами, за исключением 0,9% раствора хлорида натрия и 5% раствора декстрозы. При одновременном применении микафунгина с такими препаратами, как мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В, коррекции режима дозирования микафунгина не требуется. При использовании микафунгина АЛС итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличивалось – на 22%, 21% и 18% – соответственно. Пациентам, получающим сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинации с Микамином, необходим мониторинг с целью выявления токсического действия сиролимуса, нифедипина или итраконазола и, при необходимости, снижения дозы указанных препаратов.

Беременность и лактация: Клинического опыта применения у беременных нет. Неизвестно, проникает ли микафунгин в грудное молоко.

Подробная информация о препарате: Содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Микамин, одобренной Росздравнадзором 10 ноября 2009 г.

Регистрационный номер: ЛСР-009005/09

Литература:

1. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Микамин (Mycamine).
2. Espinel-Ingroff A, Rev Ibarra M, Nicol 2003; 20: 121-136.
3. Tawara S, et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62.
4. Kuse ER, et al. Lancet 2007; 369: 1519-1527.
5. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-883