

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 57



5-6'2012

Научно-практический журнал

ЦИКЛОФЕРОН®

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



www.polysan.ru



ЩИТ
И МЕЧ
ИММУННОЙ
ЗАЩИТЫ



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

- 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

(Reg№ 001049/02): вирусные инфекции (грипп, ОРЗ, гепатиты, герпес), кишечные инфекции, нейроинфекции

Инъекции

(Reg№ 001049/03): вирусные инфекции, заболевания передаваемые половым путем, кишечные инфекции, нейроинфекции

Линимент

(Reg№ 001049/01): уретриты, баланопоститы, вагиниты, стоматиты, пародонтиты

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

5—6'2012

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. Климко 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 В. П.
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

*Абрамович Р. А., Ковалева С. А., Горяинов С. В.,
Воробьев А. Н., Калабин Г. А.*
Экспресс-анализ суппозиториев методом количественной
спектроскопии ЯМР ^1H
Сидоренко М. Л., Бузолева Л. С.
Поиск новых видов сырья для получения
антибактериальных препаратов
*Шатурова А. С., Богущ Т. А., Дудко Е. А., Чемерис Г. Ю.,
Раманаускайте Р. Ю., Калганов И. Д.*
Экспрессия эстрогеновых рецепторов β и β_1 в ткани
немелкоклеточного рака лёгкого человека

В помощь практикующему врачу

*Фролов В. М., Пересадин Н. А.,
Чхетиани Р. Б., Круглова О. В.*
Повышение эффективности антибактериальной терапии
хронического сепсиса при использовании комбинации
циклоферона и реамберина
Дугиева М. З., Котенко К. В., Морозова К. В.
Влияние терапии с использованием гипоксена на течение
послеоперационного периода у гинекологических больных
*Андреева И. В., Козлов С. Н., Королев С. В., Беликов А. Н.,
Гринев А. В., Евстафьев В. В., Кирпичева Н. Н.,
Сердюк М. В., Стецюк О. У., Фокин А. А., Хрянин А. А.*
Тактика ведения пациентов с негемококковым уретритом:
результаты многоцентрового описательного исследования

Обзоры

*Суханов Д. С., Оковитый С. В., Яблонский П. К.,
Виноградова Т. И., Павлова М. В.*
Гепатотропная терапия в лечении поражений печени

Original Papers

- 3** *Abramovich R. A., Kovaleva S. A., Goryainov S. V.,
Vorobyev A. N., Kalabin G. A.*
Rapid Analysis of Suppositories
by Quantitative ^1H NMR Spectroscopy
- 7** *Sidorenko M. L., Buzoleva L. S.*
Search for New Types of Raw Materials
for Antibacterial Drugs
- 11** *Shaturova A. S., Bogush T. A., Dudko E. A.,
Chemers G. Yu., Ramanauskaitė R. Yu., Kalganov I. D.*
Expression of Estrogen Receptors β and β_1 in Tissue
of Human Non-Small Cell Lung Cancer

Guidelines for Practitioners

- 18** *Frolov V. M., Peresadin N. A.,
Chkhetiani R. B., Kruglova O. V.*
Increase of Antibacterial Therapy Efficacy
in Chronic Sepsis with Cycloferon
and Reamberin Combination
- 28** *Dugieva M. Z., Kotenko K. V., Morozova K. V.*
Impact of Hypoxen Therapy on Postoperative Course
in Gynecologic Patients
- 32** *Andreeva I. V., Kozlov S. N., Korolev S. V., Belikov A. N.,
Grinev A. V., Evstafiev V. V., Kirpicheva N. N.,
Serdutskaia M. V., Stetsiouk O. U., Fokin A. A., Khryanin A. A.*
Diagnostic and Treatment Patterns in Management
of Male Patients with Nongonococcal Urethritis:
Results of Russian Multicentral Cross-Sectional Study

Reviews

- 41** *Sukhanov D. S., Okovityi S. V., Yablonskyi P. K.,
Vinogradova T. I., Pavlova M. V.*
Hepatotropic Therapy in Treatment of Liver Injury

По страницам журналов 53 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.

Экспресс-анализ суппозитория методом количественной спектроскопии ЯМР ^1H

Р. А. АБРАМОВИЧ, С. А. КОВАЛЕВА, С. В. ГОРЯИНОВ, А. Н. ВОРОБЬЕВ, Г. А. КАЛАБИН

Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр) РУДН, Москва

Rapid Analysis of Suppositories by Quantitative ^1H NMR Spectroscopy

R. A. ABRAMOVICH, S. A. KOVALEVA, S. V. GORYAINOV, A. N. VOROBYEV, G. A. KALABIN

Russian People's Friendship University, Moscow

Проведён анализ суппозитория с микронизированным ибупрофеном и гидрохлоридом арбидола методом количественной спектроскопии ЯМР ^1H . Подобраны и оптимизированы условия анализа. На основании полученных результатов могут быть разработаны экспресс-методики контроля качества суппозитория с различными действующими компонентами.

Ключевые слова: суппозитории, ЯМР спектроскопия, количественный анализ.

Rapid analysis of suppositories with ibuprofen and arbidol by quantitative ^1H NMR spectroscopy was performed. Optimal conditions for the analysis were developed. The results are useful for design of rapid methods for quality control of suppositories with different components

Key words: suppositories, NMR spectroscopy, quantitative analysis.

Введение

Детальное исследование состава суппозитория как сложных многокомпонентных систем невозможно без использования наиболее информативных физико-химических методов анализа, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрия. Спектроскопия ЯМР — признанный лидер среди инструментальных методов в отношении установления структурных формул, пространственного и электронного строения впервые синтезируемых или выделяемых природных и полусинтетических органических соединений, особенно их количественного определения [1]. В соответствии с международными протоколами количественная спектроскопия ЯМР официально признана первичным методом количественных измерений и рекомендована для широкого использования для этих целей [2–4], входит в общие и частные статьи Фармакопей Европы, США, Японии и РФ [5]. В соответствии с рекомендациями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания, спектроскопия ЯМР является методом установления подлинности лекарственных веществ, определения в них количества посторонних примесей и остаточных растворителей [6].

В ЦКП (НОЦ) РУДН разработан способ получения микронизированной субстанции ибупрофена с использованием нанораспылительной сушилки Büchi «Nano Spray Dryer B-90». Доклинические исследования сравнительной биодоступности, проведённые на животных в лаборатории фармакокинетики ЦКП, показали высокую биодоступность модифицированного микронизацией ибупрофена.

Целью настоящего исследования явился экспресс-анализ разработанных суппозитория, содержащих в одном случае ибупрофен, в другом — арбидол, методом количественной спектроскопии ЯМР ^1H . При оптимизации условий анализа учитывались рекомендации Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания и соответствующих статей Европейской фармакопеи 6.0 и Фармакопеи США USP 29 [5, 6].

Материал и методы

Объектами исследования являлись ректальные суппозитории ибупрофена (общая масса 0,6 г с содержанием лекарственной субстанции микронизированного ибупрофена 60 мг) и арбидола (общая масса 1,4 г с содержанием лекарственной субстанции гидрохлорида арбидола 50 мг)

Количественные спектры ЯМР получены на спектрометре ECS 400 (JEOL, Япония) с рабочей частотой 400 МГц для протонов, обработка которых проводилась с помощью программы Delta (JEOL), обеспечивающей управление прибором, сбор и анализ данных.

Использованные растворители: CDCl_3 (обогащение 99,8% D, с содержанием 0,03 v/v% TMC) и трифторуксусная кислота (XCH).

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции:
E-mail: journalnca@yandex.ru

Приготовление раствора исследуемого образца суппозитория ибупрофена для регистрации спектра ЯМР ^1H : один суппозиторий известной массы (0,583 г) растворяли в 2 мл CDCl_3 . Аликвоту полученного раствора (50 мкл) переносили пипеткой в стандартную ЯМР-ампулу диаметром 5 мм и добавляли 650 мкл растворителя CDCl_3 . Условия регистрации спектра ЯМР ^1H : импульсная последовательность WALTZ для устранения спутных сигналов, обусловленных спин-спиновым взаимодействием ^1H и ^{13}C , ширина развертки 19 м. д., импульс 90° 10 мксек, центр спектра 6 м. д., время регистрации ССИ 1 сек, число накоплений спектра 64, релаксационная задержка 20 сек. Химические сдвиги измерены в м. д. относительно сигнала ТМС (0,0 м. д.) как вторичного эталона.

Приготовление раствора исследуемого образца суппозитория арбидола для регистрации спектра ЯМР ^1H : один суппозиторий известной массы (1,395 г) растворяли в 1,5 мл трифторуксусной кислоты. Аликвоту полученного раствора (50 мкл) переносили пипеткой в стандартную ЯМР-ампулу диаметром 5 мм и добавляли 650 мкл растворителя CDCl_3 . Условия регистрации спектра ЯМР ^1H такие же, как и в случае суппозитория с ибупрофеном.

Результаты и обсуждение

Состав суппозитория ибупрофена известен и содержит 60 мг микронизированного ибупрофена во вспомогательном веществе — твёрдом жире. Подобранный для анализа суппозитория растворитель (хлороформ) обеспечивал полное растворение образца, что позволило в рамках одного эксперимента без использования эталона идентифицировать действующее вещество (ибупрофен, рис. 1), определить количественное содержание лекарственной субстанции и жировой основы. Кроме того, установлена природа и некоторые показатели качества твёрдого жира, а также отсутствие каких-либо органических примесей, кроме диацилглицеридов, с содержанием выше 0,1%.

Идентификация лекарственной субстанции изучаемых суппозиториях ибупрофена сводится к соотношению сигналов вещества с учётом химических сдвигов и стехиометрических отношений площадей сигналов. Так, спектр ЯМР ^1H ибупрофена в CDCl_3 должен содержать следующие сигналы: 0,88 м.д. (6H, д, $J = 6,7$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,50 м.д. (3H, д, $J = 7,3$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,79–1,90 м.д. (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,45 м.д. (2H, д, $J = 7,2$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,70 м.д. (1H, кв, $J = 7,3$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7,10 м.д. (2H, д, $J = 8,2$ Гц, Ar-CH),

7,22 м.д. (2H, д, $J = 8,2$ Гц, Ar-CH), 7,26 (с, остаточный сигнал растворителя), 11,3–11,9 м.д. (1H, м, COOH). (Обозначения: с-синглет, д-дублет, кв-квартет, м-мультиплет, J -константа спин-спинового взаимодействия). Рассмотрение характеристик спектра ЯМР ^1H анализируемого образца суппозитория ибупрофена (рис. 1) подтверждает строение субстанции.

Проанализирована природа основы суппозитория ибупрофена: твёрдый жир представляет собой смесь гидрированных триацилглицеридов (рис. 1) и диацилглицеридов. Содержание последних — около 1,5%. Подробное отнесение сигналов отдельных групп протонов в спектрах ЯМР ^1H твёрдого жира и основные этапы расчёта характеристик, необходимых для определения их показателей качества, рассмотрены нами ранее [7].

Ниже приведены результаты, полученные при анализе спектра ЯМР ^1H изученного образца суппозитория ибупрофена. Средняя длина цепи молекул триацилглицеридов (n) составила 11,3, из которой достаточно просто рассчитать среднюю молекулярную массу жира ($M_r = 694$). Знание последней и относительного содержания триацилглицеридов и диацилглицеридов позволяют определить гидроксильное число (3,53) и число омыления (239,7). При определении интегральных интенсивностей сигналов компонентов исследуемых суппозиториях необходимо учитывать факт перекрывания отдельных сигналов субстанции и основы.

Количественное определение содержания ибупрофена (m_i) в суппозитории сводится к рас-

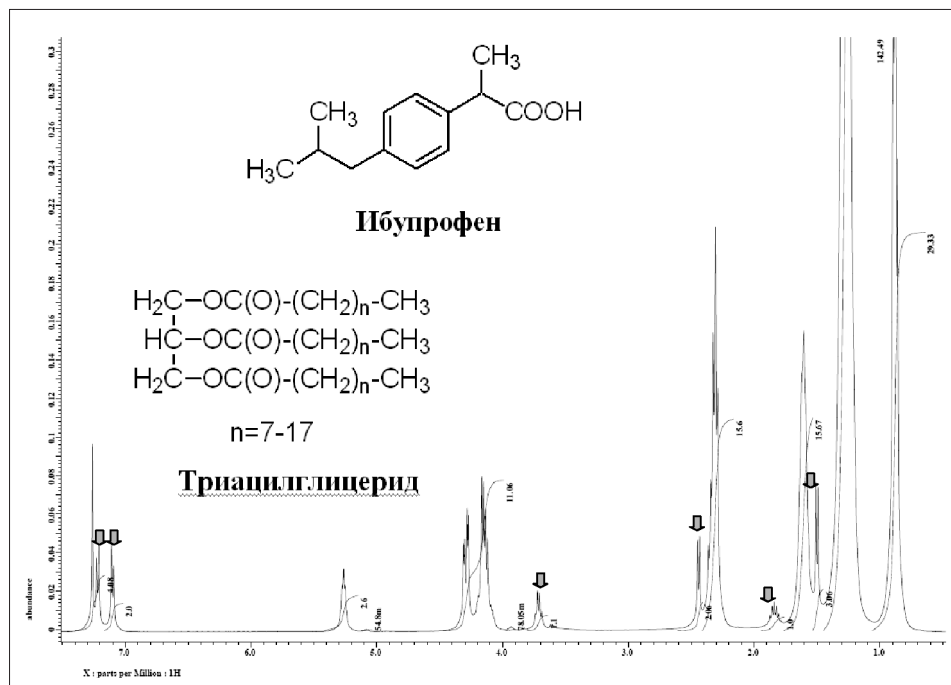


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H раствора образца суппозитория ибупрофена в CDCl_3 . Стрелкой отмечены сигналы ибупрофена.

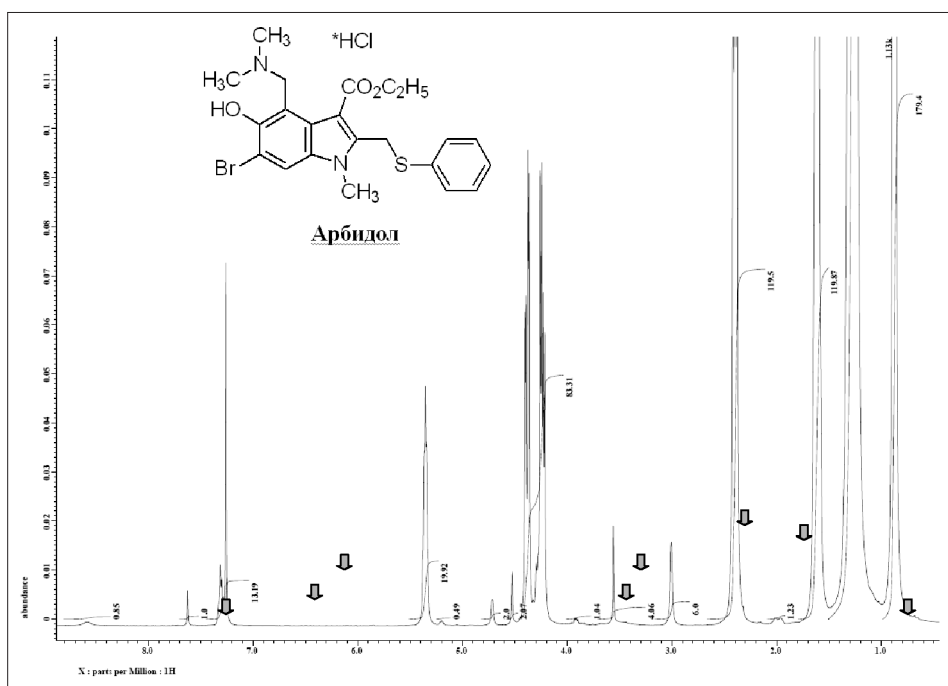


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H раствора образца суппозитория арбидола в CDCl_3 (увеличен масштаб по оси Y).

Стрелкой отмечены некоторые сигналы арбидола.

чёту на основе знания массы суппозитория ($m_s=0,583$ г), молекулярной массы ибупрофена ($M_i=206$), средней молекулярной массы жира ($M_f=694$) и соотношения интегральных интенсивностей сигналов одного протона жира и ибупрофена ($n_f/n_i=2,59$):

$$m_i = m_s / ((n_f/n_i) \cdot (M_f/M_i) + 1) = 0,583 / (2,59 \cdot (694/206) + 1) = 0,060 \text{ (г)}$$

Содержание твердого жира (m_f) в одном суппозитории, соответственно:

$$m_f = m_s - m_i = 0,583 - 0,060 = 0,523 \text{ (г)}$$

Аналогичная последовательность действий используется при анализе любых других суппозиториях. Рассмотрим на примере суппозитория арбидола известного состава: 50 мг активного компонента — гидрохлорида арбидола при основе — твёрдый жир. В рассматриваемом случае хлороформ в качестве растворителя не приемлем, поскольку лекарственная субстанция в нём плохо растворима. Для анализа в этом случае наиболее подходящим оказался другой растворитель — трифторуксусная кислота, обеспечившая полное растворение образца и не дающая сигналов в интересующей области (1–10 м.д.) спектра ЯМР ^1H . Добавление к аликвоте (50 мкл) полученного раствора хлороформа (650 мкл) не приводит к выпадению субстанции в осадок.

Идентификация лекарственной субстанции суппозитория арбидола основана на соотношении его сигналов с учётом химических сдвигов и сте-

хиометрических соотношений площадей сигналов. Так, спектр ЯМР ^1H гидрохлорида арбидола в смеси растворителей дейтерированный хлороформ-трифторуксусная кислота (13:1) должен содержать следующие сигналы: 1,35 м.д. (3H, т, $J = 7,1$ Гц, OCH_2CH_3), 3,01 м.д. (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,56 м.д. (3H, с, N-CH₃), 4,25 м.д. (2H, кв, $J = 7,1$ Гц, OCH_2CH_3), 4,53 м.д. (2H, с, CH_2S), 4,68 м.д. (2H, с, CH_2N), 7,26 (с, остаточный сигнал растворителя — хлороформа), 7,29–7,35 м.д. (5H, м, C_6H_5), 7,64 м.д. (1H, с, 7-CH), 8,66 м.д. (1H, уш.с, NH), 10,86 (с, сигнал растворителя — трифторуксусной кислоты). Рассмотрение характеристик спектра ЯМР ^1H

анализируемого образца суппозитория арбидола (рис. 2) подтверждает строение субстанции.

Основа суппозитория арбидола представляет собой смесь гидрированных триацилглицеридов с небольшим содержанием диацилглицеридов. Анализ данных спектра ЯМР ^1H суппозитория арбидола (см. рис. 2) позволяет определить среднюю длину цепи молекул триацилглицеридов (n , составляет 11,4), среднюю молекулярную массу жира ($M_f=694$), отношение интегральных интенсивностей сигналов протонов жира и арбидола ($n_f/n_a=19,9$), гидроксильное число — 3,53 и число омыления — 237,3.

Количественное определение компонентов суппозитория арбидола осуществляется аналогично описанному выше примеру с ибупрофеном.

Содержание гидрохлорида арбидола (m_a) в одном суппозитории рассчитывается по формуле:

$$m_a = m_s / ((n_f/n_a) \cdot (M_f/M_a) + 1)$$

Содержание жира (m_f) в одном суппозитории:

$$m_f = m_s - m_a$$

Поскольку молярная масса гидрохлорида арбидола $M_a=514$, а масса суппозитория $m_s=1,395$ г, получаем:

$$m_a = 1,395 / (19,9 \cdot (694/514) + 1) = 0,050 \text{ (г)}$$

$$m_f = 1,395 - 0,050 = 1,345 \text{ (г)}$$

Сходимость результатов при проведении параллельных измерений для одного образца составила 1% для ибупрофена и 2% для арбидола. Воспроизводимость результатов при использовании

отдельных частей одного спектра и проведении независимых измерений трёх образцов составила 2% для ибупрофена и 3% для арбидола.

Отсутствие взаимодействия изученных субстанций с твёрдыми жирами было доказано с помощью спектроскопии ЯМР путём сравнения положения и относительных интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР ^1H субстанций в чистом виде и в суппозитории.

Заключение

Подобраны оптимальные условия проведения анализа суппозитория с микронизированным ибупрофеном и гидрохлоридом арбидола методом количественной спектроскопии ЯМР ^1H . Затраты времени на анализ зависят от массового соотношения «субстанция—основа» и со-

ставляют, как правило, не более 30 минут даже в случае массовой доли субстанции около 1%. Полученные результаты показывают возможности метода количественной спектроскопии ЯМР при идентификации и количественном определении компонентов в суппозиториях, на основании которых могут быть разработаны экспресс-методики контроля качества готовых лекарственных форм — суппозитория с различными действующими компонентами.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП (НОЦ) РУДН при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного контракта № 16.552.12.7002 по мероприятию 5.2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калабин Г. А., Каницкая Л. В., Кушнарёв Д. Ф. Количественная спектроскопия ЯМР природного органического сырья и продуктов его переработки. М.: Химия, 2000; 408.
2. King B. Metrology in chemistry: Part II. Future requirements in Europe. *Accredit Qual Assur* 2000; 5: 266—271, 429—436.
3. Bharti S. K., Roy R. Quantitative ^1H NMR spectroscopy. *Trends in Analytical Chemistry* 2012; in press.
4. Holzgrabe U. Quantitative NMR spectroscopy in pharmaceutical applications. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2010; 57: 229—240.
5. Фармакопея США: USP 29: Национальный формуляр: NF 24: сборник стандартов. Пер. с англ. Арзамасцев А. П., Бахтина С. М., Дорофеев В. Л. Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2009; том 1: 1720.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации, XII издание, часть 1. Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008; 73—78.
7. Абрамович Р. А., Горяинов С. ., Воробьев А. Н., Калабин Г. А. Возможности спектроскопии ЯМР ^1H в определении показателей качества твёрдых жиров — основы суппозитория. *Вопр биол мед фарм хим* 2012, в печати.

Поиск новых видов сырья для получения антибактериальных препаратов

М. Л. СИДОРЕНКО¹, Л. С. БУЗОЛЕВА^{2,3}

¹ Биолого-почвенный институт ДВО РАН, Владивосток

² НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивосток

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Search for New Types of Raw Materials for Antibacterial Drugs

M. L. SIDORENKO, L. S. BUZOLEVA

Institute of Biology and Soil Science, Far East Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok

Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Vladivostok

Far East Federal University, Vladivostok

Исследовали антибактериальные свойства культурального мицелия *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bondartsev et Singer. Показано, что листовишная губка может являться дополнительным источником получения антибактериальных веществ, активных в отношении грамотрицательных бактерий. В перспективе имеется возможность использования лекарственного трутовика для получения антибактериальных препаратов против псевдотуберкулёзного микроба, псевдомонад.

Ключевые слова: мицелий, антибактериальные свойства, микроорганизмы.

Antibacterial properties of the mycelium culture of *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bondartsev et Singer were investigated. It was shown to be an additional source for production of antibacterial substances active against gramnegative bacteria. In the future, the use of *Fomitopsis officinalis* for production of antibacterial substances active against the pseudotuberculosis pathogen or pseudomonads is quite possible.

Key words: mycelium, antibacterial properties, microorganisms.

Введение

Ретроспективная оценка событий в XX веке после зарождения антимикробной химиотерапии позволяет считать этот век своего рода первым раундом, проходившим вначале с преимуществом создателей антимикробных препаратов, а затем в равной борьбе человека с патогенными микроорганизмами, при которой почти на каждый новый химиотерапевтический препарат у них находился (правда, спустя несколько лет) нейтрализующий ответ; иногда же патогены, образно говоря, вообще перехватывали инициативу — общеизвестный пример с туберкулёзной инфекцией [1].

Задолго до начала эры антибиотиков биологически активные вторичные метаболиты, образуемые микроорганизмами в качестве оружия в борьбе за существование, были частью природных экосистем [2, 3]. Естественно, что в соответствующих экологических нишах в процессе эволюции микроорганизмы и, прежде всего, продуценты антибиотиков, чтобы избежать само-

убийства, должны были сформировать механизмы устойчивости. Несомненно, что широкое применение антибиотиков оказывает селективное давление, способствующее распространению устойчивых штаммов микроорганизмов [4].

В настоящее время в отечественной и мировой науке наблюдается повышенный интерес к изучению грибов. Это связано, прежде всего, с кардинальным пересмотром значимости и уникальности экологических функций, контролируемых грибами в природных экосистемах. Во-вторых, грибы были и остаются одним из основных и перспективных объектов биотехнологии.

Повышенному интересу к грибам способствовали многочисленные исследования, показавшие, что эти организмы могут стать незаменимыми источниками для получения лекарственных препаратов, имеющих ранозаживляющую, антиспидовую, иммуномодулирующую и, особенно, противораковую активности [5]. Перспективным источником функциональных продуктов являются грибы класса *Basidiomycetes*. О. П. Низовская [6] считает, что различные экологические и систематические группы высших *Basidiomycetes* отличаются характером антибиотического спектра.

© М. Л. Сидоренко, Л. С. Бузолева, 2012

Адрес для корреспонденции: 690022 г. Владивосток Проспект 100-летия Владивостоку, 159. Биолого-почвенный институт ДВО РАН

Образование антибиотиков более присуще дереворазрушающим базидиомицетам. Среди них свойство образовывать антибиотики в большей мере характерно для возбудителей бурой гнили древесины. Одним из направлений поиска новых природных антибиотиков является изучение видов, ранее не рассматривавшихся в качестве возможных продуцентов антибиотиков.

Поэтому особое внимание привлекает ксилотрофный базидиомицет *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bondartsev et Singer [7], известный как трутовик лекарственный или листовенничная губка. Из литературных данных известна биологическая активность углекислотного экстракта плодового тела *Fomitopsis officinalis* в отношении *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* [8]. Однако нет литературных данных, указывающих на возможность культуры листовенничной губки проявлять антибиотические свойства против грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Листовенничная губка активно используется в народной и официальной медицине на протяжении нескольких тысячелетий. Отличается выраженной физиологической активностью, проявляет седативное, кровоостанавливающее действие, благотворно влияет на лёгкие и желудок [9], а также успешно используется против изнурительных потов у туберкулёзных больных и в парфюмерной промышленности как антиперспирант. Опыт японских врачей-фунготерапевтов показал, что трутовик восстанавливает нарушенные функции печени по секреции жёлчи и других ферментов, расщепляющих жиры, поэтому его используют в составе диеты похудения, для снижения веса и коррекции фигуры [10].

В настоящее время естественные ресурсы этого вида истощены, и как редкий исчезающий вид он внесен во многие региональные Красные книги. Это единственный вид трутовых грибов, который планируется внести в Красную книгу России [11]. Поэтому данная работа направлена на решение не только одной из приоритетных задач, стоящих перед отечественной наукой — «Химический и биологический синтез лекарственных средств и пищевых продуктов» (Постановление Правительства РФ N 2727/п-П8 от 21 июля 1996 г.), — но и на решение фундаментальных вопросов сохранения биологического разнообразия.

В связи с этим нами были проведены исследования, целью которых явилось выявление антибактериальных свойств культурального мицелия *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bondartsev et Singer.

Материал и методы

В работе использован штамм *Fomitopsis officinalis*, выделенный из плодового тела базидиального гриба *Fomitopsis officinalis* (Vill.) Bondartsev et Singer (= *Laricifomes officinalis* (Vill.) Kotl. et Pouzar) (гербарий VLA M20673), найденного на листовеннице даурской (*Larix dahurica* (Rupr.) Rupr.) в за-

поведнике «Бастак» (Еврейская автономная область) и хранится в коллекции культур Биолого-почвенного института ДВО РАН.

Культуру хранили при 4°C на сусле-агаре, с содержанием сахара 4° по Баллингу, выращивали в данных условиях в течение 7–10 сут при комнатной температуре и далее помещали в холодильник. Пересевали на свежеприготовленную среду 1 раз в год.

Штаммы патогенных микроорганизмов получены из коллекции ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН: *Yersinia pseudotuberculosis* (штаммы 282, 512, 907, 3515, 2781); *Escherichia coli*; *Pseudomonas putida* 449, *P.fluorescence* 581; *Staphylococcus aureus* 6538p/206p; *Listeria monocytogenes* (114/31, 1/2 b, 56 T, 1/2 a, 4b); *Salmonella typhimurium* 930.

В эксперименте была использована поверхностно выращенная культура *F.officinalis* на агаризованных средах следующего состава: пивное сусло 4° по Баллингу; глюкозная среда 4 (г/л): глюкоза — 20, NH₄NO₃ — 3.5, KCl — 0.5, K₂PO₄ — 1, MgSO₄ — 0.5, сусло (15° по Баллингу) — 115 мл, вода дистиллированная — до 1 л; глюкозная среда 2 (г/л): глюкоза — 20, NH₄NO₃ — 3.5, KCl — 0.5, K₂PO₄ — 1, MgSO₄ — 0.5, сусло (15° по Баллингу) — 115 мл, вода из водопровода — до 1 л; глюкозо-пептонная среда (г/л): KH₂PO₄ — 1.0, MgSO₄ — 1.0, KCl — 0.5, пептон — 5.0, глюкоза — 30 [12–14].

Исследуемый гриб высевали на агаризованную среду в чашку Петри. После того как он хорошо вырос, пробочным сверлом (диаметр 5 мм) вырезали агаровые блоки из колоний гриба и переносили их на поверхность другой агаровой среды, предварительно засеянной одним тест-микроорганизмом. Чашки с агаровыми блоками помещали в термостат на трое суток при температуре, оптимальной для развития тест-культуры. Если выделяемый грибом антибиотик подавлял рост тест-микроба, то вокруг агарового блока образовывалась зона отсутствия роста.

Результаты и обсуждение

В результате исследований была установлена антибактериальная активность поверхностного мицелия в отношении *Yersinia pseudotuberculosis* (рис. 1, табл. 1). Во всех вариантах наблюдаются зоны лизиса (в пределах 12–24 см). Полученные результаты сравнимы с действием общепринятых противомикробных препаратов, а в некоторых случаях превышают действие таковых. В большей степени наблюдалась активность *Fomitopsis officinalis*, выращенной на глюкозной среде 2 (г/л): глюкоза — 20, NH₄NO₃ — 3.5, KCl — 0.5, K₂PO₄ — 1, MgSO₄ — 0.5, сусло (15° по Баллингу) — 115 мл, вода из водопровода — до 1 л. Из литературных данных известно, что в микологии принято в состав питательных сред добавлять воду из водопровода, так как именно в ней содержится большое количество различных химических элементов, что стимулирует образование антибактериальных веществ [6, 15].

Также культура проявляет антибактериальную активность в отношении *Pseudomonas putida* 449, *Pseudomonas fluorescence* 581 (рис. 2). Но зоны лизиса гораздо меньше. При этом наибольшую активность проявляла культура, выращенная на глюкозных средах 2 и 4.

Таким образом, введение в среду, состоящую из одного только сусли, дополнительного компонента,

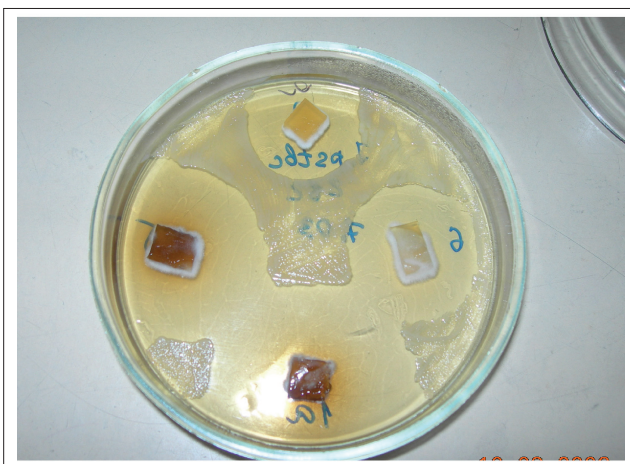


Рис. 1. Антибактериальная активность поверхностного мицелия листовенничной губки против *Yersinia pseudotuberculosis*, штамм 282.



Рис. 2. Антибактериальная активность поверхностного мицелия листовенничной губки против *Pseudomonas putida*, штамм 449.

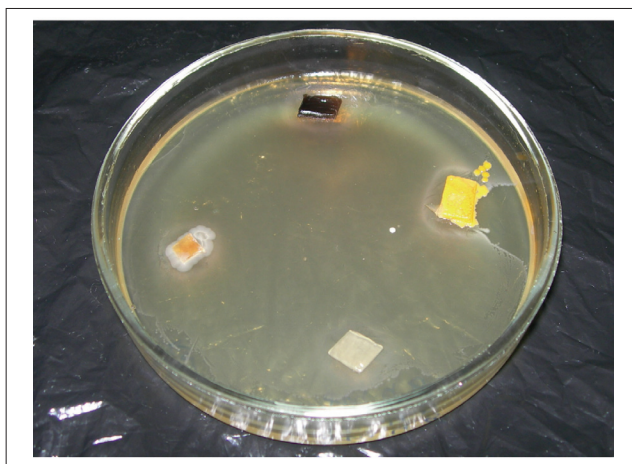


Рис. 3. Антибактериальная активность поверхностного мицелия листовенничной губки против *Listeria monocytogenes*, штамм 4b.

являющегося источником питания приводит к стимуляции биосинтеза антибактериальных веществ.

Также, наблюдались небольшие зоны лизиса (от 1 до 3 мм) против *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium*. В отношении *Listeria monocytogenes* были отмечены зоны ферментации (рис. 3). Однако *Staphylococcus aureus*, наоборот, проявлял активный рост в присутствии культуры листовенничной губки.

Таким образом, результаты работы показали, что листовенничная губка может являться дополнительным источником получения антибактериальных веществ в отношении грамотрицательных бактерий. В перспективе имеется возможность использования лекарственного трутовика в качестве получения антибактериальных препаратов против псевдотуберкулёзного микроба, псевдомонад.

Таблица 1. Бактериальная активность *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bond. et Sing, в отношении различных штаммов *Yersinia pseudotuberculosis*

Штаммы	Диаметр зон отсутствия роста бактерий, мм (в повторности)			
	1	2	3	4
<i>Y.pseudotuberculosis</i> шт. 282	23	24	17	14
<i>Y.pseudotuberculosis</i> шт. 907	20	20	13	15
<i>Y.pseudotuberculosis</i> шт. 512	20	18	14	14
<i>Y.pseudotuberculosis</i> шт. 3515H	19	16	12	12

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров А. М., Сазыкин Ю. О. Инновационные пути создания новых антибактериальных препаратов. Антибиотики и химиотер 2001; 46; 11: 3—6.
- Гаузе Г. Ф., Максимова Т. С., Ольховатова О. Л. Роль антибиотиков в экологии актиномицетов. Антибиотики 1979; 24: 2: 83—86.
- Hansen L. H., Ferrari B., Sorensen A. H. et al. Detection of oxytetracycline production by *Streptomyces rimosus* in soil microcosms by combining whole-cell biosensors and flow cytometry. Appl Environ Microbiol 2001; 67: 239—244.
- Дудник Ю. В. Экология лекарственной устойчивости. Антибиотики и химиотер 2001; 46: 11: 7—10.
- Бабицкая В. Г. Грибы — эффективные деструкторы лигноцеллюлозных субстратов: их морфологическая и физиолого-биохимическая характеристика. Микология и фитопатология 1993; 27: вып. 5: 38—44.
- Низовская О. П. Антибиотические свойства высших базидиальных грибов// Биосинтетическая деятельность высших грибов. Л.: Наука, 1969; 60—100.
- Бондарцева М. А. Определитель грибов России. Порядок Афиллофоровые. СПб: Наука, 1998; 2: 391.
- Шариков А. М., Ооржак У. С., Перьянова О. В., Ушанова В. М., Нешумаев Д. А. Бактерицидная активность метаболитов гриба *Fomitopsis officinalis* в отношении условно-патогенных бактерий. Грибы в природных и антропогенных системах. Труды международной конференции. СПб.: 2005: 2: 304—307.

9. Кьосьев П. А. Полный справочник лекарственных растений. М.: Наука, 2002; 992.
10. Белова Н. В. Базидиомицеты — источники биологически активных веществ. Растит ресурс 1991; 27: 2: 8—17.
11. Мухин В. А., Хлебицкий А., Ушакова Н. В. Современная структура и историческая динамика ареала *Fomitopsis officinalis*. Современная микология в России, 2002; 113—114.
12. Сидоренко М. Л. Оптимизация среды для глубинного культивирования мицелия *Fomitopsis officinalis*. Успехи мед микол 2006; 7: 304—306.
13. Сидоренко М. Л. Лиственничная губка в культуре. Современные методы научных исследований: материалы I Дальневосточной междисциплинарной молодежной научной конференции. Владивосток. 2011; 55.
14. Сидоренко М. Л. Питательная среда для культивирования базидиальных грибов. Патент РФ. № 2322795. 2008.
15. Милова Н. М., Низовская О. П. Сравнительно-физиологическая характеристика грибов из порядков Афиллофоровые и агариковые в культуре. М.: Наука, 1965; 6—11.

Экспрессия эстрогеновых рецепторов β и β_1 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого человека

А. С. ШАТУРОВА¹, Т. А. БОГУШ¹, Е. А. ДУДКО¹, Г. Ю. ЧЕМЕРИС¹, Р. Ю. РАМАНАУСКАЙТЕ¹, И. Д. КАЛГАНОВ²

¹ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² Государственный научный центр колопроктологии МЗ РФ, Москва

Expression of Estrogen Receptors β and β_1 in Tissue of Human Non-Small Cell Lung Cancer

A. S. SHATUROVA, T. A. BOGUSH, E. A. DUDKO, G. YU. CHERMERIS, R. YU. RAMANAUSKAITE, I. D. KALGANOV

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow

Исследована сопоставимость уровня и интенсивности экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) β при проточнocyтoфлу-ориметрическом анализе ткани немелкоклеточного рака лёгкого 32 пациентов с применением разных антител: к тотальной фракции рецепторов ЭР β (клон 14C8) и полноразмерной изоформе ЭР β_1 (клон EMR02). Индивидуальные различия, обнаруженные при использовании антител к ЭР β и ЭР β_1 , не сказываются на уровне показателей экспрессии ЭР β в среднем по группам пациентов. Подтверждением этого служат, в частности, полученные в настоящем исследовании данные о более частой и более интенсивной экспрессии ЭР β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого у женщин в сравнении с пациентами мужского пола, выявленные при использовании антител как к ЭР β , так и к ЭР β_1 . Поэтому при сравнительном анализе экспрессии ЭР β между группами больных с разными клинико-морфологическими характеристиками заболевания можно использовать оба антитела. Для прогноза течения заболевания конкретного пациента в рутинной клинической практике рекомендовано использовать антитела к ЭР β , поскольку существуют индивидуальные различия между показателями экспрессии ЭР β и ЭР β_1 .

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, эстрогеновые рецепторы β , эстрогеновые рецепторы β_1 .

Comparability of the level and intensity of estrogen receptors β (ER β) expression in non-small cell lung cancer tissue of 32 patients was analyzed by flow cytometry using various antibodies — to the total fraction of ER β (clone 14C8) as well to the full-length ER β_1 isoform (clone EMR02). The differences in the ER expression indexes detected by anti-ER β or anti-ER β_1 antibodies were revealed in some patients, but it had no influence on average indexes of the ER β expression in the patient groups investigated. It was confirmed by the findings on more frequent and more intensive expression of ER β in the non-small cell lung cancer tissue of female patients vs. the males irrespective of antibody type — anti-ER β or anti-ER β_1 . Therefore, in comparative analysis of ER β expression in the groups of the patients with different clinicomorphologic characteristics of the disease it is possible to use both the antibodies. For individual disease prognosis in the routine clinical practice it is recommended to use the antibodies to the total fraction of ER β , since there are individual differences between the ER β expression indexes revealing by various types of antibodies.

Key words: non-small cell lung cancer, estrogen receptors β , estrogen receptors β_1 .

Введение

Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет свидетельствуют о чувствительности ткани рака лёгкого к эстрогенам, которые вовлечены в патогенез этого заболевания [1, 2]. По этой причине в настоящее время обсуждаются новые терапевтические подходы к лечению рака лёгкого, основанные на модификации эстрогенового сигнала [3, 4]. Действие эстрогенов опосредовано эстрогеновыми рецепторами (ЭР), относящимися к внутриклеточным рецепторам. В немелкоклеточном раке лёгкого ЭР играют роль как прогностических,

так и предиктивных маркёров, поскольку являются клеточной мишенью для гормональных препаратов, контролирующих или подавляющих опухолевый рост.

На сегодняшний день известно о существовании двух типов ЭР: ЭР α и ЭР β . В ткани немелкоклеточного рака лёгкого преобладающим типом эстрогеновых рецепторов являются ЭР β , экспрессия которых прогнозирует более благоприятное течение болезни в сравнении с группой пациентов, в опухоли которых ЭР β не выявляются [5]. Экспрессия гена *ESR2*, кодирующего ЭР β , сопровождается альтернативным сплайсингом, благодаря чему образуется минимум пять изоформ рецепторов: ЭР β_1 (мажорная фракция), ЭР $\beta_{2/3}$, ЭР β_4 , ЭР β_5 [6]. Основные отличия между ними локализованы на С-концевом участке поли-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции:

E-mail: labmedchem@mail.ru

пептида, который, кроме трансактивационного, содержит и лиганд-связывающий домен. «Полно-размерным» вариантом ЭРβ являются лишь ЭРβ₁, С-концевые домены всех остальных изоформ усе-чены. Таким образом, только ЭРβ₁ способны свя-зываться с лигандом и опосредовать геномные эффекты эстрогена. Клеточные функции других изоформ ЭРβ на сегодняшний день окончательно не ясны, пока что им отводится регуляторная роль при проведении сигнала эстрогена.

При иммуногистохимическом анализе тоталь-ной фракции ЭРβ используются моноклональные антитела, специфичные к N-терминальному доме-ну белка, который присутствует во всех изоформах. Для определения ЭРβ₁ необходимо использовать моноклональные антитела, взаимодействующие с С-концевым фрагментом белка, характерным лишь для полноразмерной изоформы рецептора. Однако в публикуемых работах можно встретить случаи, когда определению подвергается один тип рецепто-ров (например, ЭРβ₁), а в выводах фигурирует дру-гой (например, ЭРβ) [7, 8] Такое несоответствие может порождать противоречивые данные о про-гностической роли ЭРβ и ЭРβ₁, а также о корреля-циях между экспрессией этих типов ЭР и клинико-морфологическими признаками опухоли.

Чтобы ответить на вопрос, насколько важно при оценке статуса эстрогеновых рецепторов в опухоли учитывать тип используемых специфи-ческих антител, проведён сравнительный анализ экспрессии ЭРβ и ЭРβ₁ в опухолевой ткани боль-ных немелкоклеточным раком лёгкого — по под-группам и «внутри» каждого пациента.

Материал и методы

В работе проанализированы хирургические биопсийные образцы немелкоклеточного рака лёгкого 32 пациентов (16 мужчин и 16 женщин). Для приготовления одноклеточной су-спензии следовали разработанной ранее методике, которая заключается в измельчении фрагмента опухоли, его мягкой гомогенизации, фильтрации и фиксации 4% раствором фор-мальдегида [9]. Для контроля активности антител и коррект-ности условий проведения анализа в каждом эксперименте использовали референсную культуру клеток рака молочной железы человека линии MCF-7. Оценку экспрессии эстроге-новых рецепторов в опухолевой ткани проводили согласно разработанному и запатентованному авторами методу имму-нофлуоресцентного анализа с помощью проточной цитофлу-ориметрии [10]. Для этого клетки инкубировали в 1% раство-ре Tween 20 (Sigma), отмывали фосфатным буферным раствором (рН 7,4), инкубировали в темноте при t=4°C в тече-ние 15–20 ч с первичными антителами, затем в течение 1,5 ч — с вторичными, после чего дважды отмывали от свободных антител фосфатным буферным раствором (рН 7,4). Рабочие концентрации всех использованных антител получали путём разведения с помощью 0,1% раствора азида натрия в фосфат-ном буферном растворе (рН 7,4).

В исследовании использовали первичные моноклональ-ные антитела, специфичные к N-терминальному домену бел-ка ЭРβ в концентрациях 1,2; 2,5; 5 мкг/мл (Abcam, клон 14C8). Анализ ЭРβ₁ проводили с применением первичных монокло-нальных антител в разведениях коммерческого раствора 1:200, 1:100 и 1:50 (Novocastra, клон EMR02). Паратоп данных анти-

тел комплементарен фрагменту С-концевого домена белка (этот фрагмент присутствует лишь в полноразмерной изофор-ме рецептора). В качестве изотипического контроля к ЭРβ и ЭРβ₁ использовали соответственно мышиные моноклональ-ные антитела IgG2a (Abcam, клон MG2a-53) и IgG1 (Abcam, клон MG1-45) в эквивалентных специфическим антителам концентрациях. Вторичные поликлональные антитела, конъю-гированные с FITC (F2772, Sigma), добавляли в соответст-вии с концентрациями первичных антител.

Измерение флуоресценции проводили на проточном ци-тофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson), настройки которого соответствовали требованиям методики [10], с при-менением программного обеспечения FACSDiva 6.0. Число анализируемых событий — 5000. Среднюю флуоресценцию клеток анализировали с помощью программы WinMDI 2.9. Для расчёта интенсивности экспрессии эстрогеновых рецеп-торов, флуоресценцию клеток после инкубации со специфи-ческими антителами относили к этому показателю после ин-кубации с изотипическими. Количество специфически окрашенных клеток, т. е. долю клеток, экспрессирующих эс-трогеновые рецепторы, рассчитывали с помощью статистиче-ского критерия Колмогорова—Смирнова, встроенного в про-грамму FlowJo 7.6.1. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft), версия Statistica 6.0. Различия между анализируемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Для получения достоверных данных о доле клеток, экспрессирующих эстрогеновые рецеп-торы в исследуемом образце опухоли, использо-вали диапазон концентраций антител, в который включены как область линейной зависимости флуоресцентного специфического окрашивания клеток от концентрации антител, так и область плато. Все обсуждаемые в работе количественные характеристики экспрессии эстрогеновых рецеп-торов получены при достижении области плато.

Одним из важных вопросов при оценке ре-зультатов иммунофлуоресцентного анализа бы-ло установление порогового уровня флуорес-центного окрашивания, превышение которого свидетельствует об экспрессии эстрогеновых ре-цепторов в опухолевой ткани. Многократное по-вторение анализа одних и тех же образцов позво-ляет утверждать, что совокупная погрешность определения уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов не превышает 10%. Поэтому ЭР-по-ложительной опухолевой тканью считали лишь ту, в которой доля специфически флуоресциру-ющих клеток превышает 10%.

Согласно результатам анализа образцов не-мелкоклеточного рака лёгкого экспрессия ЭРβ выявляется у 80% пациентов. Уровень экспрессии ЭРβ в опухолях разных больных колеблется от 13 до 77% специфически окрашенных клеток (сред-нее значение — $33,8 \pm 16,1\%$; медиана показателя — 30%) (табл. 1). Интенсивность экспрессии ЭРβ, которая оценивалась как отношение интенсивно-сти специфической флуоресценции к изотипиче-ской, варьирует от 1,2 до 5,4 отн. ед. (среднее зна-чение — $1,9 \pm 0,8$; медиана — 1,7 отн. ед.).

Таблица 1. Характеристика статуса эстрогеновых рецепторов β ($\text{ЭР}\beta$) и β_1 ($\text{ЭР}\beta_1$) в ткани немелкоклеточного рака лёгкого

Рецептор	Среднее±СО*	Медиана	95% ДИ**	p****
Уровень экспрессии***				
ЭРβ	33,8±16,1	30,0	23,0—40,0	0,102
ЭРβ ₁	41,4±20,2	42,0	23,0—57,0	
Интенсивность экспрессии****				
ЭРβ	1,9±0,8	1,7	1,6—2,1	0,009
ЭРβ ₁	3,2±2,1	2,5	1,8—3,8	

Примечание. * СО — стандартное отклонение среднего; ** — 95% ДИ — 95% доверительный интервал; *** — уровень экспрессии — количество клеток, экспрессирующих ЭР в каждой из исследуемых опухолей (%); **** — интенсивность экспрессии — отношение средней флуоресценции клеток после инкубации со специфическими антителами к этому показателю после инкубации с изотипическими антителами (отн.ед.); ***** — для оценки статистической значимости различий между попарно сравниваемыми группами использовали U -критерий Манна-Уитни. Выбранный критерий статистической значимости обнаруженных различий между выборками — $p < 0,05$.

Экспрессия $\text{ЭР}\beta_1$ в опухолевой ткани также наблюдается в 80% случаев. Нижняя (13%) и верхняя (83%) границы уровня экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$ совпадают с таковыми для $\text{ЭР}\beta$. Среднее значение (41,4 $\pm$ 20,2%) и медиана (42,0%) уровня экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$ также выше по сравнению с $\text{ЭР}\beta$, однако различия не являются статистически значимыми ($p=0,102$). Что касается интенсивности экспрессии, то для $\text{ЭР}\beta_1$ она варьирует в более широком диапазоне, чем для $\text{ЭР}\beta$, — от 1,3 до 9,7 отн. ед. Среднее значение этого показателя составляет 3,2 $\pm$ 2,1 отн. ед., что в 1,7 раза больше среднего значения интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta$. Обнаруженное превышение интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$ над аналогичным параметром экспрессии $\text{ЭР}\beta$ является статистически значимым ($p=0,009$).

Проанализированные образцы НМРЛ были разделены на группы в зависимости от уровня и интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$ в опухолевой ткани. Опухоли с экспрессией ЭР менее чем в 30% клеток отнесены к группе с низким уровнем ЭР; при выявлении ЭР в 30—49% клеток — к группе с умеренной, а в 50% и большем количестве клеток — с высокой экспрессией ЭР. Группу с низкой интенсивностью экспрессии эстрогеновых рецепторов составили пациенты, в опухолях которых данный показатель был менее 2 отн. ед. Остальные больные были отнесены к группе с высокой интенсивностью экспрессии (2 отн. ед. и более).

При сравнении частоты встречаемости опухолей с разным уровнем экспрессии $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$ не выявлено существенных различий (рис. 1, а). Низкий уровень экспрессии $\text{ЭР}\beta$ в ткани НМРЛ характерен для 44% пациентов, средний — для 38% и высокий — для 18%. Для $\text{ЭР}\beta_1$ аналогичные показатели составили 35, 26 и 39% соответственно. Несмотря на то что группа пациентов с высоким уровнем экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$ в опухолевой ткани превосходит по численности аналогичную группу с экспрессией $\text{ЭР}\beta$, статистически достоверных различий между описываемыми распределениями обнаружено не было ($p > 0,05$).

Показано, что $\text{ЭР}\beta$ экспрессируются с низкой интенсивностью в 59% проанализированных образцов (рис. 1 б), в то время как высокая интенсивность экспрессии этого маркера характерна для опухолей меньшего числа пациентов (41% больных). Противоположная закономерность обнаружена при анализе интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$. Этот антиген в ткани немелкоклеточного рака лёгкого у большинства пациентов экспрессируется на высоком уровне — 61% больных, а на низком — в 39% случаев. Однако статистически значимых различий в распределении больных в зависимости от интенсивности $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$ в ткани рака лёгкого не обнаружено ($p > 0,05$).

Кроме того, в рамках данной работы была проведена сравнительная оценка статуса эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани больных разного пола.

Средний уровень экспрессии как $\text{ЭР}\beta$, так и $\text{ЭР}\beta_1$ в ткани немелкоклеточного рака лёгкого у женщин в 1,4 раза выше, чем у мужчин (39,9 $\pm$ 17,6 против 27,7 $\pm$ 12,2% для $\text{ЭР}\beta$ и 48,5 $\pm$ 19,7 против 33,9 $\pm$ 18,5% для $\text{ЭР}\beta_1$) (табл. 2). В обоих случаях указанное различие является статистически значимым ($p=0,03$ для $\text{ЭР}\beta$, $p=0,04$ для $\text{ЭР}\beta_1$).

Низким уровнем экспрессии $\text{ЭР}\beta$ характеризуется ткань немелкоклеточного рака лёгкого 63% мужчин и 25% женщин ($p < 0,05$) (рис. 2, а). Такие же статистически значимые различия между больными разного пола выявляются при низком уровне экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$ — у 53% мужчин и 19% женщин (рис. 2, б). Напротив, высокий уровень экспрессии $\text{ЭР}\beta$ в опухоли значительно чаще встречается среди женщин, чем у мужчин — в 31 и 6% случаев соответственно ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность выявлена и при сравнении количества больных разного пола с высоким уровнем экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$: у женщин — в 56% случаев, у мужчин — в 20% ($p < 0,05$). Количество больных с умеренным уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов обоих типов в ткани немелкоклеточного рака лёгкого у пациентов разного пола было одинаковым ($p > 0,05$). Так, для $\text{ЭР}\beta$ по-

Таблица 2. Характеристика статуса эстрогеновых рецепторов β ($\text{ЭР}\beta$) и β_1 ($\text{ЭР}\beta_1$) в ткани немелкоклеточного рака лёгкого у больных разного пола

Группа сравнения	Экспрессия $\text{ЭР}\beta$				Экспрессия $\text{ЭР}\beta_1$			
	среднее $\pm$ СО*	медиана	95% ДИ**	p ***	среднее $\pm$ СО*	медиана	95% ДИ**	p ***
Уровень экспрессии****								
Мужчины	27,7 $\pm$ 12,2	26,5	17—38	0,03	33,9 $\pm$ 18,5	29,0	17—47	0,04
Женщины	39,9 $\pm$ 17,6	41,5	22—53		48,5 $\pm$ 19,7	57,0	35—60	
Интенсивность экспрессии*****								
Мужчины	1,7 $\pm$ 0,4	1,6	1,5—2,0	0,11	2,7 $\pm$ 1,8	2,1	1,4—1,6	0,11
Женщины	2,2 $\pm$ 1,0	2,1	1,6—2,4		3,7 $\pm$ 1,8	3,5	1,8—5,0	

Примечание. * СО — стандартное отклонение среднего; ** — 95% ДИ — 95% доверительный интервал; *** — для оценки статистической значимости различий между попарно сравниваемыми группами использовали U -критерий Манна–Уитни. Выбранный критерий статистической значимости обнаруженных различий между выборками — $p < 0,05$; **** — уровень экспрессии — количество клеток, экспрессирующих ЭР в каждой из исследуемых опухолей (%); ***** — интенсивность экспрессии — отношение средней флуоресценции клеток после инкубации со специфическими антителами к этому показателю после инкубации с изотипическими антителами (отн. ед.).

казатель составил 31 и 44%, а для $\text{ЭР}\beta_1$ — 27 и 25% в группе больных мужского и женского пола соответственно.

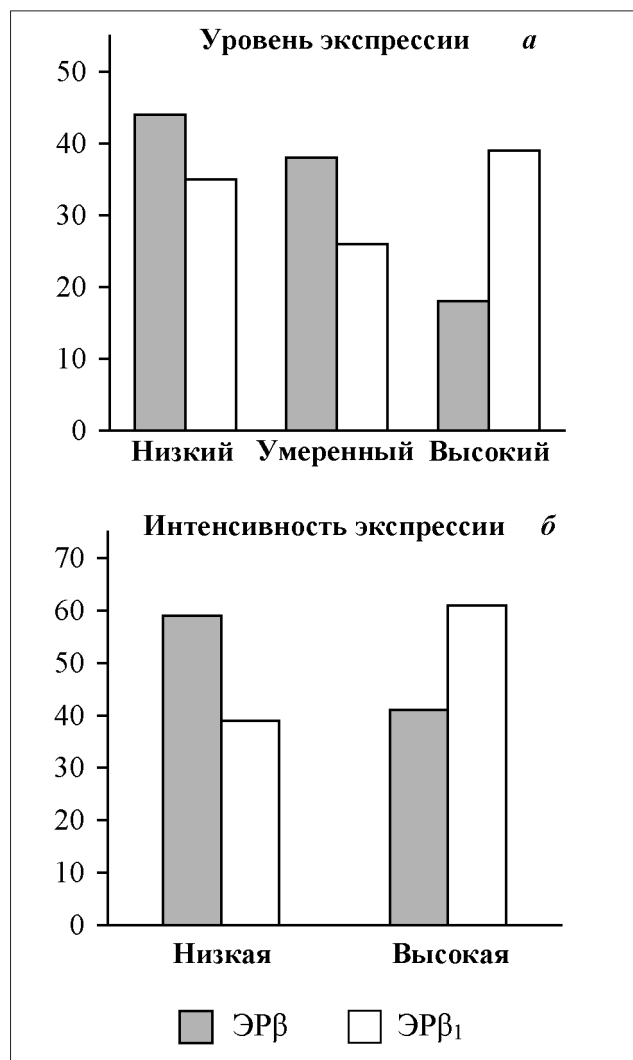
Среднее значение интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta$ в ткани рака легкого мужчин и женщин составило 1,7 $\pm$ 0,4 и 2,2 $\pm$ 1,0 отн. ед. соответственно. Значимые различия по описываемому показателю не обнаружены ($p = 0,11$). Опухолевая ткань мужчин и женщин характеризуется также сходной интенсивностью экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$ (2,7 $\pm$ 1,8 и 3,7 $\pm$ 1,8 отн. ед. соответственно) при отсутствии достоверных различий, связанных с полом ($p = 0,11$) (см. табл. 2).

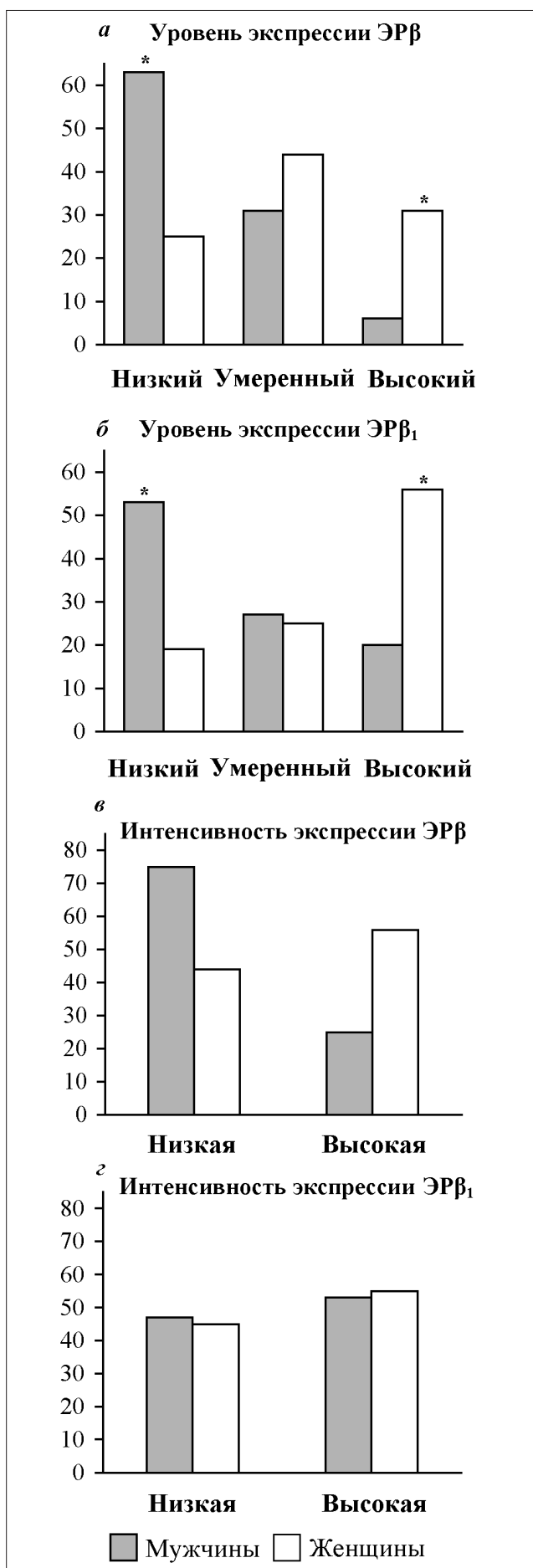
Что касается распределения больных в зависимости от интенсивности экспрессии маркера, то ни относительно $\text{ЭР}\beta$, ни относительно $\text{ЭР}\beta_1$ статистически значимых различий между пациентами разного пола не обнаружено ($p > 0,05$ для обоих рецепторов). Низкая интенсивность экспрессии $\text{ЭР}\beta$ в опухолевой ткани характерна для 75% пациентов мужского пола и 44% женского (рис. 2, в). С высокой интенсивностью этот мар-

кер экспрессируется в клетках рака лёгкого у 25% мужчин и 56% женщин. Анализ $\text{ЭР}\beta_1$ продемонстрировал, что низкая интенсивность экспрессии маркера выявлена в опухолевой ткани половины пациентов и мужского (47%), и женского (45%) пола (рис. 2, г). Высокая интенсивность экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$ с одинаковой частотой выявлялась сре-

Рис. 1. Распределение больных в зависимости от уровня и интенсивности экспрессии эстрогеновых рецепторов β ($\text{ЭР}\beta$) и эстрогеновых рецепторов β_1 ($\text{ЭР}\beta_1$) в ткани немелкоклеточного рака лёгкого.

На рис. а по оси абсцисс — показатели уровня экспрессии $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$ (низкий — 10—29% специфически окрашенных клеток; умеренный — 30—49%; высокий — 50% и более). На рис. б по оси абсцисс — показатели интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$ (низкая — < 2 отн. ед.; высокая — 2 и более отн. ед.). На рис. а и б по оси ординат — количество опухолей с разным уровнем и интенсивностью экспрессии $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$ в процентах к общему числу пациентов в группе. Для оценки статистической значимости различий между показателями экспрессии в опухолях пациентов мужского и женского пола использовали t -критерий Стьюдента. Во всех случаях различия не достоверны ($p > 0,05$).





ди мужчин и женщин — в 53 и 55% случаев соответственно.

Обсуждение результатов

Главный вопрос, на который мы попытались ответить в настоящем исследовании — насколько сопоставимы показатели экспрессии ЭРβ в опухоли при их иммунологическом анализе с использованием разных антител. В данной работе для определения ЭРβ в ткани немелкоклеточного рака лёгкого использовали мышинные моноклональные антитела, которые характеризуются специфичностью к N-терминальному домену белка, а следовательно, позволяют оценить всю совокупность изоформ рецепторов. Поскольку ЭРβ₁ входят в эту совокупность, ожидалось, что количественные характеристики их экспрессии при анализе опухолевой ткани одного и того же пациента, не должны превосходить показатели экспрессии ЭРβ. Полученные в исследовании значения уровней экспрессии ЭРβ и ЭРβ₁ согласуются с вышеуказанным предположением. Однако значения интенсивности экспрессии анализируемых антигенов свидетельствуют об обратном: среднее значение показателя для ЭРβ₁ почти в два раза выше, чем для ЭРβ. При этом верхняя граница диапазона вариабельности интенсивности экспрессии ЭРβ₁ в два раза выше, чем ЭРβ.

Получение таких парадоксальных на первый взгляд, результатов может быть вызвано несколькими причинами, все из которых связаны с особенностями использованных в работе антител. Специфические антитела к ЭРβ являются иммуноглобулинами класса IgG2, в то время как антитела к ЭРβ₁ относятся к классу IgG1. С этим могут быть связаны различия в структуре данных антител, их подвижности, и, как следствие, в способности взаимодействовать с антигеном. Кроме того, на выявляемые количественные характеристики экспрессии эстрогеновых рецеп-

Рис. 2. Распределение больных мужского и женского пола в зависимости от уровня и интенсивности экспрессии эстрогеновых рецепторов β (ЭРβ) и эстрогеновых рецепторов β₁ (ЭРβ₁) в ткани немелкоклеточного рака лёгкого.

На рис. а и б по оси абсцисс — показатели уровня экспрессии ЭРβ и ЭРβ₁ (низкий — 10—29% специфически окрашенных клеток; умеренный — 30—49%; высокий — 50% и более). На рис. в и г по оси абсцисс — показатели интенсивности экспрессии ЭРβ и ЭРβ₁ (низкая — <2 отн. ед.; высокая — 2 и более отн. ед.). На рис. а, б, в и г по оси ординат — количество опухолей с разным уровнем и интенсивностью экспрессии ЭРβ и ЭРβ₁ в процентах к общему числу пациентов в группе. Для оценки статистической значимости различий между показателями экспрессии в опухолях пациентов мужского и женского пола использовали t-критерий Стьюдента. * — различия считаются достоверными при $p < 0,05$.

торов влияет активность, которая у разных антител могла быть разной. Контролировать этот параметр невозможно, поскольку производители использованных антител не предоставляют информацию относительно количества единиц активности иммуноглобулинов на единицу объёма. Потенциальным источником различий между показателями средней интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$ может быть разная стехиометрия взаимодействия каждого клона специфических антител с вторичными. Если с одной молекулой антитела, специфического к $\text{ЭР}\beta_1$, взаимодействует большее число молекул вторичного FITC-меченого антитела, чем при аналогичной реакции с участием антитела к $\text{ЭР}\beta$, то в результате возможна разная амплификация сигнала от каждого из первичных антител. Это и может порождать «аномально» высокое значение интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta_1$ по сравнению с тотальной фракцией $\text{ЭР}\beta$.

Тем не менее использование любого из антител позволяет установить факт наличия соответствующего антигена. Кроме того, при разделении проанализированных опухолевых образцов на группы в зависимости от интенсивности и уровня экспрессии маркёров для $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$ получены сходные результаты. Хотя высокая интенсивность и высокий уровень экспрессии чаще обнаруживались для $\text{ЭР}\beta_1$, чем $\text{ЭР}\beta$, статистически значимых различий между группами не выявлено. Таким образом, в большинстве случаев использование обоих антител позволяет отнести анализируемую ткань к одной и той же группе, в зависимости от уровня экспрессии ЭР . Кроме того, оба антитела позволили выявить половые различия в экспрессии $\text{ЭР}\beta$ в ткани немелкоклеточного рака лёгкого. Так, $\text{ЭР}\beta$ чаще экспрессируются на низком уровне в опухолях пациентов мужского пола, чем женского, что было достоверно установлено и при анализе $\text{ЭР}\beta_1$. Напротив, высоким уровнем экспрессии $\text{ЭР}\beta$ чаще характеризуется опухолевая ткань женщин, а не мужчин. При анализе $\text{ЭР}\beta_1$ указанное различие также статистически значимо.

Таким образом, можно утверждать, что, невзирая на выявленные различия в средних показателях интенсивности экспрессии $\text{ЭР}\beta$ при использовании антител к этому антигену или к

$\text{ЭР}\beta_1$, для сравнительной характеристики экспрессии $\text{ЭР}\beta$ в опухолевой ткани групп пациентов с различным течением болезни или клинико-морфологическими особенностями опухоли могут использоваться как антитела клона 14C8 (фирмы Abcam), специфичные к тотальной фракции $\text{ЭР}\beta$, так и клон EMR02 (фирмы Novocastra), позволяющие выявить мажорную полноразмерную изоформу рецепторов $\text{ЭР}\beta_1$. Подтверждением этого служат, в частности, полученные в настоящем исследовании данные о более частой и более интенсивной экспрессии $\text{ЭР}\beta$ в ткани немелкоклеточного рака лёгкого у женщин в сравнении с пациентами мужского пола при использовании антител как к $\text{ЭР}\beta$, так и к $\text{ЭР}\beta_1$. При оценке эстрогенового статуса опухоли, по мнению авторов, необходимо рассматривать уровень экспрессии ЭР , а не её интенсивность, поскольку второй показатель является комплексным, и зависит не только от количества молекул антигена в клетках анализируемой ткани, но и от стехиометрии взаимодействия первичных и вторичных антител.

На сегодняшний день сложно сказать, определение какого рецептора, $\text{ЭР}\beta$ или $\text{ЭР}\beta_1$, информативнее с точки зрения прогнозирования течения немелкоклеточного рака лёгкого и разработки на этой основе терапевтической стратегии. Считают, что экспрессия $\text{ЭР}\beta$ в ткани НМРЛ прогнозирует более благоприятное течение болезни в сравнении с группой пациентов, в опухоли которых $\text{ЭР}\beta$ не выявляются [5, 11, 12]. В то же время, согласно ряду работ, экспрессия именно $\text{ЭР}\beta_1$ в ткани НМРЛ ассоциирована с повышением общей выживаемости пациентов мужского пола и с понижением среди женщин [7, 13]. Принимая во внимание результаты данного исследования, а именно, различия между показателями экспрессии $\text{ЭР}\beta$ и $\text{ЭР}\beta_1$, выявленные у отдельных больных, для прогноза течения заболевания конкретного пациента в рутинной клинической практике можно рекомендовать использование антител к $\text{ЭР}\beta$.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 10-04-00551-а, № 12-04-00028-а, № 12-04-33066-мол_а_вед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Márquez-Garbán D. C., Chen H. W., Fishbein M. C. et al. Estrogen receptor signaling pathways in human non-small cell lung cancer. *Steroids* 2007; 72: 2: 135—143.
2. Zhang G., Liu X., Farkas A.M. et al. Estrogen receptor beta functions through nongenomic mechanisms in lung cancer cells. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 2: 146—156.
3. Богуш Т. А., Дудко Е. А., Беме А. А. и др. Экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухолях, отличных от рака молочной железы. *Антибиотики и химиотерапия* 2009; 54: 7—8: 41—49.

4. Богуш Т. А., Дудко Е. А., Беме А. А. и др. Эстрогеновые рецепторы, антиэстрогены и немелкоклеточный рак лёгкого. *Биохимия* 2010; 75: 12: 1633—1641.
5. Kawai H., Ishii A., Washiya K. et al. Estrogen receptor alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 14: 5084—5089.
6. Younes M., Honma N. Estrogen receptor β . *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 63—66.
7. Skov B. G., Fischer B. M., Pappot H. Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer* 2008; 59: 1: 88—94.

8. *Stabile L. P., Dacic S., Land S. R. et al.* Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 154—164.
9. *Богущ Т. А., Дудко Е. А., Богущ Е. А., Барышников А. Ю.* Характеристика взаимодействия специфических антител с Pgr в клетках Т-лимфобластного лейкоза линии Jurkat. *Антибиотики и химиотер* 2009; 54: 1—2: 3—9.
10. *Богущ Т. А., Шатурова А. С., Дудко Е. А. и др.* Количественная иммунофлуоресцентная оценка с использованием проточной цитофлуориметрии экспрессии эстрогеновых рецепторов β в солидных опухолях человека. *Вестн Моск Университ Сер. 2. Химия*. 2011; 52: 4: 305—312.
11. *Wu C. T., Chang Y. L., Shih J. Y. and Lee Y. C.* The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 979—986.
12. *Wu C. T., Chang Y. L., Lee Y. C.* Expression of the estrogen receptor beta in 37 surgically treated pulmonary sclerosing hemangiomas in comparison with non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol* 2005; 36: 1108—1112.
13. *Schwartz A. G., Prysak G. M., Murphy V. et al.* Nuclear estrogen receptor β in lung cancer: expression and survival differences by sex. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 20: 7280—7287.

Повышение эффективности антибактериальной терапии хронического сепсиса при использовании комбинации циклоферона и реамберина

В. М. ФРОЛОВ, Н. А. ПЕРЕСАДИН, Р. Б. ЧХЕТИАНИ, О. В. КРУГЛОВА

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

Increase of Antibacterial Therapy Efficacy in Chronic Sepsis with Cycloferon and Reamberin Combination

V. M. FROLOV, N. A. PERESADIN, R. B. CHKHETIANY, O. V. KRUGLOVA

Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

Изучена комбинация реамберина и циклоферона в качестве средства повышения эффективности антибактериальной терапии у больных хроническим сепсисом (ХС). Показано, что применение комбинации данных препаратов способствует ускорению ликвидации симптоматики обострения ХС, нормализации гематологических показателей, исчезновению бактериемии, а также восстановлению показателей цитокинового профиля крови — нормализации содержания провоспалительных (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов в сыворотке крови. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение комбинации реамберина и циклоферона в лечении больных ХС с целью повышения эффективности антибактериальной терапии.

Ключевые слова: хронический сепсис, патогенез, антибактериальная терапия, цитокины, циклоферон, реамберин.

The use of reamberin and cycloferon combination for increasing the antibacterial therapy efficacy in patients with chronic sepsis (CS) was studied. It was shown that the combination provided more rapid elimination of the CS exacerbation symptoms, normalization of the hematologic indices, bacteremia eradication and reduction of the cytokine blood profile — normal serum levels of proinflammatory (IL-1 β , IL-2, IL-6 and TNF- α) and antiinflammatory (IL-4) cytokines. The findings allowed to consider the use of the reamberin and cycloferon combination in the treatment of patients with CS pathogenetically reasonable and clinically perspective for increasing the antibacterial therapy efficacy.

Key words: chronic sepsis, pathogenesis, antibacterial therapy, cytokines, cycloferon, reamberin.

Введение

Хронический сепсис (ХС) — хроническая вялотекущая, постоянно или периодически рецидивирующая генерализованная бактериальная инфекция, патогенетической основой которой является длительная (без надлежащего лечения — практически пожизненная) персистенция возбудителя в организме [1]. При этом ХС в полной мере обладает характерной чертой, присущей любому сепсису вообще, а именно — отсутствием склонности к самовыздоровлению [2, 3]. ХС без надлежащего лечения — практически пожизненное заболевание, обычно значительно ухудшающее качество жизни больных, в связи с периодическими, нередко длительными обострениями, что существенно снижает трудоспособность [4]. Поэтому проблема своевременной диагностики и рационального

лечения больных ХС с их последующей медицинской реабилитацией имеет не только медицинское, но и социальное значение [5].

Весьма характерной и в значительной степени принципиальной особенностью ХС является недостаточная эффективность изолированной антибактериальной терапии при данной патологии, которая обеспечивает лишь временную эффективность, даже при использовании современных антибиотиков, подобранных с учётом чувствительности к ним выделенных из крови штаммов возбудителя [1, 4]. Проведённые за последние годы исследования показали, что в патогенезе ХС важное значение имеют нарушения со стороны иммунной системы организма, а также угнетение интерфероногенеза, что и обуславливает неэффективность антибактериальной терапии [6]. Исходя из этого, можно считать весьма перспективным изучение интимных особенностей иммунных сдвигов у больных ХС и разработку рациональных подходов к их коррекции.

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: E-mail: v_m_frolov@mail.ru

Ранее авторами данной работы установлена перспективность применения современного иммуномодулирующего и интерферониндуцирующего препарата циклоферона в коррекции показателей клеточного иммунитета у больных тонзиллогенным ХС [4, 7]. Исходя из данных современной литературы, посвященной патогенезу различных септических состояний [8, 9], в их патогенезе наиболее существенная роль принадлежит нарушению цитокинового профиля крови (ЦПК) с выраженным преобладанием провоспалительного иммунного ответа [10, 11]. Известно, что изменению уровней цитокинов (ЦК) в настоящее время придаётся важное значение в патогенезе многих патологических состояний [12, 13]. Исходя из этого, представляется перспективным изучение патогенетической роли нарушений ЦПК у больных ХС и оценка эффективности современных иммуноактивных препаратов, обладающих также противовоспалительным действием — циклоферона и реамберина при лечении больных с данной патологией с учётом возможного положительного действия на цитокиновый статус организма.

Реамберин — современный инфузионный препарат с детоксицирующим, антигипоксическим, антиоксидантным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием [14]. Главный фармакологический эффект реамберина обусловлен наличием в его составе 1,5% соли янтарной кислоты — сукцината натрия, которая способна усилить компенсаторную активацию аэробного гликолиза, активировать метаболические процессы в цикле Кребса и вследствие этого увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений — АТФ и креатинфосфата [15]. Реамберин способен активировать антиоксидантную систему ферментов и тормозить процессы перекисного окисления липидов, проявляя тем самым мембраностабилизирующее действие [14, 15].

Циклоферон — низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона (ИФН), который определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой). Препарат индуцирует продукцию α -, β - и γ -ИФН в органах и тканях, которые проникают сквозь гематоэнцефалический барьер [16]. Иммуномодулирующий эффект циклоферона проявляется в активации фагоцитоза, естественных киллерных клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения. Установлена эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций а также как компонента иммунотерапии [17]. В патогенетическом плане очень важно, что циклоферон

уменьшает выраженность аутоиммунных реакций, которые считаются характерными для больных ХС [1, 4] и при этом обладает противовоспалительным и обезболивающим эффектами [16, 17].

Цель настоящего исследования — оценка перспективности применения комбинации циклоферона и реамберина в повышении эффективности антибактериальной терапии больных ХС.

Материал и методы

Под наблюдением было 166 больных с установленным диагнозом ХС, в том числе 63 (38,0%) мужчины и 103 (62,0%) женщины в возрасте от 18 до 59 лет. Диагноз ХС был подтвержден повторным выделением гемокультуры возбудителя, исходя из существующих критериев, в частности положительной реакции агглютинации (РА) с аутоштаммом в диагностических титрах [18]. У 149 (89,8%) пациентов было диагностировано среднетяжёлое течение ХС, у 17 (10,2%) больных — тяжёлое течение заболевания, что обусловлено его частыми обострениями, существенно снижающими трудоспособность и качество жизни пациентов [4].

Критериями включения в исследование были повторное выделение возбудителя из крови и положительная РА с данным возбудителем в диагностическом титре при наличии типичной картины обострения ХС. Критериями исключения были возраст до 18 лет и более 59 лет.

По данным анамнеза и клинико-лабораторного обследования, тонзиллогенный ХС был диагностирован у 114 (68,7%) больных, одонтогенный — у 33 (19,9%) пациентов, отогенный — у 19 (11,4%) обследованных. У всех больных в динамике бактериологического исследования из крови и местных очагов (при обострении ХС) был выделен *Streptococcus pyogenes*, как правило, повторно, в том числе 120 (72,3%) культур с высоким уровнем резистентности к стандартным антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Полученные данные соответствуют современным взглядам на существенное повышение в настоящее время этиологической роли стрептококков в патогенезе хронических инфекций [19, 20]. Кроме того, у 96 (57,8%) пациентов 1-2 раза за период бактериологического обследования из крови выделялись штаммы *Staphylococcus epidermidis*, что соответствует общей концепции о возможной суперинфекции условно-патогенными микроорганизмами, преимущественно эпидермальных стафилококком [1, 2]. Чувствительность выделенных штаммов бактерий к антибактериальным препаратам определяли на плотной питательной среде диско-диффузионным методом и методом серийных разведений.

Из числа обследованных было сформировано две группы — основная (84 пациента) и сопоставления (82 больных), рандомизированные по полу, возрасту тяжести и характеру ХС. Обе группы лиц, страдающих ХС, в периоде обострения инфекционного процесса получали антибактериальную терапию с учётом чувствительности *in vitro* выделенных возбудителей: как правило, цефазолин внутримышечно по 0,75–1,0 г 3–4 раза в сутки или цефтриаксон по 1,0 г 3–4 раза в сутки на протяжении 10–14 дней в комбинации с макролидами (азитромицин по 500 мг перорально 1 раз в сутки на протяжении 10–14 дней) [21]. Антибактериальная терапия в основной группе и группе сопоставления была идентичной.

Кроме того, больные основной группы дополнительно получали комбинацию реамберина и циклоферона. Детоксицирующий и иммуноактивный препарат реамберин вводили внутривенно в виде инфузий по 400 мл 1 раз в день на протяжении 7–10 дней подряд при среднетяжёлом течении ХС, при тяжёлом течении заболевания препарат назначали по 400 мл 2 раза в день на протяжении 10–12 дней подряд [14]. Циклоферон назначали в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в день внутримышечно 5 дней подряд, в дальнейшем — через день еще 10

инъекций препарата [16]. Затем с целью закрепления полученного иммуноактивного эффекта переходили на таблетированный приём циклоферона, назначая его по 150 мг (1 таблетка) внутрь 2 раза в неделю, на курс — 50 таблеток препарата [17].

Эффект от лечения (хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный) оценивался при повторных осмотрах на 14-й и 21-й день терапии.

Кроме общепринятых клинико-лабораторных исследований, у всех больных ХС, находившихся под наблюдением, изучали показатели ЦПК — концентрации провоспалительных ЦК (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6) и противовоспалительного ЦК (IL-4) в сыворотке крови. Исследование ЦК осуществлялось методом ИФА на лабораторном оборудовании фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе на иммуноферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию ЦК (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon) (РФ, СПб).

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600 с помощью дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, при этом учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [22].

Результаты и обсуждение

В качестве критериев оценки эффективности лечения ориентировались на скорость ликвидации клинических проявлений обострения ХС, динамику показателей периферической крови (лейкоцитоз, нейтрофилёз, СОЭ) и результаты бактериологического исследования крови (снижение плотности бактериемии вплоть до её ликвидации).

До начала лечения у больных ХС, находившихся под наблюдением, отмечалось наличие общей слабости, недомогания, снижения аппетита, повышенной утомляемости, снижение как умственной, так и физической работоспособности, сонливости в дневное время, нередко в сочетании с расстройствами ночного сна (прерывистый, поверхностный сон, кошмарные сновидения), а также наличие тупых, ноющих головных болей диффузного характера, миалгий, артралгий, повышения температуры тела до 37,3–38,5°C. При объективном обследовании у всех больных ХС, находившихся под наблюдением, отмечалось увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника—Фролова), спленомегалия. При проведении частотного анализа распределения выраженности клинических показателей были установлены следующие данные (табл. 1).

Как отображено в табл. 1, на момент начала лечения у 75 (89,3%) больных основной группы и 74 (90,2%) больных группы сопоставления отмечались умеренно выраженные слабость, недомогание, снижение аппетита, повышенная утомляемость, снижение умственной и физической работоспособности, в то же время у 9 (10,7%) пациентов основной группы и 8 (9,8%) больных группы сопоставления наблюдалась значитель-

ная выраженность данных симптомов. Незначительно выраженные головные боли отмечались у 25 (29,8%) обследованных основной группы и 24 (29,3%) пациентов группы сопоставления, умеренные головные боли — у 45 (53,6%) больных основной группы и 44 (53,7%) пациентов группы сопоставления. Наличие незначительно выраженных миалгий отмечали 18 (21,4%) пациентов основной группы и 16 (19,5%) пациентов группы сопоставления, умеренно выраженных миалгий — 40 (47,6%) пациентов основной группы и 40 (48,8%) пациентов группы сопоставления. Наличие незначительно выраженных артралгий отмечали 15 (17,9%) больных основной группы и 12 (14,6%) пациентов группы сопоставления; умеренных артралгий — 40 (47,6%) больных основной группы и также 40 (48,8%) пациентов группы сопоставления. Умеренное повышение температуры тела наблюдалось у 75 (89,3%) больных основной группы и 74 (90,2%) обследованных группы сопоставления, значительное повышение температуры тела — у 9 (10,7%) пациентов основной группы и 8 (9,8%) группы сопоставления. Умеренное увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника—Фролова) до начала лечения отмечались у всех больных ХС, находившихся под наблюдением. При объективном обследовании у 18 (21,4%) больных ХС основной группы и 18 (21,9%) пациентов группы сопоставления была выявлена незначительная спленомегалия, у 66 (78,6%) обследованных основной группы и 64 (78,1%) лиц группы сопоставления — умеренная спленомегалия. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об однородности в клиническом плане сформированных групп до начала лечения.

Данные лабораторных исследований, полученные у больных ХС обеих групп до начала проведения терапии, свидетельствуют о наличии воспалительного процесса: лейкоцитоз (9,5–11,2 $\times 10^9$ /л), палочкоядерный сдвиг (6–12%), в ряде случаев — появление метамиелоцитов (1–3%), повышение СОЭ (23–38 мм/ч), при тяжёлом течении обострения ХС, как правило, выявлялась токсическая зернистость нейтрофилов. При сопоставлении полученных клинико-лабораторных данных в обеих группах больных до начала терапии статистически значимых отличий не выявлено.

При проведении иммунологического исследования было установлено, что до начала лечения в обеих группах больных ХС отмечалось существенное повышение концентрации провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне разнонаправленного изменения уровня противовоспалительного ЦК IL-4. Выявленные изменения ЦПК больных ХС в обеих группах в этот период обследования были однотипными, при этом не было установлено существенных различий между уровнем изученных

Таблица 1. Частотные характеристики клинических показателей у больных ХС до начала лечения (в %)

Клинические показатели	Выраженность признака	Группы больных	
		основная (n=84)	сопоставления (n=82)
Общая слабость	Отсутствует	0	0
	Незначительная	0	0
	Умеренная	89,3	90,2
	Значительная	10,7	9,8
Недомогание	Отсутствует	0	0
	Незначительная	0	0
	Умеренная	89,3	90,2
	Сильная	10,7	9,8
Снижение аппетита	Отсутствует	0	0
	Незначительная	0	0
	Умеренная	89,3	90,2
	Сильная	10,7	9,8
Повышенная утомляемость	Отсутствует	0	0
	Незначительная	0	0
	Умеренная	89,3	90,2
	Сильная	10,7	9,8
Снижение умственной работоспособности	Отсутствует	0	0
	Незначительная	0	0
	Умеренная	89,3	90,2
	Сильная	10,7	9,8
Снижение физической работоспособности	Отсутствует	0	0
	Незначительная	0	0
	Умеренная	89,3	90,2
	Сильная	10,7	9,8
Сонливость в дневное время	Отсутствует	11,9	14,7
	Незначительная	16,7	15,8
	Умеренная	71,4	69,5
	Значительная	0	0
Головные боли	Отсутствует	16,6	17,0
	Незначительная	29,8	29,3
	Умеренная	53,6	53,7
	Значительная	0	0
Миалгии	Отсутствует	31,0	31,7
	Незначительная	21,4	19,5
	Умеренная	47,6	48,8
	Значительная	0	0
Артралгии	Отсутствует	34,5	36,6
	Незначительная	17,9	14,6
	Умеренная	47,6	48,8
	Значительная	0	0
Повышение температуры тела	Отсутствует	0	0
	Незначительная	0	0
	Умеренная	89,3	90,2
	Значительная	10,7	9,8
Увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов	Отсутствует	0	0
	Незначительная	0	0
	Умеренная	100	100
	Значительная	0	0
Спленомегалия	Отсутствует	0	0
	Незначительная	21,4	21,9
	Умеренная	78,6	78,1
	Значительная	0	0

показателей ЦПК в основной группе и группе сопоставления ($p>0,1$). При этом повышение провоспалительных ЦК (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6), а также коэффициентов, характеризующих соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, наблюдалось у всех пациентов, в то время как у 9 больных (10,7%) основной группы и 8 пациентов (9,8%) группы сопоставления отмечалось снижение противовоспалительных

показателей ЦК IL-4, а у 54 (64,3%) обследованных основной группы и 53 (64,6%) лиц группы сопоставления — повышение уровня данного ЦК в сыворотке крови (табл. 2).

Усредненные данные показателей ЦПК у больных ХС до начала лечения отображены в табл. 3.

Так, в основной группе концентрация IL-1 β была в этот период в среднем в 2,49 раза выше

Таблица 2. Частотные характеристики уровней ЦК в сыворотке крови больных ХС до начала лечения

Показатели ЦПК	Выраженность признака	Группы больных	
		основная (n=84)	сопоставления (n=82)
IL-1 β , пг/мл	Повышение	100	100
	Снижение	0	0
	Норма	0	0
IL-2, пг/мл	Повышение	100	100
	Снижение	0	0
	Норма	0	0
TNF α , пг/мл	Повышение	100	100
	Снижение	0	0
	Норма	0	0
IL-6, пг/мл	Повышение	100	100
	Снижение	0	0
	Норма	0	0
IL-4, пг/мл	Повышение	64,3	64,6
	Снижение	10,7	9,8
	Норма	25,0	25,6
IL-1 β /IL-4	Повышение	100	100
	Снижение	0	0
	Норма	0	0
IL-2/IL-4	Повышение	100	100
	Снижение	0	0
	Норма	0	0
TNF α /IL-4	Повышение	100	100
	Снижение	0	0
	Норма	0	0
IL-6/IL-4	Повышение	100	100
	Снижение	0	0
	Норма	0	0

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХС до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		p
		основная (n=84)	сопоставления (n=82)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,2	46,9 $\pm$ 1,8***	46,3 $\pm$ 1,8***	>0,1
IL-2, пг/мл	20,8 $\pm$ 2,1	40,4 $\pm$ 1,5*	40,1 $\pm$ 1,5**	>0,1
TNF α , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	73,8 $\pm$ 2,2***	73,2 $\pm$ 2,1***	>0,1
IL-6, пг/мл	24,4 $\pm$ 2,3	47,3 $\pm$ 1,6***	46,8 $\pm$ 1,4***	>0,1
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,8	57,3 $\pm$ 1,7*	57,1 $\pm$ 1,6*	>0,1
IL-1 β /IL-4	0,4 $\pm$ 0,03	0,82 $\pm$ 0,04*	0,81 $\pm$ 0,03*	>0,1
IL-2/IL-4	0,44 $\pm$ 0,03	0,71 $\pm$ 0,04*	0,70 $\pm$ 0,03*	>0,1
TNF α /IL-4	0,84 $\pm$ 0,04	1,29 $\pm$ 0,05*	1,28 $\pm$ 0,04*	>0,1
IL-6/IL-4	0,52 $\pm$ 0,03	0,82 $\pm$ 0,04*	0,82 $\pm$ 0,05*	>0,1

Примечание. Здесь и в табл. 6: достоверность разницы относительно нормы: * — при $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; p — достоверность расхождений между соответствующими показателями основной группы и группы сопоставления.

нормы ($p < 0,001$) и составляла $49,6 \pm 1,8$ пг/мл, уровень IL-2 составлял $40,4 \pm 1,5$ пг/мл, что было в 1,94 раза выше нормы ($p < 0,01$); содержание TNF α превышало значения нормы в 1,94 раза и достигало значений ($73,8 \pm 2,2$) пг/мл ($p < 0,001$); концентрация IL-6 в сыворотке крови равнялась $47,3 \pm 1,6$ пг/мл, что в 1,94 раза превышало норму ($p < 0,001$). Одновременно наблюдались разнонаправленные изменения концентрации противовоспалительного ЦК — IL-4, при этом у преобладающего количества больных этот показатель умеренно превышал норму, что обусловило незначительное (в 1,21 раза) превышение значений данного показателя относительно нормы ($p < 0,05$), составляя при этом $57,3 \pm 1,7$ пг/мл. Исходя из этого, коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в

крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были достоверно выше нормы: индекс IL-1 β /IL-4 — в среднем в 2,05 раза ($p < 0,001$), IL-2/IL-4 — в 1,61 раза ($p < 0,05$), TNF α /IL-4 — в 1,54 раза ($p < 0,05$), IL-6/IL-4 — в 1,58 раза ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о преобладании в сыворотке крови больных ХС основной группы провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов группы сопоставления. Действительно, концентрация IL-1 β в крови больных группы сопоставления была выше нормы в среднем в 2,46 раза ($46,3 \pm 1,8$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-2 — в 1,93 раза ($40,1 \pm 1,5$ пг/мл; $p < 0,01$), TNF α — в 1,85 раза ($73,2 \pm 2,3$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-6 — в 1,92

раза ($46,8 \pm 1,4$ пг/мл; $p < 0,001$). Уровень IL-4 в сыворотке крови был в большинстве случаев также умеренно повышенным — в среднем в 1,21 раза ($p < 0,05$) и составлял ($57,1 \pm 1,1$) пг/мл.

Исходя из указанных изменений уровня ЦК в сыворотке крови, коэффициент IL-1 β /IL-4 у больных группы сопоставления был повышен относительно нормы в 2,02 раза ($p < 0,001$), IL-2/IL-4 — в 1,59 раза ($p < 0,05$), TNF α /IL-4 — в 1,52 раза ($p < 0,05$), IL-6/IL-4 — в 1,58 раза ($p < 0,05$). Эти данные сви-

детельствуют о существенном превалировании в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период обследования провоспалительных потенциалов над противовоспалительными.

После завершения курса лечения было установлено, что у больных основной группы, которые в комплексе лечения получали комбинацию реамберина и циклоферона, отмечалось более выраженная позитивная динамика изученных показателей (табл. 4).

Таблица 4. Частотные характеристики клинических показателей у больных ХС после завершения лечения (в %)

Показатели ЦПК	Выраженность признака	Группы больных	
		основная (n=84)	сопоставления (n=82)
Общая слабость	Отсутствует	90,5	52,5
	Незначительная	9,5	26,8
	Умеренная	0	20,7
	Значительная	0	0
Недомогание	Отсутствует	91,7	52,4
	Незначительная	8,3	29,3
	Умеренная	0	18,3
	Сильная	0	0
Снижение аппетита	Отсутствует	94,1	50,0
	Незначительная	5,9	29,3
	Умеренная	0	20,7
	Сильная	0	0
Повышенная утомляемость	Отсутствует	90,5	52,5
	Незначительная	9,5	26,8
	Умеренная	0	20,7
	Значительная	0	0
Снижение умственной работоспособности	Отсутствует	96,4	53,6
	Незначительная	3,6	30,5
	Умеренная	0	15,9
	Значительная	0	0
Снижение физической работоспособности	Отсутствует	96,4	53,6
	Незначительная	3,6	30,5
	Умеренная	0	15,9
	Значительная	0	0
Сонливость в дневное время	Отсутствует	94,1	53,6
	Незначительная	5,9	29,3
	Умеренная	0	17,1
	Значительная	0	0
Головные боли	Отсутствует	96,4	56,1
	Незначительная	3,6	29,3
	Умеренная	0	14,6
	Значительная	0	0
Миалгии	Отсутствует	100	81,7
	Незначительная	0	13,4
	Умеренная	0	4,9
	Значительная	0	0
Артралгии	Отсутствует	100	81,7
	Незначительная	0	13,4
	Умеренная	0	4,9
	Значительная	0	0
Повышение температуры тела	Отсутствует	100	82,9
	Незначительная	0	9,8
	Умеренная	0	7,3
	Значительная	0	0
Увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов	Отсутствует	94,1	53,6
	Незначительная	5,9	29,3
	Умеренная	0	17,1
	Значительная	0	0
Спленомегалия	Отсутствует	97,7	61,0
	Незначительная	2,3	24,4
	Умеренная	0	14,6
	Значительная	0	0

Из табл. 4 следует, что на момент завершения лечения лишь у 8 (9,5%) обследованных основной группы сохранялась незначительно выраженная слабость, в то же время как у 22 (26,8%) больных группы сопоставления — незначительно выраженная и у 17 (20,7%) пациентов — умеренная слабость; наличие незначительного недомогания имело место у 7 (8,3%) больных основной группы, у пациентов группы сопоставления незначительное недомогание отмечалось у 24 (29,3%) обследованных, умеренно выраженное недомогание — у 15 (18,3%) лиц. Незначительное снижение аппетита отмечалось у 5 (5,9%) больных основной группы и у 24 (29,3%) пациентов группы сопоставления, умеренное снижение аппетита — у 17 (20,7%) лиц группы сопоставления. Незначительная повышенная утомляемость беспокоила 8 (9,5%) больных основной группы и 22 (26,8%) пациента группы сопоставления, умеренное — 17 (20,7%) больных группы сопоставления. Незначительное снижение как умственной, так и физической работоспособности отмечали 3 больных ХС основной группы (3,6%) и 25 пациентов (30,5%) группы сопоставления, умеренное снижение — 13 больных (15,9%) группы сопоставления. Сонливость в дневное время, незначительно выраженная, отмечалась у 5 больных (5,9%) основной группы и 24 пациентов (29,3%) группы сопоставления, умеренно выраженная — у 14 пациентов (17,1%) группы сопоставления. Незначительно выраженные головные боли отмечались у 3 обследованных (3,6%) основной группы и 24 пациентов (29,3%) группы сопоставления, умеренные головные боли — у 12 больных (14,6%) группы сопоставления. Наличие незначительных миалгий и артралгий отмечали 11 пациентов группы сопоставления (13,4%), умеренных миалгий — 4 пациента (4,9%) той же группы.

На момент завершения курса лечения у всех больных основной группы отмечалась нормализация температуры тела, в то время как у 8 обследованных (9,8%) группы сопоставления — незначительное повышение относительно нормы и у 6 пациентов (7,3%) — умеренное повышение температуры тела. При объективном обследовании у 5 больных (5,9%) ХС основной группы, находившихся под наблюдением, отмечалось незначительное увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника—Фролова), у 2 больных (2,4%) — незначительная спленомегалия. У лиц группы сопоставления незначительно выраженное увеличение и чувствительность заднешейных лимфоузлов отмечалось у 24 пациентов (29,3%), умеренное — у 14 больных (17,1%), незначительная спленомегалия — у 20 больных (24,4%), уме-

ренная спленомегалия — у 12 пациентов (14,6%), составивших группу сопоставления.

Клинические наблюдения показали, что у больных ХС основной группы, которая дополнительно получала комбинацию циклоферона и реамберина, отмечалась более быстрая ликвидация симптоматики обострения заболевания. Так, уменьшалась продолжительность сохранения общей слабости (в среднем на $5,4 \pm 0,2$ дня), недомогания (в среднем на $5,2 \pm 0,4$ дня), повышенной утомляемости (на $5,1 \pm 0,6$ дня), повышенной раздражительности (в среднем на $4,9 \pm 0,2$ дня), сонливости в дневное время (в среднем на $3,7 \pm 0,4$ дня), головных болей (на $4,6 \pm 0,3$ дня), миалгий (на $4,8 \pm 0,4$ дня), артралгий (на $3,1 \pm 0,4$ дня). Кроме того, у пациентов основной группы, получавших реамберин и циклоферон, отмечались более ранние сроки нормализации аппетита (в среднем на $4,6 \pm 0,5$ дня), восстановления умственной и физической работоспособности (в среднем на $4,2 \pm 0,3$ дня), нормализации температуры тела (в среднем на $4,8 \pm 0,5$ дня), исчезновения проявлений лимфоаденопатии (в среднем на $5,9 \pm 0,4$ дня) и спленомегалии (в среднем на $6,5 \pm 0,7$ дня).

В динамике лечения были изучены данные морфологического исследования крови. При этом было установлено, что у всех больных основной группы, получавших комбинацию реамберина и циклоферона, нормализация гематологических показателей — ликвидация лейкоцитоза и нейтрофилёза, исчезновение токсической зернистости нейтрофилов и снижение СОЭ отмечались в более ранние сроки (в среднем на $5,8 \pm 0,3$ дня).

При бактериологическом исследовании крови у больных основной группы были отмечены более ранние сроки снижения плотности бактериемии с последующей её ликвидацией (в среднем на $6,4 \pm 0,2$ дня).

При повторном исследовании показателей ЦПК после завершения лечения было выявлено позитивное влияние комбинации реамберина и циклоферона у больных основной группы на динамику ЦК в сыворотке крови. Действительно, в основной группе больных, которая получала данную комбинацию препаратов, отмечалась чётко выраженная тенденция к нормализации как концентрации ЦК в крови, так и соотношения между ними (табл. 5).

Так, у 81 пациента (96,4%) основной группы и 43 больных (52,4%) группы сопоставления отмечалась нормализация уровня $IL-1\beta$; сохранение повышенного уровня данного ЦК в сыворотке крови наблюдалось у 3 больных (3,6%) основной группы и у 39 пациентов (47,6%) группы сопоставления. Снижение до границ нормы концентрации $IL-2$ наблюдалось у 82 больных (97,6%) основной группы и 45 пациентов (54,9%) группы сопоставления, повышенный уровень данного

Таблица 5. Частотные характеристики уровней ЦК у больных ХС после завершения лечения (в %)

Показатели ЦПК	Выраженность признака	Группы больных	
		основная (n=84)	сопоставления (n=82)
IL-1 β , пг/мл	Повышение	3,6	47,6
	Снижение	0	0
	Норма	96,4	52,4
IL-2, пг/мл	Повышение	2,4	45,1
	Снижение	0	0
	Норма	97,6	54,9
TNF α , пг/мл	Повышение	2,4	45,1
	Снижение	0	0
	Норма	97,6	54,9
IL-6, пг/мл	Повышение	1,2	42,7
	Снижение	0	0
	Норма	98,8	57,3
IL-4, пг/мл	Повышение	2,4	48,8
	Снижение	1,2	2,4
	Норма	96,4	48,8
IL-1 β /IL-4	Повышение	9,4	68,3
	Снижение	0	0
	Норма	96,4	31,7
IL-2/IL-4	Повышение	3,6	65,9
	Снижение	0	0
	Норма	96,4	34,1
TNF α /IL-4	Повышение	6,0	67,1
	Снижение	0	0
	Норма	90,4	32,9
IL-6/IL-4	Повышение	3,6	59,8
	Снижение	0	0
	Норма	96,4	40,2

ЦК в сыворотке крови сохранялся у 2 больных (2,4%) основной группы и 37 лиц (45,1%) группы сопоставления. Повышенный уровень TNF α в сыворотке крови на момент завершения терапии отмечался у 2 больных (2,4%) основной группы и 37 пациентов (45,1%) группы сопоставления; нормализация данного показателя отмечалась у 82 обследованных (97,6%) основной группы и 45 лиц (54,9%) группы сопоставления. Установлено, что у 83 больных (98,8%) основной группы и 47 лиц (57,3%) группы сопоставления на момент завершения лечения наблюдалась нормализация уровня IL-6, в то время как у 1 больного (1,2%) основной группы и 35 пациентов (42,7%) группы сопоставления сохранялось повышение концентрации данного показателя. У 2 больных (2,4%) основной группы отмечалось сохранение увеличенной концентрации IL-4 в сыворотке крови, у 1 больного (1,2%) — сниженной концентрации и у 81 пациента (96,4%) уровень данного ЦК был в границах нормы. В то же время у 40 пациентов (48,8%) группы сопоставления наблюдалось повышение уровня IL-4 в сыворотке крови, у 2 больных (2,4%) — снижение и у 40 лиц (48,8%) — в пределах нормы. Коэффициент IL-1 β /IL-4 у 81 больного (96,4%) основной группы и 26 больных (31,7%) группы сопоставления на момент завершения лечения был в пределах нормы, у 8 обследованных (9,4%) основной группы и 56 лиц (68,3%) группы сопоставления оставался повышенным. Коэффициент IL-2/IL-4 у 3 больных

(3,6%) основной группы и 54 пациентов (65,9%) группы сопоставления был повышенным, 81 пациента (96,4%) основной группы и 28 больных (34,1%) группы сопоставления — в границах нормы. Коэффициент TNF α /IL-4 нормализовался у 79 больных (90,4%) основной группы и 27 пациентов (32,9%) группы сопоставления, оставался повышенным — у 5 лиц (6,0%) основной группы и у 55 больных (67,1%) группы сопоставления. Сохранение повышения коэффициента IL-6/IL-4 на момент завершения терапии наблюдалось у 3 больных (3,6%) основной группы и 49 обследованных (59,8%) группы сопоставления, нормализация данного показателя отмечалась у 81 пациента (96,4%) основной группы и 33 больных (40,2%) группы сопоставления.

Так, в основной группе больных ХС концентрация IL-1 β снизилась относительно исходного уровня в 2,4 раза и составила $19,9 \pm 1,6$ пг/мл, что было в пределах верхней границы нормы ($p > 0,1$). Уровень IL-2 уменьшился по сравнению с исходным значением в 1,94 раза и достиг верхней границы нормы — $20,8 \pm 1,5$ пг/мл ($p > 0,1$). Содержание TNF α в сыворотке крови больных основной группы также снизилось в среднем в 1,82 раза по отношению к исходному уровню и составило $40,5 \pm 1,8$ пг/мл, что достоверно не отличалось от нормы ($p > 0,1$) (табл. 6).

Концентрация IL-6 в сыворотке крови снизилась по сравнению с исходной в 1,78 раза и составила $26,5 \pm 1,5$ пг/мл, что соответствовало верхней

Таблица 6. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХС на момент завершения лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		p
		основная (n=84)	сопоставления (n=82)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,2	19,9 $\pm$ 1,6	34,8 $\pm$ 1,8**	<0,01
IL-2, пг/мл	20,8 $\pm$ 2,1	21,6 $\pm$ 1,5	36,2 $\pm$ 1,7*	<0,05
TNF α , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	40,5 $\pm$ 1,8	57,6 $\pm$ 1,9*	<0,05
IL-6, пг/мл	24,4 $\pm$ 2,3	26,5 $\pm$ 1,5	39,1 $\pm$ 1,7**	<0,01
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,8	48,0 $\pm$ 1,5	55,4 $\pm$ 2,0*	<0,05
IL-1 β /IL-4	0,4 $\pm$ 0,03	0,41 $\pm$ 0,03	0,63 $\pm$ 0,02*	<0,05
IL-2/IL-4	0,44 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,02	0,65 $\pm$ 0,03*	<0,05
TNF α /IL-4	0,84 $\pm$ 0,04	0,85 $\pm$ 0,03	1,04 $\pm$ 0,02*	<0,05
IL-6/IL-4	0,52 $\pm$ 0,03	0,55 $\pm$ 0,02	0,71 $\pm$ 0,03*	<0,05

границы нормы ($p > 0,1$). Уровень противовоспалительного ЦК IL-4 также снизился относительно исходного значения в среднем в 1,19 раза и достиг значений нормы — 48,0 $\pm$ 1,5 пг/мл ($p > 0,1$). Исходя из этого, коэффициенты, которые отображают соотношения содержания в крови ЦК с провоспалительными и противовоспалительными свойствами (IL-1 β /IL-4, IL-2/IL-4, TNF α /IL-4, IL-6/IL-4) существенно снижались относительно исходных значений и на момент завершения терапии достоверно от нормы не отличались ($p > 0,1$).

В группе сопоставления, которая получала только общепринятое лечение, наблюдалась существенно менее выраженная позитивная динамика показателей со стороны ЦПК, поэтому сохранялись достоверные различия концентрации изученных в этот период обследования ЦК по сравнению с нормой. Так, уровень IL-1 β на момент завершения лечения в среднем в 1,85 раза превышал соответствующий показатель нормы ($p < 0,01$), содержание IL-2 было в 1,74 раза выше нормы ($p < 0,05$), TNF α — в 1,45 раза ($p < 0,05$), IL-6 — в 1,6 раза выше нормы ($p < 0,01$), концентрация противовоспалительного IL-4 оставалась в 1,17 раза выше нормы ($p < 0,05$). Исходя из этого коэффициенты, которые характеризуют соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, у пациентов группы сопоставления на момент завершения лечения также были достоверно повышенными: IL-1 β /IL-4 — в 1,6 раза ($p < 0,05$), IL-2/IL-4 — в 1,48 раза ($p < 0,05$), TNF/IL-4 — в 1,2 раза ($p < 0,05$), IL-6/IL-4 — в 1,37 раза ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что применение комбинации реамберина и циклоферона приводит к более выраженному потенцированию процессов нормализации показателей ЦПК и соответственно — к увеличению клинического эффекта. Отсутствие клинически значимых побочных эффектов и неблагоприятных изменений

лабораторных показателей у больных основной группы в динамике лечения свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности применения комбинации реамберина и циклоферона.

По данным диспансерного наблюдения в течение 1 года после завершения курса лечения, было установлено, что в основной группе, получавшей дополнительно к антибактериальной терапии комбинацию реамберина и циклоферона из 84 пациентов в течение ближайших 6 месяцев (на фоне продолжавшегося перорального приёма циклоферона) обострений ХС зарегистрировано не было; в последующие сроки (7—12 мес) имело место обострение ХС у 6 (7,1%) пациентов, что было связано с действием таких негативных факторов, как переохлаждение, перегревание, резкие смены температуры, эмоциональные стрессы и др. В группе сопоставления из 82 больных в ближайшие 6 месяцев после завершения лечения обострение ХС выявлено у 15 (18,3%) пациентов, в последующие 6 месяцев — еще у 12 (14,6%) больных. Таким образом, в течение 1 года диспансерного наблюдения кратность сокращения частоты обострений ХС у пациентов основной группы составила 4,6 раза ($p < 0,01$).

В целом, эффективность лечения в основной группе была оценена как хорошая у 80 (95,2%) больных, удовлетворительная — у 4 пациентов (4,8%), в группе сопоставления — как хорошая — у 26 (31,7%) больных, удовлетворительная — у 56 (68,3%) лиц. Таким образом, число пациентов с хорошими результатами лечения при применении комбинации реамберина и циклоферона в комплексе лечебных препаратов возрастало в 3,0 раза по отношению к группе сопоставления, которая получала только антибактериальные средства ($p < 0,05$). Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение данной комбинации препаратов в комплексной терапии больных ХС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочоришвили В. Г. Узловые моменты патогенеза сепсиса. Тбилиси: Сабчота Сакартвело 1996; 182—190.
2. Бочоришвили В. Г. Злободневные вопросы сепсисологии. Актуальные вопросы сепсисологии: Тезисы Всесоюзной конф. Тбилиси, 1990; 1: 18—30.

3. Венгеров Ю. Я. Сепсис. Анализ современных концепций: материалы IV ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 26—28 марта 2012 г.). Инфекционные болезни. 2012; 10: 84.
4. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Круглова О. В. Хронический сепсис: современная иммунопатогенетическая характеристика и перспективы терапии. Украинский медицинский альманах 2006; 9: 4: 201—204.

5. Богомолов Б. П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. М.: Ньюмедиамед. 2007; 654.
6. Кузнецова Л. В., Фролов В. М., Бабаджан В. Д. Клиническая и лабораторная иммунология. Киев. 2012; 990.
7. Чхетиани Р. Б. Влияние циклоферона на клинические показатели и состояние клеточного иммунитета у больных тонзиллогенным хроническим сепсисом. Украинский медицинский альманах 2004; 7: 1: 189—191.
8. Matsuda A., Jacob A., Wu R. Novel therapeutic targets for sepsis: regulation of exaggerated inflammatory responses. J Nihon Med Sch. 2012; 79: 1: 4—18.
9. Skirecki T., Borkowska-Zielińska U. Sepsis immunopathology: perspectives of monitoring and modulation of the immune disturbances. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2012; 60: 2: 123—135.
10. Fry D. E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. Am Surg. 2012; 78: 1: 1—8.
11. Delsesto D., Opal S. M. Future perspectives on regulating pro- and anti-inflammatory responses in sepsis. Contrib Microbiol. 2011; 17: 137—1356.
12. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2: 3: 20—33.
13. Жданов А. В., Сухих Г. Т., Давидова М. П. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2003; 9: 309—311.
14. Лавлинский А. Д. Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999—2005 гг.). СПб.: Полисан, 2005; 28.
15. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина. СПб.: 2005; 44.
16. Романцов М. Г., Ершов Ф. И., Коваленко А. Л. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. СПб.: 1998; 86.
17. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы. М.: Гэотар-Медиа 2005; 356.
18. Определитель бактерий Берджи / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли. пер. с англ. М.: Мир, 1997; Т. 2: 541—542.
19. Брико Н. И. Стрептококковые инфекции в начале XXI века: состояние проблемы и перспективы контроля: материалы II ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 29—31 марта 2010 г.). Инфекционные болезни. 2010; 8: 47.
20. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология. [2-е изд]. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 430—457.
21. Бабак О. Я., Биловал О. И., Чекман И. С. Клиническая фармакология. Киев: Медицина, 2010; 556—588.
22. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА 2005; 292.

Влияние терапии с использованием гипоксена на течение послеоперационного периода у гинекологических больных

М. З. ДУГИЕВА, К. В. КОТЕНКО, К. В. МОРОЗОВА

Российский национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Impact of Hypoxen Therapy on Postoperative Course in Gynecologic Patients

M. Z. DUGIEVA, K. V. KOTENKO, K. V. MOROZOVA

N. I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow

Проведена оценка эффективности применения антигипоксанта гипоксена в раннем послеоперационном периоде у пациенток после гинекологических операций. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на две группы. В контрольной группе 339 пациенткам после гинекологических операций лапаротомным доступом применяли традиционную терапию. У 52 пациенток дополнительно применяли антиоксидантный препарат гипоксен (основная группа). Оценивали влияние гипоксена на показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов и его превентивный эффект в предупреждении длительного послеоперационного болевого синдрома. Проведённое исследование позволяет отметить, что гипоксен тормозит процессы липопероксидации и активизирует антиоксидантную систему у послеоперационных больных в сравнении с группой контроля. Также процент больных с длительной послеоперационной болью был статистически достоверно ($p < 0,05$, χ^2 -тест) меньше на фоне применения препарата. Таким образом, гипоксен оказывает нормализующее действие на процессы ПОЛ-АОС после абдоминальных гинекологических операций. Дополнительное использование гипоксена оказывает превентивный эффект в отношении продолжительности послеоперационного болевого синдрома у гинекологических больных.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, послеоперационные больные, гипоксен.

The aim of the study was to estimate the use of hypoxen (antihypoxant) during the early postoperative course in gynecologic patients. The patients were divided into two groups according to the treatment scheme. 339 patients of the control group were under the routine therapy after the laparatomic gynecologic operations. 52 patients were additionally treated with hypoxen (antioxidant) (the main group). The impact of hypoxen on the antioxidant system and lipid peroxidation and its preventive effect on prolongation of the postoperative pain syndrom were estimated. The results of the study showed that hypoxen inhibited lipid peroxidation and activated the antioxidant system in the postoperative patients vs. the control group. It was also observed that among the patients additionally treated with hypoxen the percentage of those with prolonged postoperative pains was statistically lower ($p < 0.05$, χ^2 test). It was concluded that hypoxen normalized lipid peroxidation and antioxidant system after abdominal gynecologic operations. The additional use of hypoxen in the routine therapy of the gynecologic patients prevented prolongation of the postoperative pain syndrom.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, postoperative patients, hypoxen.

Введение

Наблюдаемая в зоне хирургической травмы активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с увеличением образования свободных радикалов является важным метаболическим причинным фактором вторичных клеточных повреждений, вызывающих многочисленные системные нарушения при хирургическом стрессе [1–5], что становится причиной осложнённого течения послеоперационного периода [6–8]. При этом с аномальной ак-

тивностью ПОЛ также связывают усиление и длительное поддержание послеоперационной боли, что, в свою очередь, сопровождается возрастанием вероятности системных осложнений, вызванных избыточной ноцицептивной импульсацией из области хирургической травмы [1, 3, 5–7].

Это предопределяет целесообразность использования в послеоперационном периоде средств, обеспечивающих усиление периферических стресс-лимитирующих механизмов за счёт увеличения потенциала антиоксидантной системы (АОС) [3, 6, 9].

Для повышения антиоксидантной защиты в терапевтической и общехирургической практике

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции:
E-mail: morozovadr@mail.ru

используются препараты как антиоксидантных ферментов, так и веществ-антиокислителей. Эффекты неферментных биоантиокислителей различаются по механизмам и могут осуществляться путём прямой нейтрализации свободных радикалов, разрушения перекисей или связывания катализаторов образования синглетного кислорода [7, 8, 10]. Кроме того, антиоксидантный эффект может достигаться и за счёт снижения напряжения кислорода в клетках путём стимуляции его усвоения в митохондриях и степени сопряжения окислительного фосфорилирования [2, 4, 11].

Подавлению избыточной активности ПОЛ, провоцируемому гипоксией и сопутствующим ей энергодефицитом, способствует улучшение оксигенации [1, 5, 8, 9] и повышение устойчивости клеток к дефициту кислорода путём фармакологической коррекции энергетических нарушений [3, 6].

Одним из препаратов, сочетающим антиоксидантное (противорадикальное) и антигипоксикантное (устраняющее внутриклеточный энергодефицит) свойства, является отечественный препарат гипоксен.

Антиоксидантное действие гипоксена связано с наличием в его структуре слабых фенольных гидроксильных групп, легко отдающих свой атом водорода при взаимодействии со свободными радикалами, что сопровождается их нейтрализацией. В молекулах гипоксена имеется 10 фенольных гидроксильных групп, что увеличивает их антиоксидантный потенциал в сравнении с другими антиоксидантами, имеющими значительно меньшее число (не более одного или двух) молекулярных участков связывания свободных радикалов [1, 10].

Антигипоксикантный эффект гипоксена проявляется в его шунтирующем действии на дыхательную цепь [3, 12]. Гипоксен способствует переносу восстановительных эквивалентов непосредственно от НАДФН или сукцината на убихинон-цитохром С-редуктазу, минуя комплексы НАДФ-убихинон-редуктазы (I) и сукцинат-убихинон-редуктазы (II). Это обеспечивает приспособительный эффект к гипоксии, провоцирующей в дыхательной цепи последовательное отключение комплексов I и II. Таким образом, под влиянием гипоксена поддерживается работоспособность систем, обеспечивающих окислительное фосфорилирование, что препятствует возникновению энергодефицита, провоцируемого гипоксией. Применение гипоксена позволяет быстро активизировать процессы тканевого дыхания, устранить кислородный долг и утилизировать недоокисленные продукты гликолиза и аэробного ресинтеза АТФ. Кроме того, гипоксен способствует сохранению запасов глутатиона от интенсивного расходования в пероксидазной реакции, связанной с разрушением гидроперекисей. Это обеспечивает возможность использования незадействованных в антипероксидации молекул глутатиона в других жизненно важных биохимических процессах [4, 13].

К настоящему времени накоплен позитивный опыт использования гипоксена в различных терапевтических областях и в общехирургической практике. При этом не проводилось исследований способности этого препарата снижать риск конкретных послеоперационных осложнений, ассоциируемых с активацией ПОЛ, в частности длительного послеоперационного болевого синдрома (дПБС). Это было учтено нами при определении круга задач, подлежащих решению при проведении собственных исследований.

С учётом этого, целью настоящего исследования явилась оценка влияния гипоксена на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также на продолжительность послеоперационного болевого синдрома у гинекологических больных.

С учётом этого, целью настоящего исследования явилась оценка влияния гипоксена на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также на продолжительность послеоперационного болевого синдрома у гинекологических больных.

Материал и методы

В исследование были включены 391 гинекологическая больная, которых оперировали с использованием лапаротомного доступа. Из них 339 пациенток получали традиционную терапию в послеоперационном периоде (группа контроля), в основной группе 52 женщинам дополнительно назначался гипоксен.

Возраст включённых в исследование больных варьировал от 19 до 70 лет ($41,6 \pm 5,2$ года).

Уровень ПОЛ оценивали путём определения в сыворотке крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), являющихся соответственно первичными и вторичными продуктами процесса липопероксидации. Об активности АОС судили по уровню в сыворотке крови липидорастворимого антиоксиданта α -токоферола (α -Тф), одного из ферментных ингибиторов ПОЛ — супероксиддисмутазы (СОД), а также суммарной антиокислительной активности (АОА) плазмы крови.

Содержание ДК определяли спектрофотометрически в соответствии с рекомендациями В. Е. Каган с соавт. (1986). МДА определяли спектрофлуориметрическим методом в модификации В. Б. Гаврилова с соавт. (1987). Содержание α -Тф определяли в гексановом экстракте, полученном для измерения содержания ДК. Активность СОД определяли с использованием модифицированного метода П. Г. Сторожук и А. П. Сторожук (1998). Определение АОА плазмы крови осуществлялось по методике О. Б. Любичко (1999) с использованием хемолуминесцентной модельной системы свободнорадикального окисления люминола смесью гемоглобина и пероксида водорода.

Определения перечисленных параметров ПОЛ и АОС проводили перед операцией, а также на 1-, 3- и 7-е сутки после её выполнения. На основании данных этих исследований оценивали связь параметров ПОЛ и АОС с выраженностью послеоперационного болевого синдрома.

Диагноз дПБС ставился пациенткам, нуждавшимся в продолжении анальгетической терапии с применением НПВС более 4 суток после выполненного вмешательства из-за сохранявшейся сильной боли (более 50% по ВАШ).

Гипоксен назначали в течение 3 дней в режиме, предусматривавшем внутривенное введение 2 мл 7% раствора в 400 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора.

При статистическом анализе получаемых данных показателей использовали парный критерий Стьюдента (*t*-тест).

Терапевтический потенциал гипоксена уточнялся по критериям способности этого препарата: 1) оказывать норма-

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОС в пред- и послеоперационном периодах у больных получавших и не получавших терапию с использованием гипоксена после выполненного оперативного вмешательства

Определяемые показатели	Группы больных	Значения определяемых показателей			
		до операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции	7-е сутки после операции
Диеновые конъюгаты ($M \pm m$, D233/мл • мг)	Контрольная	1,38±0,14	1,55±0,15	1,66±0,18	1,61±0,16
	Получавшие гипоксен	1,41±0,16	1,59±0,13	1,52±0,16	1,57±0,19
Малоновый диальдегид ($M \pm m$, нмоль/мл)	Контрольная	2,32±0,41	2,64±0,45	2,59±0,52	2,55±0,47
	Получавшие гипоксен	2,36±0,53	2,65±0,38	2,41±0,46	2,49±0,42
Суммарная антиокислительная активность плазмы крови ($M \pm m$, mM аскорбатных ед)	Контрольная	1,22±0,16	1,67±0,22*	1,68±0,14*	1,42±0,18
	Получавшие гипоксен	1,27±0,13	1,65±0,19*	1,79±0,18*	1,62±0,24
Супероксиддисмутаза ($M \pm m$, U/мг Hb)	Контрольная	8,46±0,52	9,56±0,45*	9,69±0,42*	9,81±0,46*
	Получавшие гипоксен	8,48±0,43	9,42±0,39*	9,58±0,37*	9,75±0,42*
Токоферол ($M \pm m$, мкг • мл)	Контрольная	3,34±0,15	3,28±0,16	3,25±0,18	3,29±0,13
	Получавшие гипоксен	3,26±0,13	3,19±0,11	3,21±0,19	3,23±0,17

Примечание. * — $p < 0,05$ от значения до операции.

Таблица 2. Распределение больных с дПБС в группах, выделенных по критерию получения или неполучения терапии антиоксидантом в послеоперационном периоде

Группы	Больные с дПБС ($n=45$)	
	абс.	% в группе
Контрольная группа, $n=339$	43	12,7
Пациентки, получавшие гипоксен в послеоперационном периоде, $n=52$	2	3,8

лизующее действие на показатели системы ПОЛ-АОС, измененные в результате выполненного хирургического вмешательства; 2) предупреждать осложнения хирургического стресса, проявляющиеся в виде дПБС.

Результаты исследований

Влияние терапии с применением гипоксена на показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы. Показатели, характеризующие систему ПОЛ-АОС до и после операции (на 1-е, 3-и и 7-е сутки после выполненного вмешательства) у пациенток контрольной и основной групп приведены в табл. 1.

Полученные результаты показали, что на 3-и и 7-е сутки после операции у больных, получавших гипоксен, в сравнении с контрольной группой, регистрировалось менее выраженное увеличение уровней ДК и МДА на фоне более значительного роста активности АОА. Это позволяет констатировать, что включение в состав комплексной послеоперационной терапии гипоксена способствует увеличению резистентности к послеоперационной активации ПОЛ.

Отдельно следует отметить, что наблюдавшееся у лиц, получавших гипоксен, более выраженное возрастание показателя АОА не сопровождалось параллельным ростом активности СОД и увеличением концентрации Тф, причём средние значения СОД и Тф на 7-е сутки после операции оказывались даже ниже, чем у лиц контрольной группы. Это означает, что эффект гипоксена, обеспечивающий рост общей антиокислительной активности плазмы крови, не реализуется через влияние на активность СОД или концентрацию

Тф и, скорее всего, связан с прямым нейтрализующим действием на свободные радикалы, образующиеся при интенсификации процесса ПОЛ.

Влияние терапии с применением гипоксена на риск изучавшегося послеоперационного осложнения. Изучение частоты лиц с дПБС среди пациенток, выделенных в группы в зависимости от использованной терапии в послеоперационном периоде, показало (табл. 2), что количество таких пациенток в группе, получавшей гипоксен, составило 3,8%, в контрольной группе — 12,7%.

Способность гипоксена предупреждать дПБС оценивалась с помощью следующих показателей, применяемых для оценки превентивных эффектов любых терапевтических средств [8]:

$$ARR = CER - ERR$$

$$RRR = (CER - ERR) : CER, \text{ где:}$$

CER — % больных с изучаемым осложнением (дПБС) в контрольной группе; ERR — % больных с изучаемым осложнением (дПБС) в группе, получавшей испытуемый препарат (олифен); ARR — уменьшение абсолютного риска изучаемого осложнения (дПБС) в результате лечения испытуемым препаратом; RRR — уменьшение относительного риска изучаемого осложнения (дПБС) в результате лечения испытуемым препаратом.

Статистический анализ полученных результатов позволяет заключить, что использование гипоксена достоверно ($p < 0,05$, χ^2 -тест) уменьшает вероятность дПБС на 8,9% по показателю ARR и на 70,1% по показателю RRR (табл. 3) в сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 3. Эффективность превентивной терапии с использованием гипоксена в послеоперационном периоде для предупреждения дПБС

Анализируемые факторы (использование терапии с применением антиоксиданта)	Влияние использованной терапии на вероятность дПБС		
	Показатели эффективности лечения, % ARR (уменьшение абсолютного риска дПБС в результате лечения)	RRR (уменьшение относительного риска дПБС в результате лечения)	p от значения в контрольной группе (χ^2 -тест)
Получение гипоксена в послеоперационном периоде	8,9%	70,1%	<0,05

Заключение

Изучение динамики изменения маркёров ПОЛ и АОС в течение первой послеоперационной недели на фоне терапии с использованием гипоксена показывает, что гипоксен проявляет себя как активный антиоксидантный препарат. Антиоксидантный эффект гипоксена, подтверждаемый при его применении ростом активности ОАО плазмы крови и снижением уровней ДК и МДА, не реализуется через активацию СОД и повышение уровня Тф. Из этого следует, что гипоксен, скорее всего, обладает свойством напрямую нейтрализовывать свободные радикалы.

По всей видимости, антиоксидантный эффект гипоксена обеспечивал способность этого препарата снижать риск дПБС. Превентивный эффект гипоксена в отношении риска дПБС реализуется через механизмы, связанные с модуляцией процесса липопероксидации.

Добавление гипоксена в состав традиционной реабилитационной терапии в послеоперационном периоде достоверно снижало количество больных с дПБС, т. е. уменьшалась доля больных, нуждавшихся в продолжительном (более 4 суток) применении препаратов НПВС. Очевидно, что это следует рассматривать как успех при проведении послеоперационной реабилитационной терапии, поскольку уменьшение % женщин, нуждающихся в длительном использовании препаратов НПВС, означает одновременное снижение риска осложнений, связанных с побочными эффектами этих препаратов.

Таким образом, добавление в состав традиционной терапии гипоксена обеспечивало очевидный превентивный эффект в отношении риска изучавшегося послеоперационного осложнения. Эти данные обосновывают целесообразность применения гипоксена для фармакологической профилактики дПБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин И. А., Шашков Б. В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. С-Пб.: Logos, 1995; 303.
2. Шанин Ю. Н., Шанин В. Ю., Зиновьев Е. В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). С-Пб.: ЭЛБИ-СПб. 2003; 128.
3. Jain K. K. Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. Expert Opin Investing Drugs 2000; 9: 2717–2723.
4. Halliwell B. Antioxydant characterization. Methodology and mechanism. Biochem Pharmacol 1995; 49: 10: 1341–1348.
5. Novikov V. E., Klimkina E. I. Effects of hypoxen on morphological and functional state of the liver under exogenous intoxication conditions. Eksp Klin Farmakol 2009 Sep-Oct; 72: 5: 43–45.
6. Korotkikh N. G., Toboev G. V. The experimental basing of the efficiency of the use of «Hypoxen» during the treatment of acute suppurative and inflammatory processes of soft tissues. Patol Fiziol Eksp Ter 2010 Jan-Mar; 1: 18–20.
7. Александрова А. Е., Царпкина Л. Д. Экспериментальное обоснование применения антигипоксантов при туберкулезе лёгких. В сб.: Гипоксия и окислительные процессы. 1999; 5–13.
8. Анисимов В. Н. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы). Успехи геронтологии. 2000; 4: 55–74.
9. Бейлин В. С. Применение мексидола при эндоскопических операциях в гинекологии. Дисс. канд. мед. наук. Смоленск, 2001; 133.
10. Bulger E. M., Maier R. V. Antioxidants in critical illness. Arch Surg 2001; 136: 10: 1201–1207.
11. Niki E. Free radicals in the 1990's: from *in vitro* to *in vivo*. Free Radic Res 2000; 33: 6: 693–704.
12. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН. 1998; 7: 43–51.
13. Murzaeva S. V., Abramova M. B., Popova I. I., Gritsenko E. N., Mironova G. D., Lezhnev E. I. Effect of hypoxenium on bioenergetic processes in mitochondria and the activity of ATP-sensitive potassium channel. Biofizika 2010 SepOct; 55: 5: 814–821.

Тактика ведения пациентов с негонококковым уретритом: результаты многоцентрового описательного исследования

И. В. АНДРЕЕВА¹, С. Н. КОЗЛОВ², С. В. КОРОЛЕВ², А. Н. БЕЛИКОВ⁴, А. В. ГРИНЕВ⁵, В. В. ЕВСТАФЬЕВ⁶, Н. Н. КИРПИЧЕВА⁷, М. В. СЕРДЮЦКАЯ⁸, О. У. СТЕЦЮК¹, А. А. ФОКИН³, А. А. ХРЯНИН^{9,10}

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Смоленск

² Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Смоленск

³ ООО «Фонд развития эффективной медицины», Многопрофильный медицинский центр «Уромед», Тула

⁴ ГУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер», Калуга

⁵ Кафедра урологии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Смоленск

⁶ ОГУЗ «Смоленский областной кожно-венерологический диспансер», Смоленск

⁷ ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Псковской области», Псков

⁸ Медицинский центр «Green Hall», Смоленск

⁹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Новосибирск

¹⁰ РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

Diagnostic and Treatment Patterns in Management of Male Patients with Nongonococcal Urethritis: Results of Russian Multicentral Cross-Sectional Study

I. V. ANDREEVA, S. N. KOZLOV, S. V. KOROLEV, A. N. BELIKOV, A. V. GRINEV, V. V. EVSTAFIEV, N. N. KIRPICHEVA, M. V. SERDYUTSKAYA, O. U. STETSUYUK, A. A. FOKIN, A. A. KHRANIN

Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, *Smolensk*

Department of Clinical Pharmacology, Smolensk State Medical Academy, *Smolensk*

Effective Medicine Development Foundation, Medical Centre Uromed, *Tula*

Kaluga Regional Dermatovenerologic Dispensary, *Kaluga*

Department of Urology, Smolensk State Medical Academy, *Smolensk*

Smolensk Regional Dermatovenerologic Dispensary, *Smolensk*

Pskov Regional Dermatovenerologic Dispensary, *Pskov*

Medical Centre Green Hall, *Smolensk*

Novosibirsk State Medical University, *Novosibirsk*

Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenerologists, *Novosibirsk*

Изучены подходы к диагностике и антимикробной терапии негонококкового уретрита (НГУ) у мужчин, сложившиеся в городах РФ. В 2009 году в 5 центрах 4 городов центрального региона России (Калуга, Псков, Смоленск — 2 центра и Тула) было проведено одномоментное ретроспективное исследование. Сбор и анализ информации по диагностической и лечебной тактике в отношении НГУ у мужчин в возрасте ≥ 16 лет осуществлялся с использованием специально разработанных индивидуальных регистрационных карт. За исследуемый период было проанализировано 556 случаев острого уретрита у мужчин, из них диагноз НГУ был правомочен в 401 случае. Средний возраст пациентов составил 29,8 лет (16–68 лет). В 95% случаев были использованы следующие диагностические методы: мазок из уретры (314/82,4%), ПЦР для выявления *C.trachomatis* (113/29,7%), ИФА (155/40,7%); *T.vaginalis*: ПЦР (106/27,8%); *U.urealyticum* и *M.hominis* соответственно: культуральное исследование (140/36,7% и 126/33,1%), ПЦР (110/28,9% и 108/28,3%); *M.genitalium*: ПЦР (110/28,9%). В 60,3% случаев в качестве терапии использовались только антимикробные препараты (АМП) и в 37,8% случаев — комбинация АМП + не-АМП. Наиболее часто используемыми АМП были азитромицин (27,5%), флуконазол (16,4%), доксициклин (13,6%) метронидазол (11,2%), офлоксацин (7,3%), цефтриаксон (4,4%) джозамицин (4,2%). Согласно полученным результатам использование стандартных методов диагностики уретритов, вызванных атипичными патогенами, было достаточно редким (*C.trachomatis* 29,7%, *U.urealyticum* 36,7%, *M.hominis* 28,9%, *M.genitalium* 28,3%). Сомнительные по диагностической ценности тесты для проведения культуральной диагностики использовались для определения *U.urealyticum* и *M.hominis* в 36,7 и 33,1% случаев соответственно. Антимикробная терапия в ряде случаев не соответствовала требованиям современных практических руководств по терапии ИППП и НГУ у мужчин.

Ключевые слова: острый уретрит, мужчины, негонококковый уретрит, НГУ, диагностика, лечение, антимикробные препараты.

The aim of the study was to estimate the diagnostic and treatment patterns in the management of acute nongonococcal urethritis (NGU) in males in some cities of Russia. Retrospective cross-sectional study was conducted in 2009 in 5 centers of 4 cities in the

Central Part of Russia (Kaluga, Pskov, Smolensk — 2 centres and Tula). The data on the diagnostic and treatment approaches to the management of NGU in male subjects ≥ 16 years old were collected and analyzed with the use of specially designed case report forms. 556 cases of acute urethritis

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции:

were analyzed during the study. The diagnosis of NGU was confirmed in 401 cases. The average age of the patients was 29.8 years (16–68 years). The following diagnostic methods were used in 95% of the cases: urethral smear microscopy (314/82.4%), *C. trachomatis* — PCR (113/29.7%), ELISA (155/40.7%); *T. vaginalis* — PCR (106/27.8%); *U. urealyticum* and *M. hominis*, respectively — bacteriology (140/36.7% and 126/33.1%), PCR (110/28.9% and 108/28.3%); *M. genitalium* — PCR (110/28.9%). The treatment patterns included antimicrobials AMs alone in 60.3, and AMs + non-AMs in 37.8% of the cases. The most frequently prescribed AMs were azithromycin (27.5%), fluconazole (16.4%), doxycycline (13.6%), metronidazole (11.2%), ofloxacin (7.3%), ceftriaxone (4.4%), josamycin (4.2). According to the results use of the standard methods for NGU diagnosis was rather rare. The use of PCR for atypical pathogens was the following: *C. trachomatis* 29.7%, *U. urealyticum* 36.7%, *M. hominis* 28.9%, *M. genitalium* 28.3%. Doubtful culture methods were used for detection of *U. urealyticum* and *M. hominis* (36.7% and 33.1%). The AMs treatment in some cases was not in compliance with the up-to-date practical guidelines for STD and NGU.

Key words: acute urethritis, males, nongonococcal urethritis, nongonococcal urethritis, diagnostic patterns, treatment, antimicrobials.

Негонококковый уретрит (НГУ) — широко распространённое заболевание. В мире ежегодно регистрируют 89 млн новых случаев НГУ [1]. Заболеваемость НГУ значительно превышает заболеваемость гонококковым уретритом, что обусловлено не только действительным ростом числа уретритов, вызываемых различными микроорганизмами, за исключением *Neisseria gonorrhoeae*, но и повышением качества лабораторных методов идентификации возбудителей НГУ [2, 3].

По данным официальной статистики, в России заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией (ХИ) в 2007 г. составила 91,1 на 100 тыс. населения, и при этом выявляется около 350 тыс. случаев НГУ ежегодно, однако показатели заболеваемости как ХИ, так и НГУ явно занижены ввиду полной регистрации этих инфекций во многих коммерческих клиниках, с одной стороны, и высокой распространённости самолечения, с другой [3–5].

В РФ в 2005 г. утверждены Стандарты медицинской помощи больным гонококковой и трихомонадной инфекцией (Приказы Минздравсоцразвития № 173 и 176 от 28 февраля 2005 г.), кроме того, действует Приказы Минздрава РФ № 415 от 20.08.2003 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Гонококковая инфекция» и от 14.01.2005 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Урогенитальный трихомониаз». В то же время в связи с отсутствием до недавнего времени единых стандартов терапии пациентов с НГУ тактика ведения такого рода больных в рутинной клинической практике в значительной степени варьирует.

Цель настоящего исследования — изучить подходы к диагностике и антимикробной терапии НГУ у мужчин, сложившиеся в городах центрального региона РФ, и оценить их соответствие современным рекомендациям.

Материал и методы

В 2009 г. в 4 городах Центрального региона РФ (Калуга, Псков, Смоленск и Тула) было проведено ретроспективное одномоментное описательное исследование, посвящённое анализу диагностики и фармакотерапии острого уретрита (ОУ) у мужчин. Объектом исследования являлись амбулаторные карты пациентов мужского пола в возрасте ≥16 лет, проходивших обследование и получавших амбулаторное лечение по поводу ОУ.

Амбулаторные карты, соответствующие критериям включения, отбирались в хронологической последовательности с учётом даты обращения за медицинской помощью, начиная с 10.01.2009 г. по 31.10.2009 г. На каждый случай ОУ заполнялись специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК), в которых указывались инициалы пациента, демографические данные, диагноз, использованные методы диагностики, назначенные лекарственные средства (ЛС) (торговые названия препаратов, режимы применения, путь введения, длительность лечения) и исход лечения.

Все сведения, внесённые в ИРК, вводились в электронную базу данных и обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. ЛС кодировались в соответствии с АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) классификацией. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный) для всей группы в целом и по каждому центру отдельно. По этическим соображениям при анализе данных по отдельным центрам были использованы кодовые номера, а не название клиник.

Результаты исследования

Всего было проанализировано 556 амбулаторных карт пациентов с ОУ, из них гонококковая и смешанная этиология уретрита была диагностирована у 155 пациентов. Диагноз НГУ был правомочен в 401 случае обращения по поводу ОУ, из них в 254 (63,3%) случаях пациенты обращались в государственные ЛПУ и в 147 (36,7%) — в негосударственные ЛПУ (табл. 1). Средний возраст пациентов с НГУ составил 29,8 лет, наименьший был зарегистрирован в Центре 1 (16 лет), наибольший — в Центре 2 (68 лет).

Дополнительные методы диагностики уретрита использовались в 381 (95,0%) случае. Частота использования различных диагностических методик в значительной степени варьировала в зависимости от центра. Для установления диагноза ОУ микроскопия мазка из уретры использовалась, в среднем, у 82,4% пациентов (58% — в Центре 4, 95,9% — в Центре 3 и 96,9% — в Центре 5). ПЦР-диагностика использовалась с различной частотой: так, для обнаружения «атипичных» патогенов (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) в Центрах 1, 2 и 4 — в единичных случаях, в Центре 3 — в 63 и в 100% всех обращений в Центре 5. В среднем,

Таблица 1. Распределение амбулаторных карт пациентов с НГУ по исследовательским центрам

Государственные учреждения, n/%			Негосударственные учреждения, n/%	
Смоленск (Центр 1)	Псков (Центр 2)	Калуга (Центр 3)	Смоленск (Центр 4)	Тула (Центр 5)
46/11,5%	135/33,6%	73/18,2%	83/20,7%	64/16,0%

Примечание. * — от общего количества карт во всех городах.

Таблица 2. Частота использования основных групп АМП в зависимости от этиологии ОУ (в % от общего количества назначений групп АМП при данном виде уретрита)

Группы АМП	Уретрит, вызванный атипичными патогенами	Трихомонадный уретрит ± атипичные патогены	Уретрит неуточнённой этиологии
Макролиды ¹	39,5	14,9	26,5
Противогрибковые препараты ²	20,5	2,1	6,8
Фторхинолоны ³	13,8	4,3	11,5
Тетрациклины ⁴	11,8	21,3	18,0
Нитроимидазолы ⁵	8,8	46,8	22,2
ЦС III поколения ⁶	2,0	2,1	10,3

Примечание. Наиболее часто используемые АМП: ¹ — в 79,8% случаев — азитромицин, 12,3% — джозамицин, 7,9% — кларитромицин; ² — в 96,8% случаев — флуконазол; ³ — в 63,1% случаев — офлоксацин, 13,1% — ципрофлоксацин, 9,5% — ломефлоксацин, 7,1% — левофлоксацин; ⁴ — в 100% случаев — доксициклин; ⁵ — в 59,7% случаев — метронидазол, 20,2% — секнидазол, 14,5% — ниморазол; ⁶ — 97,0% случаев — цефтриаксон.

ПЦР-диагностика для выявления внутриклеточных возбудителей использовалась у менее 30% пациентов, обратившихся в клиники по поводу ОУ. Иммуноферментный анализ (ИФА) чаще всего использовался для диагностики урогенитальной инфекции, вызванной *C.trachomatis* (40,7%), причем данный метод диагностики вообще не применялся в Центре 5, только в 5 случаях — в Центре 3 и при 13 обращениях — в Центре 1, а чаще всего для диагностики хламидийной этиологии заболевания ИФА использовался в Центре 2 — в 92 (71,3%) случаях и Центре 4 — в 46 (66,7%) случаях. Прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) в 3 центрах не использовалась вообще, в Центре 3 в 9 случаях применялась для обнаружения *C.trachomatis*, а в Центре 4 — в 3 случаях диагностики микоплазм и уреаплазм. В ряде центров (2, 3, 4) для диагностики атипичных патогенов (урогенитальных микоплазм и уреаплазм) использовались культуральные тесты с частотой от 17,8% (диагностика *M.hominis* — Центр 3) до 80,6% (обнаружение *U.urealyticum* в Центре 2).

Следует отметить, что формулировка диагнозов НГУ, установленных пациентам в исследовательских центрах, значительно различалась: острый трихомонадный уретрит, бактериальный уретрит, хламидийный уретрит, уретроцистит, урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, уретеропроstatит, гарднереллёз, уретрит неясной этиологии, неспецифический уретрит и т. д. В связи с этим при обработке ИРК была проведена унификация диагнозов НГУ и распределение их на 2 группы: (1) негонококковый уретрит (уретрит, вызванный хламидиями, трихомонадами, микоплазмами и уреаплазмами) и (2) уретрит неуточнённой этиологии (т. е. если возбудитель при использовании рутинных методов диагностики не

был идентифицирован). В Центрах 2, 3 и 5 наиболее частым диагнозом был НГУ (в 75,6, 71,2 и 92,2% случаев); в Центрах 1 и 4 диагнозы НГУ и уретрит неуточнённой этиологии устанавливались примерно с одинаковой частотой (Центр 1 — 54,3 и 45,7%, Центр 4 — 44,6 и 55,4% соответственно).

В подавляющем большинстве случаев (98,3%, n=394) пациентам по поводу ОУ было назначено лечение. В Центре 2 в 7 (1,7%) случаях лечение назначено не было в связи с тем, что пациенты не явились для получения результатов обследований и назначения терапии, и в одном случае был зарегистрирован факт самолечения.

В структуре назначений ЛС преобладали антимикробные препараты (АМП — в 98,5% всех назначений, причем в 60,3% случаев назначались только АМП, в 37,8% — комбинация АМП и неантимикробных препаратов (не-АМП), в одном случае (Центр 4) — только не-АМП (0,2%). В Центре 1 и в Центре 5 в 100% случаев назначались только АМП, в то время как в Центрах 2 и 4 — в 60,7 и 45,8% случаев соответственно назначались только АМП, а Центре 3 преобладало назначение комбинации АМП + не-АМП (79,5%).

Учитывая упомянутое выше разнообразие диагнозов ОУ, которые устанавливались в центрах, для более детального описания тактики выбора АМП диагноз «негонококковый уретрит» был разделен на «уретрит, вызванный атипичными патогенами» и «трихомонадный уретрит ± уретрит, вызванный атипичными патогенами». Распределение групп АМП по частоте назначений при различных типах ОУ представлено в табл. 2.

Если рассмотреть ситуацию с назначениями АМП при всех случаях ОУ, то следует отметить, что из АМП наиболее часто использовались азитромицин (27,5%), флуконазол (16,4%), докси-

Таблица 3. Используемые режимы дозирования азитромицина, абс. (%)

Доза, длительность лечения	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Центр 5	Всего
1 г однократно	5 (71,4%)	—	—	7 (77,8%)	12 (50,0%)	24 (13,6%)
1 г 1 раз в день 3 дня	—	—	—	2 (22,2%)	—	2 (1,1%)
0,5 г однократно	—	—	—	—	1 (4,2%)	1 (0,6%)
0,5 г 1 раз в день 3 дня	—	—	1 (2,3%)	—	—	1 (0,6%)
0,5 г 1 раз в день 6 дней	—	84 (90,3%)	—	—	—	84 (47,7%)
0,5 г 2 раза в день 2 дня	2 (28,6%)	—	—	—	—	2 (1,1%)
0,5 г 2 раза в день 6 дней	—	9 (9,7%)	—	—	—	9 (5,1%)
0,25 г 1 раз в день 3 дня	—	—	39 (90,7%)	—	—	39 (22,2%)
0,5 г 1 раз в день 1 день, затем 0,25 г	—	—	—	—	—	—
1 раз в день в течение 4 дней	—	—	3 (7,0%)	—	1 (4,2%)	4 (2,3%)
2,0 г однократно	—	—	—	—	10 (41,6%)	10 (5,7%)

циклин (13,6%) метронидазол (11,2%), офлоксацин (7,3%), цефтриаксон (4,4%) и джозамицин (4,2%), при этом азитромицин лидировал по частоте назначений в 3 центрах — Центре 2 (31,4%), Центре 3 (34,7%) и Центре 5 (35,3%), а доксициклин лидировал только в Центре 1 (51,6%). Всего для терапии 394 случаев НГУ назначения АМП проводилось в 730 случаях.

Следует остановиться на режимах дозирования азитромицина, поскольку именно для этого АМП отмечалась значительная вариабельность в дозировании (табл. 3). Так, в каждом центре наиболее часто использовалась лишь один определенный режим дозирования азитромицина: в Центрах 1, 4 и 5 — 1 г однократно (71,4, 77,8 и 50% соответственно), в Центре 2 — 0,5 г 1 раз в день в течение 6 дней (90,3%), в Центре 3 — 0,25 г 1 раз в день в течение 3 дней (90,7%). Кроме этого, в Центре 5 в 41,6% случаев назначался азитромицин с замедленным высвобождением в дозе 2 г однократно, а также в единичных случаях использовались самые различные режимы дозирования и сроки назначения (см. табл. 3). В среднем наиболее часто азитромицин назначался в дозе 0,5 г 1 раз в день в течение 6 дней (47,7%, преимущественно за счёт Центра 2), 0,25 г 1 раз в день в течение 3 дней (22,2%, преимущественно за счёт Центра 3) и 1 г однократно (13,6%).

В 42,3% случаев для лечения НГУ использовалась монотерапия, в 36,4% — комбинация двух АМП. В Центрах 1, 4 и 5 наиболее часто использовалась монотерапия (68,1, 41,6 и 48,4% соответственно), в Центрах 2 и 3 — комбинация двух АМП (53,3 и 53,4%). В Центре 5 в 26,6% случаев назначалась комбинация 4 и более АМП.

Как упоминалось выше, для лечения НГУ чаще всего (в 27,5% случаев) использовался азитромицин, причем из 201 назначения азитромицина в 96 (47,8%) случаях он использовался в комбинации с другими АМП. Наиболее частыми сочетаниями были азитромицин + офлоксацин + флуконазол (24,2%) и азитромицин + флуконазол (18,3%), причем они были стандартными в Центре 2. В ряде случаев азитромицин комбинировался с метронидазолом (7,8%), встречались и ком-

бинации макролидов с доксициклином, назначение одновременно 3—4 препаратов (например, азитромицин + секнидазол + флуконазол + доксициклин), макролидов и фторхинолонов и т. д. — всего во всех центрах использовалось более 40 вариантов комбинаций АМП.

При анализе путей введения лекарственных средств во всех центрах преобладало назначение АМП внутрь (в среднем в 94,7% случаев). В Центрах 3 и 4 частота в/м пути введения составила 11,6 и 17,9% соответственно. В 1 случае в Центре 4 метронидазол назначался в/в.

Длительность назначения АМП при ОУ варьировала от 1 (т. е. однократного применения АМП) до 16 дней. Средняя длительность лечения во всех центрах составила $6,4 \pm 3,0$ дня.

Из не-АМП наиболее часто использовались сухой экстракт плодов пятнистой расторопши (карсил) — в 29,3% случаев, оксодигидроакридинилацетат натрия (неовир) — в 13,3%, антигистаминный препарат I поколения хифенадин (фенкарот) — в 8,8%, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2 (виферон) — 5,5%, аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (имунофан) — в 5% случаев и другие т. н. иммуностимулирующие и иммунокорректирующие препараты и витамины. Всего в качестве дополнений к антимикробной терапии пациентам с НГУ не-АМП был назначен в 181 случае.

Следует отметить, что в Центрах 1 и 5 не-АМП не использовались вообще, а чаще всего препараты данной группы назначались в Центре 3 (38,7% от всех назначений не-АМП), в Центре 2 (30,9%). При этом карсил назначался только в Центре 2 (94,6% от назначений всех не-АМП в этом центре), а фенкарот и неовир использовались только в Центре 3 (22,7 и 27,1% соответственно). В Центре 4 чаще всего использовались имунофан (16,4%), витапрост (12,7%), вобэнзим (10,9%), генферон (5,5%) и полиоксидоний (5,5%).

Что касается подходов к оценке эффективности терапии, то из наиболее часто использовавшихся во всех центрах методов следует отметить клиническую оценку (213 случаев, 53,1%; от 2,4% в Центре 4 до 91,8% — в Центре 3) и микроскопиче-

ское исследование (133, 33,2%). Микроскопическое исследование реже всего использовалось для оценки эффективности лечения в Центре 1 (4,3%), Центре 4 (4,8%) и Центре 2 (10,8%), в остальных двух центрах у подавляющего большинства пациентов микроскопия проводилась в 81,2% случаев (Центр 5) и в 83,6% случаев (Центр 3). В среднем частота проведения микроскопического исследования для оценки эффективности лечения составила 33,2%. Бактериологическое исследование и ПЦР диагностика использовались нечасто (78 и 56 случаев, 19,5 и 14,0% соответственно). В Центрах 2 и 4 ПЦР-диагностика для оценки излеченности вообще не использовалась, в Центре 1 назначалась только в одном случае, в Центре 3 применялась у 21,9% пациентов, а в Центре 5 ПЦР-диагностика наиболее часто использовалась и для установления диагноза (в 100% случаев), и для контроля излеченности (76,6%). Более чем в трети случаев (156, 38,9%) оценка эффективности не проводилась, причем наиболее часто — в Центре 4 (85,5%) и Центре 2 (43,7%), что вероятно связано с неявкой пациентов на контрольные визиты.

При оценке исходов терапии ОУ оказалось, что в 50,4% случаев наступило выздоровление, причем в трёх Центрах — 1, 3 и 5 оно зафиксировано у 73,9, 78,2 и 82,7% пациентов соответственно. Улучшение отмечалось чаще всего у пациентов в Центре 3 (12,3%), в остальных центрах улучшение и состояние без динамики либо вообще не регистрировалось (Центр 1), либо отмечалось лишь у 1—2 пациентов. В Центре 2 исход был неизвестен более чем у половины пациентов (57%), а в Центре 4 — у 88% (в среднем по всем центрам — 43,9%).

Обсуждение результатов

Подходы к диагностике. Согласно Рекомендациям по лечению ИППП, разработанным Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (2010 г.), а также Европейскому руководству по ведению пациентов с негонokokковым уретритом (2009 г.), все пациенты с клиникой уретрита должны обследоваться для выявления гонококковой и хламидийной этиологии заболевания [6, 7]. Для установления диагноза ОУ необходимо наличие одного из следующих признаков: (1) гнойные или слизисто-гнойные выделения из уретры, (2) ≥ 5 ПМЯЛ в поле зрения при большом ($\times 1000$) увеличении в мазке из уретры, окрашенном по Граму [8]; (3) положительный лейкоцитарный эстеразный тест с использованием первой порции мочи или микроскопическое исследование первой порции мочи [6]. Согласно российским рекомендациям микроскопическое исследование мазка из уретры является обязательной диагностической процедурой при ОУ.

Для идентификации *C.trachomatis* рекомендуется использование методов амплификации нук-

леиновых кислот (ПЦР-диагностика) [6, 7, 9—11]. В перечне возможных методик также имеется культуральное исследование, которое является «золотым стандартом» по специфичности, однако вследствие низкой чувствительности (40—60%), трудоёмкости, длительности технологического процесса культивирования хламидий использование его в рутинной практике имеет существенные ограничения [9].

Метод прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) отличается высокой степенью субъективной оценки результатов и низкой воспроизводимостью. Чувствительность и специфичность метода составляют 60—80%, причем чувствительность зависит от качества забора материала и квалификации персонала [10].

Иммуноферментный анализ (ИФА) или определение антихламидийных антител в сыворотке крови является наименее чувствительным и специфичным методом диагностики *C.trachomatis* по сравнению с вышеперечисленными исследованиями. Чувствительность метода составляет 20—85% в зависимости от тест-системы, и он не рекомендован современными руководствами (Рекомендациями CDC, Европейским руководством по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C.trachomatis*, Европейским руководством по ведению пациентов с негонokokковым уретритом, Руководством «Урогенитальные инфекции», изданным Европейской урологической ассоциацией, клиническими рекомендациями «Хламидийная инфекция», разработанными Российским обществом дерматовенерологов и в протоколе ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция» для использования в диагностике урогенитальной ХИ) [6—11].

В связи с этим в учреждениях практического здравоохранения следует отдавать предпочтение молекулярно-биологическим методам диагностики хламидийной инфекции [9, 10]. Поскольку во многих исследованиях было продемонстрировано превосходство метода ПЦР над всеми остальными методиками исследования при урогенитальной ХИ [12], в соответствии с Рекомендациями CDC и Европейским руководством по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C.trachomatis*, и клиническими рекомендациями «Хламидийная инфекция», разработанными Российским обществом дерматовенерологов, только эта методика может быть рекомендована для обнаружения *C.trachomatis* [6, 10, 11].

В центрах, принимавших участие в исследовании, были выявлены нижеследующие недочёты в подходах к этиологической диагностике ОУ.

1. Микроскопия мазка из уретры для диагностики уретрита проводилась, в целом, с частотой 82,4%, хотя данное исследование должно проводиться у 100% мужчин с клиникой ОУ.

2. Достаточно частое использование ИФА для диагностики хламидийной этиологии уретри-

та (от 40,7 до 71,3%). ИФА не является высоко-специфичным методом диагностики *C.trachomatis* и не рекомендован авторитетными зарубежными руководствами для использования в диагностике урогенитальной ХИ [6–11]. В Протоколах ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем», разделе «Урогенитальная хламидийная инфекция» указано, что серологические методы (определение антихламидийных антител в сыворотке крови) для диагностики локализованной ХИ не применяются [9].

3. Использование культурального метода для обнаружения *U.urealyticum*, *M.hominis* и *M.genitalium* (в среднем, в 36,7, 33,1 и 4,2% случаев соответственно). Чаше всего эту методику применяли в Центре 2 для диагностики *U.urealyticum* (80,6%) и *M.hominis* (71,2%), в Центре 4 — для диагностики *U.urealyticum* (29%), *M.hominis* (29%) и *M.genitalium* (21,7%), Центре 3 — *U.urealyticum* (21,9%) и *M.hominis* (17,8%). В данном случае речь идет не о классическом культуральном исследовании (т. е. «золотом стандарте» диагностики), которое, как было указано выше, является весьма трудоёмким, требует длительного технологического процесса и может проводиться лишь в единичных лабораториях на территории РФ. В настоящее время в РФ доступны несколько коммерческих тест-систем, выпускаемых в виде планшетов, предназначенных для культуральной диагностики микоплазм и уреаплазм, а также для определения их чувствительности к антибиотикам. Принцип метода основан на ингибировании антибиотиками метаболической активности урогенитальных микоплазм и уреаплазм в жидких питательных средах. Однако в настоящее время сравнение чувствительности и специфичности данной методики с методами амплификации нуклеиновых кислот и классическим культуральным исследованием не проводились, а рекомендации по использованию коммерческих тест-систем для

культурального обнаружения микоплазм и уреаплазм отсутствуют в современных руководствах по ведению пациентов с ОУ.

Формулировка диагноза. Следует отметить отсутствие унифицированного подхода к формулировке диагноза во всех центрах. Как отмечено выше, в центрах использовались самые разнообразные трактовки диагнозов. В Международной классификации болезней X пересмотра (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version, 2007) присутствуют различные формы хламидийной, трихомонадной и кандидозной инфекции, которые применительно к поражению мочеиспускательного канала у мужчин (или термину «уретрит») могут быть указаны следующим образом:

A56. 0 Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта

A59. 0 Урогенитальный трихомониаз

B37. 4 Кандидоз других урогенитальных локализаций

34. 1 Неспецифический уретрит

34. 2 Другие уретриты

Таким образом, более корректными формулировками диагнозов, установленных в центрах, могли бы быть «Хламидийный уретрит», «Трихомонадный уретрит», «Кандидозный уретрит», «Неспецифический уретрит».

Подходы к выбору антимикробной терапии. Для лечения НГУ менее чем в трети случаев (27,5% случаев) использовался азитромицин, третьим по частоте назначений был доксициклин (13,6%), хотя в современных рекомендациях по ведению пациентов с НГУ в основные режимы терапии включены именно эти два АМП (т. е. является обоснованным назначение азитромицина в дозе 1 г однократно внутрь или доксициклина по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней); альтернативные режимы предусматривают использование эритромицина, офлоксацина, левофлоксацина

Таблица 4. Современные международные рекомендации по выбору АМП для терапии НГУ

Европейское руководство по ведению пациентов с негонококковым уретритом (2009 г.) [7]	Рекомендации по лечению заболеваний, передаваемым половым путем, Центров по контролю и профилактике заболеваний США (2010 г.) [6]	Руководство Европейской урологической ассоциации «Урогенитальные инфекции» (2010 г.) [8]	Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C.trachomatis</i> (2010 г.) [11]
Основные режимы терапии • Азитромицин 1 г внутрь однократно или • Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней			
Альтернативные режимы терапии			
• Эритромицин 500 мг 2 раза в сутки 14 дней или • Офлоксацин 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки 7 дней	• Эритромицина основание 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней или • Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней	• Эритромицина основание 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней или • Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней	• Джозамицин 500–1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней • Курс лечения другим макролидом в соответствующих дозировках

Таблица 5. Современные российские рекомендации по выбору АМП для терапии НГУ

Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов. «Хламидийная инфекция. Лечение хламидийной инфекции нижнего отдела мочеполовой системы, аноректальной области, хламидийного фарингита, хламидийного конъюнктивита» (2010 г.) [10]	Протокол ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция» Лечение урогенитальной хламидийной инфекции у взрослых: уретрит, цервицит, проктит, конъюнктивит (2011 г.) [9]
Препараты выбора • Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или • Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или • Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней или • Спирамицин 3 млн ЕД 3 раза в сутки 10 дней Альтернативные препараты • Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней или • Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или • Эритромицин 250 мг 4 раза в сутки 14 дней или • Джозамицин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней	Препараты выбора • Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки 7 дней или • Азитромицин 1 г внутрь однократно Альтернативные препараты • Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или • Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней

на, джозамицина в соответствующих дозировках длительностью 7 дней (табл. 4).

Аналогичные препараты, режимы дозирования и длительность применения указаны в Российских рекомендациях по ведению пациентов с хламидийной инфекцией нижнего отдела мочеполовой системы (табл. 5).

Для терапии трихомонадного уретрита чаще всего (в 33,8% случаев) использовался метронидазол, как правило, в комбинации с другими АМП (чаще с азитромицином или доксициклином). Также зарегистрировано использование секнидазола, орнидазола и ниморазола. Следует отметить, что в современных зарубежных рекомендациях из противопротоzoйных препаратов для лечения урогенитального трихомониаза у мужчин рекомендуются метронидазол или тинидазол; согласно Приказу № 415 от 14. 01. 2005 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Урогенитальный трихомониаз», помимо метронидазола и тинидазола также может использоваться орнидазол, т. е. использовавшиеся ниморазол и секнидазол в современных рекомендациях отсутствуют.

Режимы дозирования азитромицина. Как отмечено выше, режим дозирования азитромицина отличался между центрами и во многих случаях не соответствовал режимам дозирования, указанным в российских и международных рекомендациях по терапии НГУ. Для лечения НГУ во всех стандартах рекомендуется назначение 1 г препарата однократно. В то же время этот режим применялся лишь у 13,6% пациентов. Примечательно, что в каждом центре наиболее часто использовался один определенный режим дозирования, и только в трёх центрах таковым являлся рекомендуемый однократный приём азитромицина в дозе 1 г. В российских рекомендациях по лечению урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M.genitalium*, *U.urealyticum* и *M.hominis*, указано, что азитромицин может назначаться в дозе 500 мг внутрь в 1-й день, далее по 250 мг в сутки в течение 4 дней [13], одна-

ко эта схема использовалась лишь в 4 (2,3%) случаях. В 47,7% случаев азитромицин назначался более 5 дней — такие сроки не указаны ни в одном из имеющихся руководств по терапии ОУ у мужчин, а длительность терапии 5 дней присутствует только в российских клинических рекомендациях «Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами» (*M.genitalium*, *U.urealyticum* и *M.hominis*) [14]. В Центре 5 в 41,6% случаев назначался азитромицин с замедленным высвобождением для приёма внутрь в дозе 2 г однократно. Уместно отметить, что официально одобренные показания к применению данной лекарственной формы включают пока только острый бактериальной риносинусит и внебольничную пневмонию, а для терапии НГУ она не предназначена [15].

Применение противогрибковых препаратов. При анализе терапии ОУ было выявлено, что пациентам достаточно часто назначались противогрибковые препараты (всего 123 случая назначений, в 16,4% от всех назначений АМП), среди которых лидировал флуконазол, при этом кандидозное поражение было установлено только в 6 случаях. Наиболее часто флуконазол использовался в Центре 2 (90 назначений при анализе 135 случаев терапии ОУ, т. е. данный препарат назначался 2/3 пациентов, обратившимся по поводу ОУ, в то время как кандиды при бактериологическом исследовании были обнаружены лишь в одном случае, а частота использования флуконазола в Центре 2 составила 30,1% от всех назначенных АМП). Режим дозирования флуконазола в Центре 2 также отличался от других центров — 50 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, начиная с 5-го дня антимикробной терапии. В Центре 5 достаточно часто (20 назначений из 64 проанализированных случаев терапии НГУ) назначался комбинированный препарат сафоцид (азитромицин + секнидазол + флуконазол), т. е. данная комбинация назначалась 31,3% пациентов, обратившихся в клинику, при этом кандидозное

поражение урогенитального тракта было диагностировано лишь у одного пациента.

Целью назначения флуконазола одновременно с основной антимикробной терапией по поводу ОУ явилась, видимо, профилактика грибковых осложнений, что является одной из самых распространённых ошибок при проведении антибактериальной терапии. Необходимо подчеркнуть, что при недлительном применении современных АМП у иммунокомпетентных пациентов риск грибковой суперинфекции минимален, одновременное назначение антимикотиков не оправдано и отсутствует в современных рекомендациях по антимикробной терапии острого уретрита негрибковой этиологии. Комбинация АМП с противогрибковым средством возможна только у больных, получающих цитостатическую или противоопухолевую терапию, или у ВИЧ-инфицированных пациентов [16—18], а такого рода пациентов при анализе карт в исследуемых центрах выявлено не было.

Сопутствующая терапия. Только в Центрах 1 и 5 для терапии ОУ применялись исключительно АМП. В 3 других центрах, помимо АМП, пациентам назначались и не-антимикробные средства. Так, в Центре 3 преобладало назначение комбинированной терапии АМП + не-АМП (79,5%), в Центрах 2 и 4 комбинированная терапия АМП + не-АМП имела место практически в половине случаев (у 39,3% и 53% пациентов соответственно). Из не-АМП назначались гепатопротекторы, антигистаминные препараты, иммуностимулирующие и иммуномодулирующие средства. Все применявшиеся в центрах не-АМП отсутствуют в современных российских и международных рекомендациях по терапии НГУ.

Отдельно следует остановиться на совместном применении с АМП антигистаминных ЛС. Так, антигистаминный препарат I поколения хифенадин (фенкарол) в Центре 3 использовался у каждого четвертого пациента с целью профилактики развития аллергических реакций. Однако сопутствующее назначение антигистаминных препаратов не предотвращает развитие аллергических реакций при использовании других ЛС, в частности антибиотиков, а при совместном назначении нескольких препаратов увеличивается риск неблагоприятного лекарственного взаимодействия, нежелательных лекарственных реакций и существенно возрастает стоимость лечения [19, 20].

Длительность антимикробной терапии. Что касается длительности антимикробной терапии, то однократное применение азитромицина внутрь для лечения неосложнённой хламидийной урогенитальной инфекции полностью согласуется с имеющимися международными и российскими рекомендациями. В то же время максимальная длительность терапии АМП в 4 центрах составляла более 14 дней (по 15 дней в Центрах 4 и 5, 16

дней — в Центрах 1 и 2). Средняя длительность терапии острого уретрита (без учёта препаратов, используемых однократно и коротким курсом) составила 6,4 дня. Однако имевшее место во всех центрах назначение АМП в течение более 7 дней по поводу острого уретрита самой различной этиологии не соответствует принятым на настоящий момент рекомендациям, в которых указано, что максимальная длительность применения антибиотиков не должна превышать 7 дней. Следует помнить о том, что длительное применение антибиотиков не улучшает исходы заболевания, характеризуется значительно меньшей комплаентностью, способствует возникновению нежелательных лекарственных реакций, включая развитие суперинфекции, увеличивает стоимость терапии и может быть причиной селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

Подходы к оценке эффективности и исходы терапии. В соответствии с Российским Протоколом ведения больных «Урогенитальный трихомониаз», микробиологическая диагностика при трихомонадной инфекции проводится через 2 и 14 дней после лечения (дальнейшие исследования — по показаниям).

Что касается неосложнённой ХИ, то, за исключением случаев персистенции симптомов заболевания, предполагаемой некомплаентности пациента в отношении назначенного лечения или возможного реинфицирования, рутинное проведение визита оценки излечения (т. е. повторное обследование спустя 3—4 недели после завершения терапии) пациентам с подтверждённой хламидийной инфекцией не рекомендуется [6]. В то же время, поскольку у мужчин с подтверждённой ХИ отмечается высокая частота реинфицирования в течение 6 месяцев после лечения [21, 22], повторное обследование всех мужчин, у которых была диагностирована хламидийная инфекция, рекомендуется через 3—6 месяцев после лечения, независимо от того, уверены ли пациенты в лечении их сексуальных партнёров [6].

Европейское руководство по ведению пациентов с НГУ (2009 г.) придерживается аналогичной тактики. Контроль эффективности терапии необходимо провести через 2—3 недели, чтобы оценить комплаентность пациента в отношении назначенного лечения, убедиться в разрешении симптомов уретрита, а также оценить риск повторного заражения пациента от его непролеченного полового партнера, особенно у больных с положительными результатами обследований на хламидии. Не рекомендуется проводить обследование для подтверждения излеченности у пациентов с НГУ, у которых симптомы уретрита полностью разрешились [7].

В Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C.trachomatis*,

отмечено, что проведение оценки излеченности не рекомендуется, поскольку до 4–6 недель после завершения лечения результаты метода амплификации нуклеиновых кислот могут оставаться положительными [11]. Но, в связи с тем, что перенесённая ХИ является фактором риска инфицирования ИППП в будущем, следует рассматривать как целесообразное контрольное обследование через 3 месяца [23].

В исследуемых центрах подходы к оценке эффективности терапии в значительной степени различались. В 38,9% случаев оценка эффективности не проводилась (чаще всего в Центре 2 — 43,7% и Центре 4 — 85,5%). Клиническую и микроскопическую оценку, которые наиболее часто использовались в Центрах 1, 3 и 5, следует рассматривать как относительно целесообразные методы контроля излеченности. ПЦР-диагностика применялась для контроля излеченности чаще всего в Центре 5 (76,6%) и проводилась спустя 1 месяц после окончания лечения, что соответствует современным рекомендациям.

В целом, назначенная пациентам терапия, несмотря на выявленные недостатки, была эффективной — выздоровление наступило в 50,4% случаев (т. е. практически у всех пациентов, ко-

торые были доступны для проведения оценки излеченности), при этом в 43,9% оценить эффективность назначенного лечения не представилось возможным. В этих случаях можно лишь рекомендовать проведение повторного обследования через 3–6 месяцев.

Заключение

Таким образом, проведённое ретроспективное описательное исследование выявило целый ряд проблем, касающихся как подходов к диагностике, так и к тактике лечения мужчин с острым НГУ, которые в различной степени различались между центрами, принимавшими участие в исследовании. Активное внедрение современных клинических рекомендаций, посвящённых диагностической и лечебной тактике ведения пациентов с НГУ, в рутинную клиническую практику, разработка обучающих программ для врачей, проведение мероприятий по оценке эффективности мер внедрения, включая фармакоэпидемиологические исследования, являются безотлагательными, наиболее действенными и насущными методами, способствующими повышению эффективности контроля над острым уретритом, являющимся распространённым социально-значимым заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Terris M. K., Sajadi K. P. Common Problems of the Urethra. Urethritis. Updated: Aug 10, 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/438091-overview>.
2. Clinical Manual of Urology / Hanno P. M., Malkowicz S. B., Wein A. J. (eds.), 3rd Edition. McGraw-Hill, N. Y. 2001.
3. Кисина В. И., Сидурский С. В., Фаттахетдинов Р. Ш. и др. Сравнительная эффективность лечения негонекоккового уретрита у мужчин с помощью генерического и оригинального азитромицина. Клиническая дерматология и венерология 2008; 5: 64–66.
4. Какорина Е. П., Авдеева Л. Н., Иванова М. А. и др. ЦНИИ ОИЗ. Заболеваемость хламидийной инфекцией в субъектах РФ (2006–2007 гг.). Available from: http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/dermatovenerologicheskaya_sluzhba/2008/zabolevaemost_hlamidiinoi_infekciei_v_subektah_rf_2007.pdf
5. Гомберг М. А., Соловьев А. М., Ковалык В. П. Негонекокковые уретриты у мужчин: этиология и обоснование этиотропной терапии. Лечащий врач 2006; 7: 26–31.
6. Workowski K. A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-12): 1–10.
7. Shahmanesh M., Moi H., Lassau F., Janier M. IUSTI/WHO. 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 2009; 20: 7: 458–464.
8. Urogenital infections. European Association of Urology / Naber K. G., Schaeffer A. J., Heyns C. et al., eds. 2010.
9. Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальная хламидийная инфекция». Под ред. В. И. Кисиной. М.: Ньюдиамед. 2011: 164–191.
10. Российское общество дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс. 2010; 428.
11. Lanjouw E., Ossewaarde J. M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. Int J STD AIDS 2010; 21: 11: 729–737.
12. Watson E. J., Templeton A., Russell I. et al. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. J Med Microbiol 2002; 51: 1021–1031.
13. Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальный трихомониаз» / Под ред. В. И. Кисиной. М.: Ньюдиамед. 2011; 206–244.
14. Кубанова А. А., Рахматуллина М. Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. Consilium Medicum 2009; 6: 32–36.
15. Инструкция к препарату Зетамакс ретард. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/zetamax-retard.htm.
16. Cornely O. A., Böhme A., Buchheidt D. et al. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors — guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003; 82: Suppl 2: S186–200.
17. Ship J. A., Vissink A., Challacombe S. J. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103: S6: e1–14.
18. Cruciani M., Mengoli C., Malena M. et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl 2006; 12: 5: 850–885.
19. Patterson R., Grammer L. C., Greenberger P. A. Allergic Diseases: Diagnosis and Management. Lippincott Williams & Wilkins; 5th edition, 1997; 634.
20. Babe K. S., Serafin W. E. Histamine bradykinin, and their antagonists. In: Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. B., Ruddon R. W., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 581–600.
21. Fung M., Scott K. C., Kent C. K. et al. Chlamydial and gonococcal reinfection among men: a systematic review of data to evaluate the need for retesting. Sex Transm Infect 2007; 83: 304–309.
22. Kissinger P. J., Reilly K., Taylor S. N. et al. Early repeat *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among heterosexual men. Sex Transm Dis 2009; 36: 498–500.
23. Workowski K. A., Berman S. M., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep. 2006; 55 (RR-11): 1–94.

Гепатотропная терапия в лечении поражений печени

Д. С. СУХАНОВ¹, С. В. ОКОВИТЫЙ², П. К. ЯБЛОНСКИЙ³, Т. И. ВИНОГРАДОВА³, М. В. ПАВЛОВА³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, кафедра фармакологии, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург

Hepatotropic Therapy in Treatment of Liver Injury

D. S. SUKHANOV, S. V. OKOVITYI, P. K. YABLONSKIY, T. I. VINOGRADOVA, M. V. PAVLOVA

I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg

Department of Pharmacology, St.Petersburg State Chemicopharmaceutical Academy, St.Petersburg

St.Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St.Petersburg

До настоящего времени не сформировано окончательное суждение о границах применения, эффективности и безопасности гепатотропных средств при лекарственных поражениях печени, в частности противотуберкулёзными препаратами (ПТП), что обусловлено крайне малым числом клинических исследований в этой области, отвечающих современным принципам доказательной медицины. В обзоре представлены сведения по гепатотоксическому действию ПТП, проанализированы и систематизированы данные по применению гепатотропных лекарственных средств при повреждениях печени ПТП, принципам и особенностям их клинического использования. Рассмотрен механизм действия и области применения нового оригинального гепатотропного препарата ремаксол. Представлены экспериментальные данные, демонстрирующие его способность уменьшать повреждение печени ПТП, путём снижения выраженности углеводной, белковой и жировой дистрофии, активирования процессов восстановления органа. Клиническими исследованиями продемонстрировано наиболее заметное действие ремаксола на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что, наряду с его антиастеническим и антидепрессивным действием, позволяет использовать препарат в качестве универсального гепатотропного средства при различных лекарственных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.

Ключевые слова: туберкулёз, противотуберкулёзные препараты, лекарственные поражения печени, гепатотропные средства, ремаксол.

At present, the conception of the use, efficacy and safety of hepatotropic agents in treatment of drug-induced liver injury, in particular due to antituberculosis drugs is not yet final, which is conditioned by extremely rare clinical trials on the subject adequate to the up-to-date principles of the conclusive medicine. The review presents data on the hepatotoxic effect of antituberculosis drugs, analysis and systematization of the data on the use of hepatotropic agents in liver injury induced by antituberculosis drugs, the principles and characteristics of their clinical use. The mechanism of action of remaxol, a new original hepatotropic agent and the indications of its use are discussed. The experimental findings on the remaxol ability to decrease the antituberculosis drug-induced liver injury through lowering the carbohydrate, albuminous and fatty degeneration and activating the organ reduction are presented. The clinical trials are evident of the most efficient action of remaxol on the signs of toxemia, as well as cytolysis and cholestasis, which along with its antiasthenic and antidepressant action allows to use remaxol as an universal hepatotropic agent in the treatment of diverse drug-induced liver injuries in both the therapeutic and prophylactic schemes.

Key words: tuberculosis, antituberculosis drugs, drug-induced liver injury, hepatotropic agents, remaxol.

Печень, являющаяся самой крупной железой организма человека, обладает колоссальной биологической активностью, играя ведущую роль, как минимум, в 11 важнейших биохимических процес-

сах и принимая значимое участие еще в 60—70. Учитывая это, становится очевидным, что лекарственные повреждения органа, который вовлекается во многие патологические процессы, вызывают серьёзные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты [1].

В формировании лекарственных поражений печени (ЛПП) ведущими являются прямое не-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47. СЗГМУ им. И. И. Мечникова

благоприятное действие препарата на клетки печени, токсическое действие метаболитов лекарственных средств (ЛС) и иммуноаллергические поражения органа (табл. 1) [2].

Точкой приложения ЛС на молекулярном уровне служат гепатоциты, холангиоциты, звездчатые клетки и синусоидальные клетки эндотелия. Митохондриальный аппарат гепатоцита — главная мишень гепатотоксичности, а митохондриальная дисфункция признана определяющей в реализации гепатотоксичности [3].

Существенное значение в развитии лекарственной гепатотоксичности играют белки печени, транспортирующие лекарственные препараты: полипептиды, транспортирующие органические анионы; белки, ассоциированные с поливалентной лекарственной устойчивостью; также помпа, обеспечивающая транспорт желчных солей. Существенную роль в сложных метаболических взаимодействиях играет ядерная рецептор-опосредованная регуляция метаболизма и транспорта лекарственных препаратов [4, 5].

ЛС и их токсические метаболиты вызывают гибель гепатоцитов посредством формирования как некроза, так и апоптоза, что показано на примере парацетамола, тетраклорметана и др., а соотношение между этими процессами определяется дозой и содержанием цитопротективных веществ. Непосредственной причиной некроза является окислительный стресс, пероксидация липидов, образование аддуктов ЛС с биологически важными макромолекулами. Это приводит к повреждению митохондрий и нарушению энергообразования, разрушению цитоскелета, не-

контролируемому внутриклеточному повышению концентрации ионов Ca^{2+} [4].

В инициации апоптоза, вероятно, решающее значение принадлежит рецепторнезависимому механизму, который запускается неспецифическими факторами — оксидом азота, активными формами и соединениями кислорода, то есть молекулами, способными повреждать клеточные структуры и без апоптоза [3]. Исчерпывающая информация о механизмах формирования лекарственных поражений печени содержится в обзорах Э. П. Яковенко [2], J. S Au [6], G. Tarantino [7].

Одной из частых причин развития лекарственных поражений печени является использование противотуберкулёзных препаратов (ПТП). Этому способствует проведение многокомпонентной и длительной противотуберкулёзной терапии, регламентированной Приказом МЗ РФ №109 от 21. 03. 2001 г., назначение в ряде случаев относительно больших доз препаратов, состояние организма пациента. Гепатотоксическое действие, в той или иной мере, присуще многим ПТП, а его проявления варьируют от незначительного цитолиза до тяжёлой печеночной недостаточности и цирроза печени (табл. 2).

Гепатотоксичность препарата зависит от имеющихся нарушений функции печени в результате её повреждения гепатотропными вирусами, ксенобиотиками (алкоголь, лекарственные препараты и рекреационные средства, промышленные и сельскохозяйственные яды), наличия соматической патологии (сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек), а также оперативных вмешательств.

Таблица 1. Основные патогенетические механизмы развития лекарственных поражений печени [2, с изм.]

Механизм повреждения	Результат повреждения
Избыточное образование высокоактивных форм и соединений кислорода, усиление ПОЛ, истощение эндогенных антиоксидантных систем	Некрозы гепатоцитов
Связывание метаболитов с белками гепатоцитов, образование фиксированных иммунных комплексов аутоантиген-аутоантитело	Иммунный цитолиз гепатоцитов
Индукция внутриклеточных ферментов: образование избыточного количества токсических метаболитов увеличение содержания канцерогенов	Некрозы гепатоцитов, стеатоз печени Некрозы гепатоцитов, опухоли печени (доброкачественные)
Конкуренция с билирубином за связь с глюкуроновой кислотой, альбумином	Желтухи с неконъюгированным билирубином
Конкуренция с билирубином за место на внутриклеточном транспортном белке	Желтухи с конъюгированным билирубином при отсутствии других признаков холестаза Жировой гепатоз, стеатогепатоз
Нарушение продукции транспортных белков, обеспечивающих выведение липидов из гепатоцита	—//—
Блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеинов	Фиброз
Индукция функции звездчатых клеток: прямое воздействие опосредованное воздействие через некрозы гепатоцитов	Цирроз печени Паренхиматозно-канальцевый холестаз
Конкуренция с субстратом за ферменты или блокада ферментов, участвующих в захвате, внутриклеточном транспорте и экскреции компонентов желчи	Дуктулярный холестаз
Повреждение эпителия желчных протоков	Пелиоз, веноокклюзионная болезнь
Расширение синусоидов, образование крупных полостей, субэндотелиальный отёк, окклюзия печеночных вен	

Таблица 2. Особенности гепатотоксического действия некоторых ПТП

Препарат	Особенности поражения печени	Ссылки
Рифампицин	Гепатотоксическое действие рифампицина связано с индукцией изоферментов цитохрома Р-450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19). При этом образуется большое количество соединений с прооксидантной активностью, что приводит как к истощению пула естественных антиоксидантов (восстановленный глутатион и др.), так и повреждению клеточных мембран и ферментов, нарушению работы ионных помп. Эти процессы сопровождаются нарушением секреции жёлчи, ингибированием работы АТФ-зависимых транспортных механизмов, снижением функции белков-транспортёров органических анионов и жёлчных кислот, Р-гликопротеина, нарушением гомеостаза Ca^{2+}. Морфологически обнаруживаются некрозы гепатоцитов, паренхиматозно-канальцевый холестаз, выраженное портальное воспаление. Возможно развитие склерозирующего холангита с быстрым формированием фиброза внутри- или внепечёночных жёлчных протоков вследствие токсического повреждения ветвей печёночной артерии, кровоснабжающей эти протоки. В первый месяц лечения наблюдается повышение концентрации трансаминаз (обычно нормализуются в течение 2-3 недель), ЩФ, билирубина (примерно у 3% пациентов, как вследствие повреждающего действия прооксидантных метаболитов, так и из-за конкуренции рифампицина и билирубина за пути экскреции). Факторы риска: 1) алкоголизм. 2) заболевания печени. 3) сочетание с другими гепатотоксичными препаратами, индукторами микросомальных ферментов, в том числе изониазидом/пиразинамидом. Именно в этом случае может наблюдаться фатальное развитие поражения печени (описано, например, через 2 месяца одновременного приёма рифампицина и пиразинамида). Частота развития гепатитов при монотерапии рифампицином примерно 0,3% (считается, что он более безопасен, чем изониазид и пиразинамид), при комбинации с другими гепатотоксичными препаратами (например, изониазидом, и особенно пиразинамидом) — 5–8%.	[4, 62–68]
Рифабутин	Является индуктором CYP3A4. Побочные явления со стороны печени включают повышение АлАТ (9%), АсАТ (7%), ЩФ (<1%) и гепатиты (<1% больных). Препарат считается менее гепатотоксичным по сравнению с рифампицином.	[69]
Изониазид	Гепатотоксическое действие изониазида обусловлено образованием в процессе метаболизма препарата под влиянием N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) N-ацетилизониазида, оказывающего повреждающее действие. Индивидуальная вариабельность метаболизма изониазида обусловлена принадлежностью пациента к группе медленных или быстрых ацетиляторов (в зависимости от активности NAT2 в печени). Морфологически обнаруживается балонная дистрофия гепатоцитов, диффузный некроз с моноцитарными и эозинофильными инфильтратами внутри портальных трактов, реже — признаки холестаза. Повышение концентрации трансаминаз в крови происходит у 10–20% пациентов. Эти изменения обратимы и обычно происходят в течение первых нескольких месяцев терапии, несмотря на продолжающееся лечение (его следует прекратить, если уровень трансаминаз более чем в 3–5 раз превысит верхнюю границу нормы). У некоторых пациентов повреждение печени может прогрессировать. Тяжёлые, в том числе фатальные, гепатиты развиваются обычно в первые 3 месяца лечения, но могут возникать и гораздо позже. Факторы риска: 1) Возраст. Частота развития поражения печени составляет среди получающих лечение: в возрасте <20 лет — <1%, в возрасте 20–34 года — 3%, в возрасте 35–49 лет — 12%, в возрасте 50–64 года — 23% и в возрасте >65 лет — 8%. 2) Ежедневное употребление алкоголя или применение внутривенных наркотиков. 3) Наличие заболевания печени. 4) Женский пол. 5) Комбинация нескольких гепатотоксичных препаратов, индукторов микросомальных ферментов. Так, риск развития гепатита повышается у больных, одновременно с изониазидом принимающих рифампицин (до 2,7% вследствие индукции рифампицином цитохромов Р-450), при комбинации изониазида с рифампицином и пиразинамидом — до 5–8%. Точных данных по развитию фатальных поражений печени нет, однако американские специалисты приводят данные о 8 погибших среди 174 случаев лекарственного гепатита в US Public Health Service Surveillance Study, которое включало 13 838 человек. Средняя цифра, по-видимому, не превышает 0,023%.	[4, 63, 65, 70–73]
Фтивазид	Побочные эффекты сходны с таковыми у изониазида, однако препарат лучше переносится.	
Пиразинамид	Гепатотоксичность может проявляться в любое время и является дозозависимой. Чаще отмечается у пациентов пожилого возраста и лиц с предшествующей печеночной патологией. Возможно повышение активности трансаминаз (10–20%) и развитие гепатита; тяжёлые реакции (в том числе фатальные) описаны при применении пиразинамида в сочетании с изониазидом и рифампицином. Морфологически описывают центролобулярные некрозы, в случае фатального исхода — мостовидные некрозы, лимфоцитарную инфильтрацию, фокальный холестаз, фиброз и признаки микронодулярного цирроза.	[66, 67, 74, 75]
Этамбутол	Примерно у 10% пациентов наблюдается транзиторное асимптоматическое повышение трансаминаз без сопутствующего увеличения уровня билирубина. Желтуха развивается редко. Чаще всего эти явления разрешаются самостоятельно без прекращения терапии.	[76, 77]

продолжение табл. 2.

Препарат	Особенности поражения печени	Ссылки
Этионамид	Возможно развитие и других проявлений гепатотоксичности, в том числе фатальных. Клиническими исследованиями установлено, что при использовании комбинированной терапии с этамбутолом наименее гепатотоксична его комбинация со стрептомицином и изониазидом, в то время как комбинация с пиразинамидом оказалась гепатотоксична примерно у 50% пациентов.	[78]
Протионамид	Возможны поражения печени от транзиторного повышения трансаминаз и билирубина до развития гепатита (с/без желтухи).	[66, 67, 79]
ПАСК	Во время лечения нередко отмечается подъём уровня трансаминаз, однако выраженные повреждения печени с признаками гепатита и желтухи развиваются редко. Чаще всего повреждение возникает при комбинированной терапии с изониазидом, рифампицином и пиразинамидом.	[80]
Ципрофлоксацин	Поражения печени включают желтуху и гепатиты. Установлено, что у пациентов с ПАСК-индуцированным гепатитом наблюдается лимфаденопатия (45%), лейкоцитоз (79%) и эозинофилия (55%). Раннее распознавание симптомов (особенно в первые 3 мес терапии) и быстрое прекращение приёма ПАСК приводит к восстановлению функции печени. Как правило, появление лихорадки, анорексии, тошноты и диареи предшествует развитию поражения печени (за 7—90 дней, в среднем за 33 дня). Несвоевременное распознавание повреждения печени может привести к фатальному исходу в 21% случаев. Наиболее часто выявляются отклонения в печеночных тестах: повышение АлАТ (1,9%), АсАТ (1,7%), ЩФ (0,8%), ЛДГ (0,4%), общего билирубина (0,3%). Более тяжёлые поражения печени включают желтуху (холестатическую), гепатиты, острую печеночную недостаточность.	[81]
Офлоксацин	Разнообразные нарушения от изолированного повышения трансаминаз и ЩФ ($\geq 1,0\%$ пациентов, получавших многократные дозы) до развития гепатитов, желтухи (холестатической или печеночно-клеточной) и острой печеночной недостаточности (описаны фатальные исходы).	[79]
Левифлоксацин	Изменение печеночных проб встречается менее чем в 1% случаев. Тем не менее описаны редкие тяжёлые случаи гепатотоксичности, включая острые гепатиты с летальным исходом (в основном среди пациентов ≥ 65 лет). Поражения печени, как правило, возникают в первые 6—14 дней после начала применения препарата и не связаны с реакциями гиперчувствительности.	[82, 83]
Моксифлоксацин	Редко ($< 2\%$ пациентов) возможно изменение функциональных печеночных проб. Описаны единичные случаи развития гепатита и печеночной недостаточности. Считается, что моксифлоксацин и левифлоксацин не увеличивают гепатотоксичность других ПТП.	[82, 84]
Гатифлоксацин	Гепатотоксическое действие препарата ($< 1\%$ пациентов) характеризуется повышением трансаминаз, ЩФ и билирубина. Сообщалось о развитии печеночно-клеточного некроза, желтухи и холестаза с повышением МНО и АЧТВ у пациентов после 5—10 дней приёма препарата.	[85]
Ломефлоксацин	Печеночные побочные эффекты ($< 1\%$) включают повышение АлАТ (0,4%), АсАТ (0,3%), билирубина (0,1%), ЩФ (0,1%) и ГГТП ($< 0,1\%$). Одновременно отмечается снижение общего белка или альбумина, увеличение протромбинового времени	[86]
Спарфлоксацин	Побочные эффекты со стороны печени включают повышение АлАТ (2%), АсАТ (2,3%), ЩФ и общего билирубина ($< 1\%$), ЛДГ и ГГТП. Редко возможно развитие некрозов в печени, гепатита и желтухи.	[87]
Клоfazимин	На аутопсии обнаружено массивное отложение кристаллов препарата во многих тканях, в том числе в печени. Точная причина этого явления неизвестна.	[88, 89]
Циклосерин	Повышение уровня трансаминаз, особенно у пациентов, перенёсших или имеющих заболевание печени. Повышение гепатотоксичности при применении с этионамидом.	[78]
Теризидон	Препарат представляет собой комбинацию двух молекул циклосерина.	[90, 65]
Тиоацетазон	Гепатотоксичность сопоставима.	[91, 92]
Амикацин, канамицин, стрептомицин, Капреомицин	Наиболее частое проявление гепатотоксичности — развитие желтухи. Частота развития гепатита у молодых, крепких пациентов — 0,3%, однако она увеличивается до 2,6% у больных, ежедневно потребляющих алкоголь, имеющих хроническое заболевание печени, пожилых или принимающих изониазид. Специфические поражения печени не описаны. Развитие тошноты и рвоты связывают с вестибулярной ототоксичностью. Однако частота развития стрептомицин-индуцированной нефротоксичности увеличивается при поражении печени другими ПТП. Специфические поражения печени не описаны.	[93]

Специфического лечения поражений печени ПТП, основанного на принципах доказательной медицины, к сожалению, не существует. Но тем не менее при первых клинических симптомах ЛПП пер-

востепенным является прекращение приёма всех препаратов, что во многом осложняет лекарственную терапию туберкулёзного процесса и способствует выработке резистентности у микобактерий. Одна-

Таблица 3. Влияние некоторых гепатотропных перпаратов на отдельные патологические синдромы при поражении печени

Препарат*	Синдром					
	цитолитический	мезенхимально-воспалительный	синтетическая недостаточность	холестатический	иммунопатологический	печеночно-клеточная недостаточность
Легалон, Силимар, Карсил, Силибор, Силимарин Седико	+ / ++	+	+	?	+	?
Гепабене	+	+	+	++	?	0
Биеносилим	+	+	+	?	?	?
Лив.52	+	+	++	0	?	0
Дипана	+	?	?	+	?	?
Масло семян тыквы	+	+	?	?	0	?
Ропрен	+	?	?	+	?	?
Гепатосан, Прогепар	+	0	+	0	?	?
Эссенциале Н, Резалют Про, Эссливер, Эслидин, Ливолин	++	+	+	0	0	+
Фосфоглив	++	++	+	0	++	+
Адеметионин	+	0	++	++	0	++
Ремаксол	+	+	++	++	+	++
УДХК	+	++	?	+++	++	+
Тиотриазолин	+	+	+	+	+	+

Примечание. * — приведены только препараты, имеющие показания к применению при поражении печени лекарственными препаратами/ксенобиотиками.

ко, если у пациента нет клинических симптомов болезни печени на фоне минимального, умеренного или преходящего лекарственно-индуцированного повышения маркёров печеночного повреждения и нет другой альтернативной схемы лечения, терапия может быть продолжена с тщательным контролем ферментов печени и клинических симптомов [4].

Возможным подходом к профилактике и лечению гепатотоксических реакций при применении ПТП является использование гепатотропных препаратов.

Классификация гепатотропных средств [8]

1. Препараты растительного происхождения.
 - 1.1. Препараты расторопши.
 - 1.2. Препараты других растений.
2. Препараты животного происхождения.
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.
4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием.
 - 4.1. Препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием.
 - 4.2. Препараты с преимущественным непрямым детоксицирующим действием.
 - 4.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсикантов.
 - 4.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов.
 - 4.2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов.
5. Препараты разных групп.

Предполагается, что действие этих препаратов направлено на повышение устойчивости печени к воздействию патогенных факторов, предотвращение её поражения и фиброзированию, восстановление гомеостаза в органе, нормализа-

цию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенеративных процессов (табл. 3).

Программа комплексной терапии с использованием этих препаратов включает три основных направления [1]:

1. профилактическая терапия, призванная обеспечить первичную защиту печени от повреждения;
2. патогенетическая терапия, имеющая целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза заболевания. Она может быть условно разделена на первичную и вторичную в зависимости от того, идет ли речь о самых начальных звеньях развития заболевания, или о его дальнейшем прогрессировании. Нужно отметить, что при всём разнообразии лекарственных повреждений печени сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию;
3. симптоматическая терапия.

Основной целью при лечении лекарственных поражений печени или их осложнений является устранение, по возможности, этиологических факторов и основных патогенетических механизмов заболевания. Конечной целью является восстановление морфологической и функциональной полноценности печени [9].

К сожалению, только небольшая часть гепатотропных средств действительно была изучена в клинических исследованиях при поражении печени именно ПТП. Однако многие гепатотропные препараты в качестве одного из показаний к применению предусматривают использование их при поражении печени ксенобиотиками, с учётом общности молекулярных механизмов патогене-

неза патологического процесса в органе. Это дает врачу формальное право использовать их, в том числе и при повреждении печени в ходе проведения противотуберкулезной терапии, хотя, безусловно, окончательное суждение об их эффективности и безопасности можно составить только при условии проведения полноценных клинических исследований.

1. Препараты растительного происхождения

1.1. Препараты расторопши

Монопрепараты: *Легалон, Карсил, Силимар, Силегон.*

Комбинированные препараты: *Гепабене, Сибектан, Биеносилим, Фосфонциале.*

Все препараты расторопши содержат в своём составе флавоноид силимарин, представляющий собой смесь 3 основных изомеров: силибинина, силикрестина и силидианина. Силибинин является основным компонентом не только по содержанию, но и по клиническому действию.

Противовоспалительное действие силибинина обусловлено блокадой $\text{TNF-}\alpha$ -зависимой активации ядерного фактора $\text{NF-}\kappa\text{B}$, модулирующего синтез многих провоспалительных медиаторов и каспаз. Кроме того, силибинин блокирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ и, следовательно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и уменьшает Ca^{2+} -зависимую активацию фосфолипаз, повреждающих мембраны [10, 11].

Антиоксидантный эффект силибинина обусловлен его фенольной структурой, что позволяет связывать высокоактивные формы и соединения кислорода и прерывать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), тем самым усиливая защиту печени при окислительном стрессе [9]. В эксперименте показана способность силимарина предупреждать токсическое повреждение печени комбинацией изониазида, рифампицина и пиразинамида за счёт сохранения пула восстановленного глутатиона и поддержания работы глутатионзависимых ферментов [12, 13].

Метаболическое действие силибинина состоит в стимуляции РНК-полимеразы I в клеточном ядре и активации транскрипции, повышении скорости синтеза РНК, а следовательно, и белка в клетках печени без влияния на изменённые клетки, что исключает возможность неконтролируемой пролиферации и возникновения опухоли [14].

Показаниями к применению силимарина являются заболевания печени с клиническими и биохимическими признаками активности. В нескольких небольших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ) при острых вирусных гепатитах А или В показана

способность силимарина быстрее купировать явления цитолиза (по уровню АлАТ и АсАТ), снижать уровень билирубина и сокращать длительность госпитализации по сравнению с использованием плацебо [15]. Особую осторожность следует соблюдать у больных с выраженным холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаз может несколько усиливаться [8].

Извлечения из расторопши входят в состав ряда комбинированных препаратов. Так, сибектан, в составе которого имеются экстракты из расторопши, пижмы, березы и зверобоя, оказывает гепатотропное, желчегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие. Близкими свойствами обладает гепабене, который состоит из экстрактов расторопши и дымянки аптечной (оказывающей спазмолитическое действие). Биеносилим, помимо силимарина, содержит биен — комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, получаемых из липидов мицелия гриба *Entomophthora virulenta*.

За рубежом создан силибинин-фосфолипидный комплекс с витамином Е (комплекс SPV). В небольшом исследовании было показано, что у больных с хроническим гепатитом С (ХГС) или стеатозом печени применение препарата редуцирует уровень трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Кроме того, снижаются уровни $\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, и IL-6 в сыворотке крови [16]. В РФ зарегистрирован препарат сходного состава — фосфонциале (силибинин+эссенциальные фосфолипиды).

1.2. Препараты других растений

Лив. 52, Экстракт листьев артишока (хофитол), Дипана, Масло семян тыквы (тыквеол), Ропрен.

Экстракт листьев артишока (хофитол) основное гепатопротекторное действие оказывает за счёт наличия в препарате фенолокислот (кофейной, хлорогеновой и др.), флавоноидов и сесквитерперлактона, обладающих заметной антиоксидантной активностью. Восстановление активности оксидоредуктаз также способствует поддержанию клеточного дыхания и снижению выраженности процессов ПОЛ. По гепатопротекторному эффекту он сопоставим с силибинином [10]. Описано желчегонное, гипополипидемическое, гипоазотемическое и диуретическое действие экстракта листьев артишока [17].

Лив. 52 содержит ряд лекарственных растений, используемых в народной медицине. Имеются данные о том, что он защищает паренхиму печени от токсических агентов (за счёт индукции цитохрома P-450 и ацетальдегиддегидрогеназы), оказывает некоторое антиоксидантное действие (вследствие увеличения уровня клеточных токоферолов), нормализует активность

Na^+/K^+ -АТФазы и уменьшает количество гепатотоксичного лизолейцина. Способность препарата увеличивать активность ферментов цитохрома Р-450 подтверждена у больных, получающих противотуберкулёзную терапию [18]. Анализ применения Лив. 52 у пациентов с различной патологией печени и желчевыводящих путей свидетельствует об эффективности препарата (по влиянию на суррогатные точки терапии) при моторной дискинезии желчевыводящих путей, острых и хронических гепатитах, включая циррозы печени (в этом случае длительность курса не менее 6 мес). Данных по влиянию препарата на выживаемость пациентов с различными поражениями органа пока не получено [19, 20]. Однако в одном из РКИ по применению Лив. 52 (в высоких дозах) у больных с алкогольным гепатитом была обнаружена тенденция к повышению кумулятивной выживаемости в группе больных, получавших препарат, по сравнению с группой, получавшей плацебо [19].

В качестве средства профилактики нетяжёлых гепатотоксических реакций при применении ПТП Лив. 52 был изучен у детей и подростков в двух небольших исследованиях. Использование препарата (5—20 капель 3 раза в сутки в течение 3 мес) позволило снизить продолжительность периода холестаза и цитолиза (на 2—4 недели), уменьшить выраженность диспепсических явлений [21].

Другим препаратом, содержащим ряд растительных компонентов, является дипана. Входящий в его состав комплекс биологически активных веществ оказывает гепатотропное, желчегонное, спазмолитическое действие. Предполагается, что препарат может использоваться при самой различной патологии печени, однако пока нет достаточных клинических данных, позволяющих судить об его эффективности и безопасности.

Гепатозащитное действие масла семян тыквы (тыквеол) определяется входящими в его состав полиненасыщенными и ненасыщенными жирными кислотами, эссенциальными фосфолипидами, токоферолами, каротиноидами, стеролами, фитостеринами, эфирными маслами, витаминами. Полноценных клинических исследований по этому препарату не проводилось.

Недавно на рынок выведен препарат ропрен, получаемый из хвои сосны и содержащий концентрат полипrenoлов. Предполагается, что в организме экзогенные полипrenoлы участвуют в синтезе долихолов (принимающих участие в образовании гликопротеинов), холестерина и коэнзима Q. Место препарата в клинической практике уточняется.

Гепатотропное действие препаратов этой группы при поражениях печени ПТП пока изучено недостаточно.

2. Препараты животного происхождения

Лаеннек, Гепатосан, Прогепар.

Препараты животного происхождения в настоящее время не находят широкого применения, что отражает общую тенденцию к сокращению использования подобных средств в медицине.

Лаеннек представляет собой гидролизат плаценты человека, репаративное действие которого, очевидно, связано с наличием в его составе аминокислот, низкомолекулярных метаболитов и, возможно, фрагментов ростовых факторов. Гепатосан — препарат, содержащий изолированные гепатоциты, полученные с помощью сублимационной сушки клеток печени животных, а в состав прогепара входит гидролизат говяжьей печени. Реальное значение в механизме действия этих препаратов, по-видимому, имеет использование клетками печени продуктов деградации экзогенно вводимых гепатоцитов для восстановления своей структурной целостности. При поражении печени ПТП препараты этой группы не изучались.

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

Монопрепараты: Эссенциале Н, Резалют Про.

Комбинированные препараты: Ливолин, Эсливер, Фосфонциале, Эслидин, Фосфоглив.

Субстанция эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно 1,2-дифосфатидилхолин (ФХ) с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот.

Гепатотропное действие эссенциальных фосфолипидов достигается путём непосредственного встраивания их молекул в поврежденные фосфолипидные мембранные структуры печёночных клеток. Ненасыщенные жирные кислоты способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Экзогенные ЭФЛ способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, поддерживает обменные процессы в клетках печени, способствует повышению её детоксикационного и экскреторного потенциала [22]. Кроме того, эффект ЭФЛ может основываться на ингибировании процессов ПОЛ. Однако, очевидно, что не стоит переоценивать антиоксидантный потенциал ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации.

В клинической практике препараты ЭФЛ используется по трём основным направлениям: при заболеваниях печени и её токсических поражениях

ях; при патологии внутренних органов, осложнённой повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени [23]. В то же время агрессивное парентеральное применение препаратов ЭФЛ при активных гепатитах требует некоторой осторожности, особенно у пациентов с резко выраженными явлениями холестаза.

В настоящее время на фармацевтическом рынке фосфолипидные монопрепараты представлены эссенциале Н и резалютом ПРО. Близкими к ним по составу являются комбинированные препараты эссливер и ливолин, содержащие, кроме субстанции ЭФЛ, лечебные дозы витаминов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, Е и РР), а также фосфонциале (ЭФЛ+флавоноиды расторопши) и эслидин (ЭФЛ+метионин+масло соевое).

Эссенциале Н способен ограничивать поражение печени, вызываемое изониазидом и другими токсикантами. При этом первоначально происходит снижение трансаминаз, позже — прямого билирубина [24, 2].

Эссливер изучался в нескольких небольших исследованиях у больных с различными формами туберкулёза органов дыхания. Лечебно-профилактическая схема применения препарата (3—6 капсул/сут в течение 2—6 мес) позволила провести весь курс лечения ПТП без перерывов из-за гепатотоксического действия препаратов [25, 26].

Обычно эффективность препаратов ЭФЛ оценивается как достаточно высокая, однако есть ряд сообщений об отсутствии убедительных данных в пользу их выраженной клинической активности при острых и хронических поражениях печени.

В качестве комбинированных фосфолипидных средств можно рассматривать препараты фосфоглив и фосфонциале. Фосфоглив сходен по составу с японским препаратом нео-минофаген С (SNMC) и состоит из ЭФЛ и глицирризиновой кислоты. Пероральная форма такой комбинации рассматривается, в первую очередь, как ЭФЛ-препарат (содержание глицирризината небольшое и он имеет низкую биодоступность), а парентеральная форма действует преимущественно за счёт глицирризината [27].

Глицирризиновая кислота обладает иммуностимулирующим действием, обуславливая стимуляцию фагоцитоза, повышение активности NK-клеток и индукцию IFN- γ , что может быть интересным в плане изучения препарата при туберкулёзном процессе. Кроме того, она обладает противовирусным действием, проявляет антиоксидантные свойства, влияет на ядерный фактор κ B (NF κ B) и фактор некроза опухоли (TNF- α) [28].

Наиболее обосновано использование парентеральных форм ЭФЛ/глицирризиновых препаратов при вирусных гепатитах с парентеральным

механизмом заражения в качестве дополнительного средства к стандартному противовирусному лечению либо в качестве основного препарата для пациентов, которым противовирусное лечение IFN- γ не показано [29]. Попытка применения нео-минофагена С при поражении печени ПТП (40 мл в/в ежедневно) успехом не увенчалась: скорость восстановления функции печени препарат не увеличивал [30].

4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием

4.1. Препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием

Орнитин-аспартат (гепта-мерц), Глутамат-аргинин (глутаргин).

Препараты с преимущественным детоксицирующим действием обладают способностью уменьшать явления токсемии, развивающейся при печёночно-клеточной недостаточности различного генеза за счёт непосредственного взаимодействия с эндогенными токсикантами (в первую очередь, с аммиаком). Применяются эти препараты для коррекции повреждений со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени, сопровождающегося гипераммониемией. Их гепатотропное действие значительно уступает гипоаммониемическому эффекту, а целесообразность применения при поражении печени ПТП не известна.

4.2. Препараты с преимущественным непрямым детоксицирующим действием

4.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсикантов

Лактулоза (Дюфалак), Лактитол (Экспортал).

При печёночной энцефалопатии лечебное действие препаратов реализуется за счёт подавления образования аммиака бактериями, угнетения разложения аминокислот и мочевины до NH₃, снижения уровня аммиака в подвздошной кишке. Пока не получено убедительных данных, свидетельствующих о способности лактулозы и лактитола снижать летальность при печёночной энцефалопатии, а при поражении печени ПТП они не изучались.

4.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов

Бетаина цитрат (гастрофлект), Адеметионин (гептрал), Ремаксол.

Препараты данной группы способны уменьшать явления токсемии при печёночно-клеточной недостаточности, образуя метаболиты, оказывающие детоксицирующее действие.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAM) имеет центральное значение в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот

глутатиона и таурина, конъюгация и детоксикация жёлчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором активности ряда ферментов. Препарат оказывает также антинейротоксическое и антидепрессивное действие, которое появляется к концу первой недели лечения и стабилизируется в течение 2 недель [31, 32].

SAM наиболее эффективен при патологии печени, сопровождающейся печёночной энцефалопатией. Максимальный гепатотропный эффект достигается в том случае, если препарат вводится парентерально. Преимущественное влияние SAM оказывает на проявления токсемии, в меньшей степени действуя на показатели цитолиза и холестаза. По антихолестатическому и антицитолитическому эффекту препарат уступает урсодезоксихолевой кислоте (УДХК), хотя может уменьшать зуд с такой же эффективностью, как и УДХК [33].

Сходный с адеметионином механизм действия имеет бетаин цитрат (гастрофект), представляющий собой аналог естественного для организма метаболита, образующегося при окислении холина. Бетаин, вступая в реакцию трансметилирования с гомоцистеином, образует метионин, включающийся в синтез SAM. Кроме того, в альтернативном пути образования фосфатидилхолина бетаин может замещать SAM как донор метильных групп для прямого метилирования фосфатидилэтаноламина [34]. При поражениях печени ПТП препарат не изучался.

Ремаксол — оригинальный препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, рибоксин, никотинамид и янтарная кислота) и гепатотропного средства.

Метионин, превращаясь в SAM под влиянием метионин аденозилтрансферазы, активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов [31]. Экспериментальные данные показали, что под влиянием ремаксала происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах [35].

За счёт инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода [36].

Янтарная кислота в данной рецептуре оказывает прямое антигипоксическое действие (поддержание активности сукцинатоксидазного звена) и не прямое антиоксидантное (сохранение

пула восстановленного глутатиона), а никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения [36]. Кроме того, предполагается, что янтарная кислота может выступать как паракринный агент, выделяемый повреждёнными гепатоцитами (например, при ишемии), оказывающий воздействие на перициты (клетки Ито) в печени через специфические G-сопряжённые рецепторы (GPR91 или SUCNR1). Это обуславливает активацию перицитов, обеспечивающих синтез компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в метаболизме и регенерации клеток печёночной паренхимы [37].

В эксперименте установлено, что ремаксол способен уменьшать повреждение печени гепатотоксичными агентами (в том числе ПТП), снижая выраженность углеводной, белковой и жировой дистрофии, снижая повреждение и активируя процессы регенерации органа [38, 39]. Клиническое изучение препарата у больных туберкулёзом органов дыхания с явлениями поражения печени ПТП показало, что наиболее заметное действие он оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза. Одновременно происходит ослабление клинических синдромов поражения печени (диспепсического и астеновегетативного). Подобно экзогенно вводимому SAM, ремаксол обладает мягким антидепрессивным и антиастеническим эффектом [40]. У больных с изолированным лекарственным поражением печени эти эффекты более выражены по сравнению с больными, у которых имеется сопутствующее заболевание печени (например, хронический вирусный гепатит С) [39, 40].

Сходный эффект, с дополнительным иммуномодулирующим действием, оказывает цитофлавин (комбинированный препарат, включающий янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавина нуклеотид) [41]. Гепатозащитное (преимущественно антитоксическое) действие перорально принимаемого сукцината у больных с лёгким лекарственным поражением печени ПТП было продемонстрировано в работе Е. М. Жуковой [42].

4.2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов

Бензобарбитал (бензонал), Фенобарбитал (люминал), Метадоксин (метадоксил).

Препараты данной группы не обладают способностью непосредственно взаимодействовать с токсинами, образующимися при печёночно-клеточной недостаточности различного генеза, но способны стимулировать работу эндогенных систем метаболизма эндо- и экзогенных токсикантов в печени. Они эффективны при хроническом внутриспечёночном холестазе, функциональных

гипербилирубинемиях у больных хроническими диффузными заболеваниями печени (в том числе при болезни Жильбера), при лечении желтухи новорождённых. Несмотря на то что в 80-х годах прошлого века была показана определённая эффективность флумецинола при поражении печени ПТП, в настоящее время по этому показанию препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов, не используются.

5. Препараты разных групп

Урсодезоксихолевая кислота (урсосан), Тиотриазолин, Кислота липоевая (тиоктацид).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — гидрофильная, нетоксичная, третичная жёлчная кислота — 7β -эпимер хенодесоксихолевой кислоты. Приём УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных жёлчных кислот, предупреждая их токсическое влияние на мембраны гепатоцитов и на эпителий жёлчных протоков, подавляет выработку иммуноглобулинов, оказывают действие на экспрессию антигенов HLA-DR на поверхности клеточных мембран, уменьшает холестазаопосредованную иммуносупрессию. Определённое значение придаётся антиоксидантному и холеретическому действию УДХК [43].

Назначение УДХК считается оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом. Препарат применяют при остром гепатите В и хронических гепатитах (В, С, аутоиммунных), токсических (в том числе алкогольных) поражениях печени. Пока не получено убедительных данных о высокой эффективности УДХК при стеатозе печени [43]. При первичном билиарном циррозе (до формирования выраженной циррозной трансформации органа) эффективность УДХК оказалась недостаточной, но при первичном склерозирующем холангите препарат не только снижает уровни ЩФ и ГГТП, но и приостанавливает гистологическое прогрессирование заболевания [44–46].

Показана эффективность УДХК при поражениях печени ПТП у детей. Назначение препарата (10–15 мг/кг/сут) в течение 1–6 мес позволяло быстрее купировать явления цитолиза (в среднем $29,6 \pm 4,8$ сут), уменьшить частоту прогрессирования холестаза (14,7 vs 50,0% в группе контроля) [47]. Однако следует учесть предположение о возможной роли УДХК в индукции CYP3A4 [48], что может ограничивать применение препарата при использовании некоторых ПТП.

Кислота α -липоевая (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового и липидного обменов, оказывает липотропное действие. У пре-

парата выявлена заметная антиоксидантная активность. Эффективность при поражении печени ПТП не установлена.

Недавно зарегистрированный в России препарат тиотриазолин обладает широким спектром фармакологической активности, в том числе антиоксидантными и иммуностимулирующими свойствами. Он рекомендован к использованию при различной патологии печени, однако работ, подтверждающих возможность его применения при поражениях органа ПТП, найти не удалось.

5.1. Антиоксиданты

Продолжается изыскание новых лекарственных препаратов, способных предупреждать поражение печени ПТП. Учитывая важность активации процессов перекисного окисления липидов и белков в процессе формирования токсических поражений печени, делаются попытки использовать в лечебных и профилактических целях препараты с антиоксидантной активностью. В эксперименте показана эффективность при ПТП токоферола [49], каротиноидов [50], тиопрониона [51], аскорбиновой кислоты [52].

N-ацетилцистеин оказался эффективен как при экспериментальном изучении профилактики поражений печени ПТП [53, 54], так и в пилотном клиническом исследовании. Лечебно-профилактическое использование препарата у пациентов, получающих комбинацию изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола, при 2-недельном применении позволяет предотвратить развитие у них явлений цитолиза и холестаза [55].

Показана возможность использования блокаторов микросомального окисления (на примере циметидина) для предупреждения изониазид-рифампициновой гепатотоксичности [56], многочисленных растительных экстрактов [57–61].

К сожалению, пока антиоксиданты имеют скорее экспериментально-теоретическое обоснование к применению при поражении печени ПТП, нежели клинические доказательства их эффективности.

Таким образом, применение гепатотропных средств при поражениях печени ПТП является обоснованным с точки зрения патогенеза данной патологии, однако требует дополнительных доказательств их клинической эффективности. Преимущественное использование должны иметь препараты, для которых гепатотропное действие определено в качественно проведённых клинических исследованиях именно у больных с повреждением печени ПТП. Примером такого препарата является ремаксол — комбинированный сукцинат- и метионинсодержащий препарат. Важным фактором является отсутствие значимой собственной токсичности у препаратов этой группы и небольшое число побочных эффектов, даже при значительном поражении паренхимы печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Hepatology — A Clinical Textbook. Second edition / S. Mauss et al, eds. Düsseldorf: Flying Publisher, 2010; 487.
- Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Агафонова Н. А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. Consilium medicum (Гастроэнтерология). 2009; 1: 27—31.
- Vidali M., Hidestrand M., Eliasson E. et al. Use of molecular simulation for mapping conformational CYP2E1 epitopes. J Biol Chem 2004; 279: 50949—50955.
- Бабак О. Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. Травень. 2008; 4: 83—88.
- Navarro V. J., Senior J. R. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006; 354: 7: 731—739.
- Au J. S., Navarro V. J., Rossi S. Drug-induced liver injury — its pathophysiology and evolving diagnostic tools. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1: 11—20.
- Tarantino G., Minno M. N. D., Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? World J Gastroenterol 2009; 15: 23: 2817—2833.
- Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: Гэотар-МЕДИА. 2010; 122.
- Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and Practice. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006; 906.
- Chien C. F., Wu Y. T., Tsai T. H. Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver diseases. Biomed Chromatogr. 2011; 25: 1—2: 21—38.
- Sun B., Karin M. NF-kappa B signaling, liver disease and hepatoprotective agents. Oncogene. 2008; 27: 48: 6228—6244.
- Eminzade S., Uras F., Izzettin F. V. Silymarin protects liver against toxic effects of antituberculosis drugs in experimental animals. Nutr Metab (Lond) 2008; 5: 18: 1—8.
- Victorrajmohan C., Pradeep K., Karthikeyan S. Influence of silymarin administration on hepatic glutathione-conjugating enzyme system in rats treated with antitubercular drugs. Drugs R D. 2005; 6: 6: 395—400.
- Post-White J., Ladas E. J., Kelly K. M. Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum*). Integr Cancer Ther 2007; 6: 2: 104—109.
- Negi A. S., Kumar J. K., Luqman S. et al. Recent advances in plant hepatoprotectives: a chemical and biological profile of some important leads. Med Res Rev. 2008; 28: 5: 746—772.
- Falaska K., Ucciferri C., Mancino P. et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection. J Med Virol 2008; 80: 11: 1900—1906.
- Pittler M. H., Thompson C. J., Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. Cochrane Dat. Sys. Rev. 2002, Issue 3. Art. № CD003335. DOI: 10.1002/14651858.CD003335.
- Петренко Т. И., Харламова Ю. М., Кизилова Н. С., Жукова Е. М. Влияние Лив-52 на активность монооксигеназной системы печени у больных туберкулезом лёгких. Выездной пленум НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии. М.: Анархис. 2004; 193—194.
- Huseini H. F., Alavian S. M., Heshmat R. et al. The efficacy of Liv-52 on liver cirrhotic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled first approach. Phytomedicine. 2005; 12: 11: 619—624.
- Kolhapure S. A., Mitra S. K. Meta-analysis of phase III clinical trials in evaluation of efficacy and safety of Liv. 52 in infective hepatitis. Med Update 2004; 12: 2: 51—61.
- Мадасова В. Г., Аксенова В. А. Опыт применения гепатопротекторов при лечении детей и подростков, больных туберкулезом. Лечащий врач. 2008; 2: 86—88.
- Ушкалова Е. А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. Фарматека 2003; 10: 40—46.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: Литтера. 2003; 1046.
- Скакун Н. П. Клиническая фармакология и эффективность эссенциале при заболеваниях печени. Эксперим и клин фармакол. 1993; 56: 1: 69—72.
- Емельянюк О. Г. Диагностика и лечение поражений печени у больных туберкулезом лёгких в следственном изоляторе. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 2010; 24.
- Чернов А. О. Опыт применения гепатопротектора «Эссливер форте» для коррекции побочных эффектов противотуберкулёзной терапии. РМЖ 2003; 11: 22. Интернет: http://www.rmj.ru/articles_795.htm.
- Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека. 2007; 13: 14—18.
- Asl M. N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. Phytother Res 2008; 22: 6: 709—724.
- Shiraki K., Takei Y. General therapy of type C chronic hepatitis: efficacy and limitation of hepatoprotective agents. Nippon Naika Gakkai Zasshi 2008; 97: 1: 28—35.
- Miyazawa N., Takahashi H., Yoshiike Y. et al. Effect of glycyrrhizin on anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. Kekkaku. 2003; 78: 1: 15—19.
- Mato J. M., Martínez-Chantar M. L., Lu S. C. Methionine metabolism and liver disease. Ann Rev Nutr 2008; 28: 273—293.
- Schmidt R. Hepatic organ protection: from basic science to clinical practice. World J Gastroenterol. 2010; 16: 48: 6044—6045.
- Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestation cholestasis. BJOG 2004; 111: 1: 17—21.
- Samara K., Liu C., Soldevila-Pico C. et al. Betaine resolves severe alcohol-induced hepatitis and steatosis following liver transplantation. Dig Dis Sci 2006; 51: 1226—1229.
- Суханов Д. С., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. ЭИКФ 2011; 74: 10: 34—38.
- Оковитый С. В., Гайворонская В. В., Куликов А. Н., Шуленин С. Н. Клиническая фармакология антигипоксантов. В кн.: Избранные лекции по клинической фармакологии. М: Гэотар-МЕДИА. 2009; 484—539.
- Correa P. R., Kruglov E. A., Thompson M. et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage. J Hepatol 2007; 47: 2: 262—269.
- Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте. Хирургия 2011; 1: 56—60.
- Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, ремамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулёзными препаратами (экспериментальное исследование). Антибиотики и химиотер 2011; 56: 1—2: 12—16.
- Суханов Д. С., Романцов М. Г. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания. Успех современ естествознан 2008; 10: 40—50.
- Туберкулёз. Особенности течения, возможности фармакотерапии. Учебное пособие для врачей / Под ред. А. К. Иванова. СПб.: 2009; 108.
- Жукова Е. М., Краснов В. А., Хазанов В. А. Эффективность включения регулятора энергетического обмена в комплексную терапию больных туберкулезом лёгких. Бюллетень СО РАМН 2009; 5: 46—52.
- Orlando R., Azzalini L., Orando S., Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. Cochrane Dat. Sys. Rev. 2007; Art. №CD005160.DOI:10.1002/14651858.CD005160.pub2.
- Chen W., Liu J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Dat. Sys. Rev. 2007; Art. №CD003181.DOI:10.1002/14651858.CD003181.pub2.
- Gong Y., Huang Z. B., Christensen E., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Dat. Sys. Rev. 2008; Art. №CD000551.DOI:10.1002/14651858.CD000551.pub2.
- Poropat G., Giljaca V., Stimac D., Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Dat. Sys. Rev. 2011; Art. №CD003626. DOI:10.1002/14651858.CD003626.pub2.
- Борзакова С. Н., Аксенова В. А., Рейзис А. П. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом. Туберкулёз и бол орган дыхан 2010; 8: 3—12.
- Raumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. Hepatology 2002; 36: 3: 525—531.
- Tayal V., Kalra B. S., Agarwal S. et al. Hepatoprotective effect of tocopherol against isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity in albino rabbits. Indian J Exp Biol 2007; 45: 12: 1031—1036.

50. Pal R., Rana S., Vaiphei K., Singh K. Effect of different doses of carotenoids in isoniazid-rifampicin induced hepatotoxicity in rats. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 3: 153—159.
51. Yue J., Dong G., He C. *et al.* Protective effects of thiopronin against isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology* 2009; 264: 3: 185—191.
52. Matsuki Y., Akazawa M., Tsuchiya K. *et al.* Effects of ascorbic acid on the free radical formations of isoniazid and its metabolites. *Yakugaku Zasshi* 1991; 111: 10: 600—605.
53. Attri S., Rana S. V., Vaiphei K. *et al.* Isoniazid- and rifampicin-induced oxidative hepatic injury protection by N-acetylcysteine. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 9: 517—522.
54. Rana S. V., Attri S., Vaiphei K. *et al.* Role of N-acetylcysteine in rifampicin-induced hepatic injury of young rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2: 287—291.
55. Baniyadi S., Eftekhari P., Tabarsi P. *et al.* Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 10: 1235—1238.
56. Kalra B. S., Aggarwal S., Khurana N., Gupta U. Effect of cimetidine on hepatotoxicity induced by isoniazid-rifampicin combination in rabbits. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 1: 18—21.
57. Мархаев А. Г., Убеева И. П., Бадлеева М. В. Возможности фитотерапии в коррекции гепатотоксических эффектов при химиотерапии туберкулёза. *Бюллетень ВСНЦ ВСО РАМН*. 2010; 2: 67—70.
58. Мурзахметова М. К., Турмухамбетова В. К., Утегалиева Р. С., Маматаева А. Т. Роль растительных препаратов в предотвращении гепатотоксичности изониазида. *Здоровье. Медицинская экология. Наука* 2009; 4—5: 39—40.
59. Adhvaryu M. R., Reddy N., Parabia M. H. Effects of four Indian medicinal herbs on isoniazid-, rifampicin- and pyrazinamide-induced hepatic injury and immunosuppression in guinea pigs. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 23: 3199—3205.
60. Adhvaryu M. R., Reddy N. M., Vakharia B. C. Prevention of hepatotoxicity due to antituberculosis treatment: A novel integrative approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 30: 4753—4762.
61. Liu Q., Garner P., Wang Y. *et al.* Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health* 2008; 8: 365: 1—8.
62. Ташиулатова Ф. К. Профилактика побочных реакций противотуберкулёзных препаратов при туберкулёзе лёгких у больных с различным генетическим фоном. *Проблем туберкул* 2003; 6: 17—20.
63. Фещенко Ю. И., Черенько С. А., Мальцев В. И. и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулёзных препаратов при лечении туберкулёза. *Укр. Мед. Часопис* 2008; 3. Интернет: www.umj.com.ua.
64. Чуканов В. И., Каминская Г. О., Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулёзом лёгких противотуберкулёзными препаратами резервного ряда. *Проблем туберкулёз бол лёгких* 2004; 10: 6—10.
65. Arbex M. A., Varella M. C. L., Siqueira H. R., Mello F. A. F. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 5: 641—656.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection — New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 15: 289—291.
67. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society / CDC recommendations — United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 34: 733—735.
68. Sanofi-Aventis. Rifadin (rifampin capsules) and Rifadin I (rifampin for injection) prescribing information. — Bridgewater, NJ. 2007, Mar.
69. Pfizer. Mycobutin (rifabutin) capsules USP prescribing information. New York, NY. 2006, Feb.
70. Лукьянчук В. Д., Внукова М. А. Противотуберкулёзные средства: Побочные реакции и осложнения фармакотерапии. *Україн мед альманах* 2008; 11: 3: 205—207.
71. Мухин Н. А., Мусеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность. *Клин гепатол* 2010; 2: 3—7.
72. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени. *Леч врач* 2005; 3: 69—72.
73. Nolan C., Goldberg S., Buskin S. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999; 281: 11: 1014—1018.
74. Tostmann A., Boeree M. J., Aarnoutse R. E. *et al.* Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 2: 192—202.
75. VersaPharm Incorporated. Pyrazinamide tablets USP 500 mg prescribing information. — Marietta, GA. 2001, Apr.
76. X-Gen. Myambutol (ethambutol hydrochloride) tablets USP prescribing information. Northport, NY. 2004, Jun.
77. Younossian A. B., Rochat T., Ketterer J. P. *et al.* High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2005; 26: 3: 462—464.
78. Wyeth. Trecator (ethionamide) tablets prescribing information. — Philadelphia, PA. 2006; Sept.
79. Ranbaxy Pharmaceuticals Inc. Ofloxacin tablets prescribing information. Jacksonville, FL. 2007, Nov.
80. Jacobus Pharmaceutical Co. Paser granules (aminosalicylic acid granules) prescribing information. Princeton, NJ. 1996, Jul.
81. Bayer. Cipro I. V. (ciprofloxacin) for intravenous infusion prescribing information. West Haven, CT. — 2008, Oct.
82. Andrade R. J., Tulkens P. M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 7: 1431—1446.
83. Ortho-McNeil Pharmaceutical. Levaquin (levofloxacin) tablets, oral solution, injection, and 5% dextrose injection prescribing information. Raritan, NJ. 2008, Sept.
84. Schering-Plough. Avelox (moxifloxacin hydrochloride) tablets and Avelox I. V. (moxifloxacin hydrochloride in sodium chloride injection) prescribing information. — Kenilworth, NJ. 2008, Oct.
85. Bristol-Myers Squibb Company. Tequin (gatifloxacin) tablets and injection prescribing information. Princeton, NJ. 2002, Dec.
86. Unimed Pharmaceuticals. Maxaquin (lomefloxacin hydrochloride) Film-coated tablets prescribing information. Buffalo Grove, IL. 2001, Oct.
87. Rhone Poulenc Rorer. Zagam (sparfloxacin) tablets prescribing information. 2001, Oct.
88. Jadhav M. V., Sathe A. G., Deore S. S. *et al.* Tissue concentration, systemic distribution and toxicity of clofazimine — an autopsy study. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 2: 281—283.
89. Novartis. Lamprene (clofazimine) prescribing information. East Hanover, NJ. 2002, Jul.
90. Arbex M. A., Varella M. C. L., Siqueira H. R., Mello F. A. F. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 5: 626—640.
91. Salpeter S. Tuberculosis chemoprophylaxis. *West J Med* 1992; 157: 4: 421—424.
92. Webb A. H. A thiacezone toxicity trial in Sarawak. *N Z Med J* 1973; 78: 502: 409—412.
93. Moore R. D., Smith C. R., Lipsky J. J. *et al.* Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 3: 352—357.

ЧЕТЫРНАДЦАТЬ ЛЕТ ЭРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ. ОБЗОР.

FOURTEEN YEARS IN RESISTANCE. REVIEW /
D. M. LIVERMORE* //INTERNATIONAL JOURNAL
OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 4: 283—294.

Тенденции в развитии резистентности за 14-летний период 1997—2011 гг. (время руководства автором лабораторией стандартов и мониторинга антибиотикоустойчивости) сильно изменились. Рост метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) снизился в связи с улучшением контроля за инфекцией, хотя снижение одного главного клона началось раньше принятых мер. Устойчивость пневмококков также понизилась после разработки конъюгативной вакцины. Наряду с улучшением ситуации в отношении грамположительных патогенов, положение с грамотрицательными возбудителями ухудшилось за счёт распространения 1) устойчивости к хинолонам и цефалоспорином среди Enterobacteriaceae, 2) ОХА-карбапенемаз у *Acinetobacter*, 3) разнообразных в биохимическом отношении карбапенемаз среди Enterobacteriaceae, 4) устойчивости к фторхинолонам, а затем к цефиксиму, среди гонококков. Изменились также лабораторные, клинические и коммерческие аспекты. В настоящее время тестирование чувствительности более стандартизировано, включая фармакодинамические пограничные значения. Режимы лечения больше соответствуют рекомендациям. В промышленности стало меньше крупных компаний и больше мелких. Всё это и хорошо и плохо. Качество рутинного тестирования чувствительности улучшилось, но скорость его выполнения недостаточна. Фармакодинамика прибавила научной обоснованности, но следствием повышенного оптимизма стал более ограниченный (бедный) выбор доз в отдельных испытаниях. Методические руководства слишком сконцентрированы на ограниченном числе антибиотиков, что угрожает их эффективности. Маленькие компании более гибкие, но менее устойчивые. И, наконец, главное — изменился мир с развитием Индии и Китая, включающих до 33% народонаселения и использующих несовершенную систему здравоохранения с огромными проблемами резистентности. Все эти изменения представляют собой серьёзные вызовы будущему химиотерапии и структуре современной медицины.

* Antibiotic Resistance Monitoring and Reference Laboratory, Health Protection Agency — Colindale, London NW9 5EQ, UK; Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK.

МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫЕ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA): ГЛОБАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ГАРМОНИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ТИПИРОВАНИЯ. ОБЗОР.

METICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA): GLOBAL EPIDEMIOLOGY AND HARMONISATION OF TYPING METHODS. REVIEW. / S. STEFANI*, D. R. CHUNG, J. A. LINDSAY, A. W. FRIEDRICH, A. M. KEARNS, H. WESTH, F. M. MACKENZIE //INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 4: 273—282.

В данном обзоре представлены последние данные по глобальной эпидемиологии госпитального (Гт), внебольничного (Вб) и ассоциированного с животноводством (Жв) метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA), и поставлена задача достигнуть договорённости в вопросе гармонизации методов типирования MRSA. Во многих регионах продолжается быстрый рост уровня MRSA, штаммы динамично распространяются по всему миру. Штаммы т-MRSA в большинстве регионов являются эндемичными. Вб-MRSA клоны быстро распространяются во внебольничной среде и во многих регионах проникают в учреждения здравоохранения. На сегодня Жв-MRSA распространены только в определённых группах риска рабочих, непосредственно контактирующих с животными. Вб- и Жв-MRSA становятся проблемой в странах, где до недавнего времени уровень MRSA был низким. В результате указанных эволюционных изменений MRSA продолжают оставаться главной угрозой здравоохранению. Для понимания изменяющейся эпидемиологии *S. aureus*-инфекции у человека и животных необходимо продолжение усилий не только для адекватного лечения и эффективного контроля за инфекцией, но и для отслеживания эволюции видов. Принято несколько согласованных решений по гармонизации методов типирования. Предложена трёхуровневая организация тест-лабораторий: локальная, региональная и национальная. Определены функции и методология тестирования для каждой лаборатории. В качестве предпочтительного метода предложено типирование *spa* и стафилококковой хромосомальной касеты *mec* (SCCmec). И то, и другое даёт информацию для характеристики отдельного штамма и использования стандартизированной номенклатуры, что делает её приемлемой в любой точке земного шара. Действенные связи между разными уровнями и национальными центрами рассматриваются как решающий фактор информации и мониторинга молекулярной эпидемиологии MRSA на национальном и международном уровнях.

* Department of Bio-Medical Sciences, Section of Microbiology, University of Catania, Via Androne 81, 95124 Catania, Italy.

**СУПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИНЕЗОЛИДА
НА ВИРУЛЕНТНОСТЬ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО
STAPHYLOCOCCUS AUREUS: ВОЗМОЖНЫЙ ВКЛАД
В РАННЕЕ ОСЛАБЛЕНИЕ ЛИХОРАДКИ.**

**VIRULENCE-SUPPRESSING EFFECTS OF LINEZOLID ON
METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*:
POSSIBLE CONTRIBUTION TO EARLY DEFERVESCENCE /
S. YOSHIZAWA*, K. TATEDA, T. SAGA, Y. ISHII,
K. YAMAGUCHI // ANTIMICROBIAL AGENTS AND
CHEMOTHERAPY APRIL 2012; 56:
4: 1744—1748.**

Оценивали иммуномодулирующее действие линезолида (ЛЗД) на инфекцию, обусловленную метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA). Ретроспективно был проанализирован лечебный эффект ЛЗД у 52 больных с тяжёлыми MRSA инфекциями. У 64% больных наблюдалось значительное снижение температуры через 3 дня, несмотря на положительную микробиологическую пробу. Основываясь на предположении, что это может быть ранним противовоспалительным действием ЛЗД, в последующих экспериментах *in vivo* на модельной MRSA пневмонии у мышей инициировали этот эффект. Сразу после интраназального инфицирования MRSA начинали лечение мышей ЛЗД или ванкомицином (ВКМ). В лёгких определяли бактериальную нагрузку и уровень воспалительных цитокинов. При незначительной разнице в величине бактериальной нагрузки в лёгких между двумя группами, ЛЗД в отличие от ВКМ, существенно снижал индукцию воспалительных цитокинов в лёгких ($p < 0,05$). Для оценки зависимости противовоспалительного отклика от подавления экспрессии фактора вирулентности стерильные супернатанты MRSA, прошедшего инкубацию в бульоне в течение ночи с суб-МПК ЛЗД, подкожно вводили мышам. Цитокиновый отклик на супернатант сравнивали с таковым у мышей, предварительно получавших ЛЗД, что позволяло выяснить, обладает ли ЛЗД прямым модулирующим действием на организм животного. Оказалось, что супернатанты MRSA, полученные в присутствии суб-МПК ЛЗД, значительно подавляли интерлейкин-6 (ИЛ-6) в дозозависимом режиме ($p < 0,05$), тогда как предварительная обработка ЛЗД не изменила образование цитокинов. На основании результатов можно полагать, что суб-МПК ЛЗД супрессируют факторы вирулентности MRSA, а это ассоциируется со снижением уровня эндогенных пирогенов. Полученные данные частично объясняют раннее ослабление лихорадки, наблюдаемое при лечении больных ЛЗД.

* Department of Infection Control, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan.

**УСТОЙЧИВОСТЬ К МЕТИЦИЛЛИНУ СНИЖАЕТ
ВИРУЛЕНТНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНОГО
МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS
AUREUS* ЗА СЧЁТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
С *AGR* СИСТЕМОЙ КВОРУМ СЕНСИНГА.**

**METHICILLIN RESISTANCE REDUCES THE VIRULENCE
OF HEALTHCARE-ASSOCIATED METHICILLIN-
RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
BY INTERFERING WITH THE *AGR* QUORUM
SENSING SYSTEM / J. K. RUDKIN, A. M. EDWARDS,
E. L. BROWN, C. POZZI, E. M. WATERS, W. C. CHAN,
P. WILLIAMS, J. P. O'GARA, R. C. MASSEY* // JOURNAL
OF INFECTIOUS DISEASES 2012; 205: 5: 798—806.**

Трудности в лечении инфекций, вызванных метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), служат основанием для того, чтобы отнести их к высоковирулентным или патогенным. При исследовании одного из основных госпитальных MRSA клонов (Г-MRSA) было показано, что экспрессия гена, обуславливающего устойчивость к метициллину (*mecA*), прямо ответственна за снижение способности Г-MRSA выделять цитолитические токсины. Было показано также, что устойчивость к метициллину индуцирует изменения в клеточной стенке, которые влияют на бактериальную *agr* систему кворум сенсинга. Это приводит к снижению экспрессии токсина и, как следствие, снижению вирулентности на модели сепсиса у мышей. Сниженная патогенность может быть объяснением неспособности Г-MRSA распространяться вне больницы и поможет понять появление внебольничного MRSA (Вб-MRSA). Типичные Вб-MRSA образуют меньше пенициллинсвязывающего белка 2a (кодируемого *mecA*), что позволяет им поддерживать высокую вирулентность и успешно существовать во внебольничной среде.

* Department of Biology and Biochemistry, University of Bath, Claverton Down, Bath, BA2 7AY, United Kingdom.

**АНТИБИОТИК, ИНГИБИРУЮЩИЙ ПОСЛЕДНЮЮ
СТАДИЮ БИОСИНТЕЗА ТЕЙХОЕВОЙ КИСЛОТЫ
КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ, ИНДУЦИРУЕТ СТИМУЛОН
СТРЕССА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ У *STAPHYLOCOCCUS
AUREUS*.**

**AN ANTIBIOTIC THAT INHIBITS A LATE STEP IN WALL
TEICHOIC ACID BIOSYNTHESIS INDUCES THE CELL
WALL STRESS STIMULON IN *STAPHYLOCOCCUS
AUREUS* // J. CAMPBELL, A. K. SINGH, J. G. SWOBODA,
M. S. GILMORE, B. J. WILKINSON, S. WALKER* /
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY
APRIL 2012; 56: 4: 1810—1820.**

Тейхоевые кислоты клеточной стенки (ТККс) представляют собой обогащённые фосфатами углеводные полимеры и характерны для (клеточной стенки) большинства грамположительных бактерий. У *Staphylococcus aureus* эти анионные полимеры регулируют деление клетки, защищают клетку от осмотического шока, обуславливают колонизацию в организме хозяина и защищают от действия ферментов чувствительные к ним пептидогликановые связи. Хотя ТККс не требуются для выживания *in vitro*, блокирование последней стадии синтеза летально для клетки. Недавно был найден новый антибиотик, таргоцил, блокирующий последнюю активную стадию синтеза ТККс. Мишенью антибиотика является TarG, трансмембранный компонент ABC транспортёра (TarGH), переносающий ТККс к поверхности клетки. Действие таргоцила на *S.aureus* исследовали трансмиссионным электронным микроскопированием и определением профиля генной экспрессии. Обработка таргоцилом приводила к образованию многоклеточных кластеров из разбухших клеток с признаками осмотического шока, к сильной индукции стимулона (совокупность генов, регулируемых одним и тем же стимулирующим фактором) стресса клеточной стенки и снижению экспрессии ключевых генов вирулентности, включая *dhbABCD*, и генов капсулирования. Авторы заключают, что ингибиторы ТККс, воздействующие на последнюю стадию их биосинтеза, могут быть полезны как антибиотики, особенно в комбинации с бета-лактамами.

* Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДАВЛЕНИЕ CLPXP ПРОТЕАЗЫ УВЕЛИЧИВАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БАКТЕРИЙ К АНТИМИКРОБНЫМ ПЕПТИДАМ (КАТЕЛИЦИДИН) ХОЗЯИНА И АНТИБИОТИКАМ, АКТИВНЫМ В ОТНОШЕНИИ КЛЕТОЧНОЙ ОБОЛОЧКИ.

PHARMACOLOGICAL INHIBITION OF THE CLPXP PROTEASE INCREASES BACTERIAL SUSCEPTIBILITY TO HOST CATHELICIDIN ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND CELL ENVELOPE-ACTIVE ANTIBIOTICS / S. M. MCGILLIVRAY*, D. N. TRAN, N. S. RAMADOSS, J. N. ALUMASA, C. Y. OKUMURA, G. SAKOULAS, M. M. VAUGHN, D. X. ZHANG, K. C. KEILER, V. NIZET // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY APRIL 2012; 56: 4: 1854—1861.

ClpXP протеаза является ключевой внутриклеточной протеазой, регулирующей белковый обмен у многих видов бактерий. Был идентифицирован фармакологический ингибитор ClpXP протеазы,

F2, и оценено его действие на *Bacillus anthracis* и *Staphylococcus aureus*. F2 оказывал синергидное антибиотическое действие в сочетании с антимикробным пептидом кателицидином и антибиотиками, воздействующими на клеточную стенку или клеточную мембрану, как-то пенициллином и даптомицином, в отношении *B.anthraxis* и устойчивых к лекарствам штаммов *S.aureus*. Подавление ClpXP представляет собой новый стратегический подход в терапии, одновременно повышающий чувствительность патогенных бактерий к защитным средствам хозяина и фармацевтическим антибиотическим препаратам.

* Department of Biology, Texas Christian University, Fort Worth, Texas, USA.

NLRP3 — ИНФЛАММАСОМА КАК МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ.

NLRP3 INFLAMMASOME IS A TARGET FOR DEVELOPMENT OF BROAD-SPECTRUM ANTI-INFECTIVE DRUGS / J. D. THACKER*, B. J. BALIN, D. M. APPELT, S. SASSI-GANA, M. PUROHIT, R. F. REST, C. M. ARTLETT // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY APRIL 2012; 56: 4: 1921—1930.

Описаны молекулярный механизм действия и фармакодинамика новой молекулярной единицы (NME), индуцирующей опосредованный NLRP3-инфламмасомой природный иммунный отклик. (Инфламмасома — комплекс цитоплазматических белков, активирующий каспазу-1 и каспазу-3, что ведёт к образованию и выделению провоспалительных цитокинов). В результате индуцированного иммунного отклика в экспериментальной инфекции, вызванной метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus*, снижается нагрузка патогена, повышается выживаемость при инициированной грамотрицательной бактериемии и усиливается механизм эрадикации облигатного внутриклеточного патогена, например *Chlamydia pneumoniae*. Более того, NME было эффективнее стандартной антибиотикотерапии при клинической мультифакторной бактериальной инфекции. Анализ транскрипционной регуляции сигнальных генов инфламмасы и природных/адаптационных иммунных генов выявил значительные изменения в организме хозяина, ответственные за улучшение исхода указанных инфекций. Настоящее исследование открывает новое направление для создания класса лекарств, усиливающих опосредованный инфламмасомой клиренс патогена, а также позиционирует NLRP3 — инфламмасому как мишень для препаратов, нацеленных на решение глобальной проблемы

появления новых инфекционных заболеваний и возобновления старых в устойчивой к антибиотикам форме.

* Department of Microbiology and Immunology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA; TherimuneX Pharmaceuticals, Inc., Doylestown, Pennsylvania, USA.

БАТТАЦИН (ОКТАПЕПТИН В5), НОВЫЙ ЦИКЛИЧЕСКИЙ ЛИПОПЕПТИДНЫЙ АНТИБИОТИК ИЗ *PAENIBACILLUS TIANMUENSIS*, АКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.

BATTACIN (OCTAPEPTIN B5), A NEW CYCLIC LIPOPEPTIDE ANTIBIOTIC FROM *PAENIBACILLUS TIANMUENSIS* ACTIVE AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA / C.-D. QIAN, X.-C. WU*, YI TENG, W.-P. ZHAO, OU LI, S.-G. FANG, Z.-H. HUANG, H.-C. GAO // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY MARCH 2012; 56: 3: 1458—1465.

Внутрибольничные инфекции, вызванные устойчивыми к лекарствам бактериями, представляют угрозу для жизни больного. В настоящее время появились многочисленные клинические штаммы, устойчивые почти ко всем выпускаемым антибиотикам. Настоятельно необходимы новые антибиотики, особенно активные в отношении грамотрицательных бактерий с мультилекарственной устойчивостью. Описано выделение, структура и предварительные биологические свойства нового катионного липопептидного антибиотика баттацина, или октапептина В5, образованного выделенным из почвы штаммом *Paenibacillus tianmuensis*. Баттацин бактерициден *in vitro* и обладает высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, включая клинические штаммы с множественной и высокой лекарственной устойчивостью. Наиболее чувствительными к баттацину были клинические штаммы *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, имеющие МПК баттацина от 2 до 4 мкг/мл. Способность баттацина разрушать наружную мембрану грамотрицательных бактерий сравнима с таковой полимиксина В, являющимся последним рубежом в терапии инфекций, обусловленных антибиотикоустойчивыми грамотрицательными бактериями. Способность баттацина проникать через бактериальные плазматические мембраны менее экстенсивна, чем у полимиксина В. Кинетика бактерицидного действия баттацина коррелирует с деполяризацией клеточной мембраны, и это является основанием предполагать, что механизм

бактерицидного действия заключается в разрушении цитоплазматической мембраны. Результаты исследований свидетельствуют о более низкой острой токсичности баттацина, чем у полимиксина В, и высокой активности в отношении *E. coli*. По результатам настоящего исследования баттацин можно рассматривать как потенциальный терапевтический препарат для лечения инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми грамотрицательными бактериями.

* Institute of Microbiology, College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, People's Republic of China.

РАСШИФРОВКА МЕХАНИЗМА УСТОЙЧИВОСТИ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI* К МАГАИНИНУ С ПОЗИЦИИ ЦИТОЗОЛЬНОГО ПРОТЕОМА.

DECIPHERING THE MAGAININ RESISTANCE PROCESS OF *ESCHERICHIA COLI* STRAINS IN LIGHT OF THE CYTOSOLIC PROTEOME / S. MARIA-NETO, E. DE SOUZA CÂNDIDO, D. AMARO DE SOUSA, E. MARCELINO DA SILVA, L. MARIA PEPE DE MORAES, A. DE JESUS OTERO-GONZALEZ, B. SIMAS MAGALHÃES, S. CAMPOS DIAS, O. LUIZ FRANCO* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY APRIL 2012; 56: 4: 1714—1724.

Антимикробные пептиды (АМП) являются эффективными антибиотиками, обычно присутствующими в растениях, животных и микроорганизмах, поэтому их можно рассматривать как антимикробные препараты будущего. Очень важно понять молекулярный механизм устойчивости к АМП для правильного планирования будущего поколения антибиотиков, а также прояснить сложный механизм действия АМП. Оценивали устойчивость *Escherichia coli* ATCC 8739 к магаинину 1 в цитозольном субпротеоме. Устойчивые к магаинину 1 штаммы получали после 10 последовательных пассажей с субингибиторными концентрациями магаинина 1 (37,5 мг/л), а далее их цитозольные протеомы сравнивали с протеомами чувствительных к магаинину штаммов, анализируя двухмерные электрофореграммы. В результате *in silico* анализа было выявлено различия в экспрессии 41 белка, и с помощью тандемной масс-спектрометрии идентифицированы последовательности *de novo*. Распределение по функциональным категориям показало, что интенсивный метаболический отклик наблюдался, главным образом, в части потребления энергии и азота, стрессовом отклике, аминокислотной конверсии и утолщении клеточной стенки. Вместе с тем полученные данные свидетельствовали о более сложном молекулярном механизме устойчивости к ка-

тионным АМП, чем предполагалось ранее, и он является результатом действия нескольких метаболических путей в клетке.

* Centro de Análises Proteômicas e Bioquímicas, Pós-Graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Universidade Católica de Brasília, Brasília, Distrito Federal, 70790-160, Brazil.

**ВЛИЯНИЕ ИСТОЧНИКА УГЛЕРОДА
НА ОПОСРЕДОВАННУЮ ПОМПОВЫМ ВЫБРОСОМ
АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТЬ У КЛИНИЧЕСКИ
ВАЖНЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ.**

**THE CARBON SOURCE INFLUENCES THE EFFLUX
PUMP-MEDIATED ANTIMICROBIAL RESISTANCE
IN CLINICALLY IMPORTANT GRAM-NEGATIVE
BACTERIA / N. A. VILLAGRA, J. A. FUENTES,
M. R. JOFRE, A. A. HIDALGO, P. GARCÍA, G. C. MORA*
// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY
2012; 67: 4: 921–927.**

Помпы мультитекарственного выброса являются белками, играющими важную роль в устойчивости бактерий. Они локализованы во внутренней мембране (ВМ) вместе со многими другими белками, включая индуцибельные пермеазы, участвующими в поглощении углеводов, не являющихся субстратами фосфотрансферазной системы (не-ФТС). Пространство между двумя слоями липидов ВМ ограничено, поэтому было интересно выяснить, влияет ли сверхэкспрессия протеинов, неродственных белкам ВМ, на механизм помпового выброса, в сторону увеличения чувствительности к различным антибиотикам. Бактерии культивировали в различных условиях, повышающих синтез неродственных ВМ белков, используя для этого углеводы не-ФТС группы в качестве единственного источника углерода, либо искусственно вызывая сверхэкспрессию ВМ белков, предварительно определив устойчивость к различным антибиотикам диско-диффузионным методом. Было установлено, что использование не-ФТС углеводов в качестве единственного источника углерода влияло на устойчивость, опосредованную помповым выбросом, у всех испытанных штаммов, что выражалось в повышении их чувствительности. Снижение устойчивости, опосредованной этим же механизмом, наблюдалось и при искусственной сверхэкспрессии неродственных ВМ белков. Таким образом, сверхэкспрессия ВМ белков при использовании не-ФТС углеводов как единственного источника углерода, или искусственное увеличение числа копий неродственных ВМ белков составляли конкуренцию системе выброса антибиотиков, тем самым снижая устойчивость к антибиотикам. Этот

вид конкуренции возрастает из-за ограниченного пространства ВМ бактерий или других неизвестных механизмов.

*Unidad de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

**НОВЫЙ МЕМБРАННЫЙ БЕЛОК, VANJ,
ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЙ УСТОЙЧИВОСТЬ
К ТЕЙКОПЛАНИНУ.**

**A NOVEL MEMBRANE PROTEIN, VANJ, CONFERRING
RESISTANCE TO TEICOPLANIN / G. NOVOTNA, C. HILL,
K. VINCENT, C. LIU, H.-J. HONG* // ANTIMICROBIAL
AGENTS AND CHEMOTHERAPY APRIL 2012;
56: 1784–1796.**

Устойчивость бактерий к гликопептидному антибиотику тейкопланину имеет важные отличия от устойчивости к близко родственному антибиотику ванкомицину. Эти различия, сведения о которых недостаточны, могут отражать различия в механизмах действия каждого антибиотика. У *Streptomyces coelicolor* присутствует генный кластер *vanRSJKHAX*, при экспрессии обеспечивающий устойчивость как к ванкомицину, так и тейкопланину. Устойчивость к ванкомицину обусловлена *vanKHAX*, но не *vanJ*. Ген *vanHAX* выполняет репрограммирование биосинтеза пептидогликана и рассматривается как общий фактор, обуславливающий устойчивость ко всем гликопептидным антибиотикам. Было показано, что для проявления устойчивости *S.coelicolor* к тейкопланину *vanKHAX* не требуется, устойчивость зависит только от *vanJ*, который кодирует мембранный белок, ориентированный своим С-терминалом активного сайта в экстрацитоплазматическое пространство. VanJ также определяет устойчивость к родственным тейкопланину антибиотикам ристоцетину и A47934, а также широкому кругу полусинтетических производных тейкопланина, но не к антибиотикам и полусинтетическим производным, имеющим структуру ванкомицина. Гомологи *vanJ* повсеместно найдены у стрептомицетов и содержат *staP* из кластера биосинтетических генов *Streptomyces toyocaensis* A47934. Сверхэкспрессия *staP* также обеспечивает устойчивость к тейкопланину, в отличие от подобной экспрессии других гомологов *vanJ* (SCO2255, SCO7017, SAV5946). Ортологи *vanJ* и *staP*, следовательно, представляют подгруппу большого семейства белков, члены которого играют особую роль в антибиотикоустойчивости. Дальнейшее изучение дивергентной ферментативной активности внутри данного нового семейства поможет установить молекулярные ме-

ханизмы, важные для проявления активности тейкопланина и устойчивости к нему.

* Department of Biochemistry, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ШТАММОВ СО СНИЖЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ГЛИКОПЕПТИДАМ ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИЛИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ КРОВотоКА, ВЫЗВАННЫХ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

HIGH PREVALENCE OF ISOLATES WITH REDUCED GLYCOPEPTIDE SUSCEPTIBILITY IN PERSISTENT OR RECURRENT BLOODSTREAM INFECTIONS DUE TO METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* / I. UÇKAY, L. BERNARD, M. BUZZI, S. HARBARTH, P. FRANÇOIS, E. HUGGLER, T. FERRY, J. SCHRENZEL, A. RENZONI, P. VAUDAUX*, D. P. LEW // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY MARCH 2012; 56: 3: 1258—1264.

Сниженная чувствительность к гликопептидам у клинических штаммов метициллиноустойчивых *Staphylococcus aureus* (MRSA) рассматривается как фактор риска неблагоприятного исхода терапии гликопептидами. Сравнивали распространение MRSA штаммов со сниженной чувствительностью к гликопептидам у больных с MRSA инфекцией кровотока при наличии персистенции или рецидивов и без таковых. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в университетской больнице Женевы, было идентифицировано 27 больных с эпизодами персистирующей и рецидивирующей MRSA бактериемии, обусловленной клонально близкородственными MRSA штаммами. Общее число последовательных нозокомиальных MRSA-бактериемических эпизодов, включённых в исследование, за 8-летний период составило 208. МПК ванкомицина и тейкопланина определяли модифицированным методом макроразведений, позволяющим лучше выявлять MRSA штаммы со сниженной чувствительностью к гликопептидам (GISA), имеющие МПК ванкомицина и/или тейкопланина ≥ 4 мкг/мл. Из 16(59%) больных, у которых значения МПК тейкопланина выделенных до и/или после терапии MRSA штаммов увеличились, только у 10 (37%) наблюдали сопутствующее повышение значения МПК ванкомицина. Остальные 11 (41%) больных с персистирующей или рецидивирующей бактериемией были инфицированы не-GISA штаммами. Для сравнения, из 181 выделенного штамма от больных с микробиологически не подтверждённой персистирующей или рецидивирующей инфекцией только 39 (22%) продемонстрировали

повышенные значения МПК тейкопланина, из них 14 (8%) — повышенные значения МПК ванкомицина. Клинические, микробиологические и фармакокинетические вариации между больными, инфицированными GISA и не-GISA штаммами, были сходными. Количество штаммов с повышенными значениями МПК тейкопланина и ванкомицина у бактериемических больных со слабым откликом на терапию гликопептидами было соответственно в 2,8 и 4,8 раз выше, чем у больных с одним (single) выделенным штаммом ($p < 0,0001$). Определение повышенных значений МПК тейкопланина может помочь прогнозировать слабый отклик на терапию гликопептидами у больных с MRSA бактериемией.

* Service of Infectious Diseases, Geneva University Hospital and Medical School, Geneva, Switzerland.

ВЛИЯНИЕ ЗНАЧЕНИЯ МПК ТЕЙКОПЛАНИНА НА ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С БАКТЕРИЕМИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ТЕЙКОПЛАНИНОМ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

INFLUENCE OF TEICOPLANIN MICs ON TREATMENT OUTCOMES AMONG PATIENTS WITH TEICOPLANIN-TREATED METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTERAEMIA: A HOSPITAL-BASED RETROSPECTIVE STUDY / H.-J. CHANG, P.-C. HSU, C.-C. YANG, L.-K. SIU, A.-J. KUO, J.-H. CHIA, T.-L. WU, C.-T. HUANG, M.-H. LEE* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 3: 736—741.

Повышенные значения МПК ванкомицина ($\geq 1,5$ мг/л по Е-тесту) могут ассоциироваться с неблагоприятным исходом лечения больных с тяжёлыми инфекциями, вызванными метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA). Поскольку подобные данные по тейкопланину ограничены, ретроспективное когортное исследование имело целью определить значение МПК тейкопланина, прогнозирующее неблагоприятный исход лечения больных MRSA-бактериемией. Были обследованы все больные хотя бы с одной положительной пробой крови, поступившие в больницу с января 2010 г. по январь 2011 г., из них включены в исследование больные старше 18 лет и прошедшие курс лечения тейкопланином или получавшие ванкомицин более 72 ч, а затем более 3 дней — тейкопланин. Для идентификации пограничного значения МПК тейкопланина, влияющего на исход лечения, исследовали корреляцию между значением МПК (определённым Е-тестом) и исходом лечения MRSA бактериемии. Из 101 штамма MRSA, выде-

ленного от больных, участвующих в исследовании, у 56 значения МПК тейкопланина были $\leq 1,5$ мг/л, а у 45 были $> 1,5$ мг/л. Более низкие значения МПК тейкопланина ассоциировались с благоприятным исходом [37 (66,1%) против 13 (28,9%); $p < 0,001$] и более низким показателем летального исхода в результате инфекции кровотока [15 (26,8%) против 22 (48,9%); $p = 0,022$]. Неблагоприятный исход лечения наблюдали у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких, бактериемической пневмонией и бактериемией Питтсбурга ($p = 0,028$, $0,022$ и $< 0,001$ соответственно). Как показал мультивариантный анализ, МПК тейкопланина $> 1,5$ мг/л, более высокий балл бактериемии Питтсбурга по шкале оценки и бактериемическая пневмония являются независимыми факторами риска неблагоприятного исхода. Итак, значения МПК тейкопланина $> 1,5$ мг/л могут быть прогностическим фактором неблагоприятного исхода и более высокой летальности при лечении тейкопланином больных MRSA бактериемией.

* Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Chang Gung Memorial Hospital at Linkou, Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan.

НОВЫЕ ВАРИАНТЫ «ОСТРОВКОВ УСТОЙЧИВОСТИ» АВАР С ОБЩИМ СТРУКТУРНЫМ КАРКАСОМ У ШТАММОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII* ИЗ ЕВРОПЕЙСКОГО КЛОНА II.

NOVEL VARIANTS OF ABAR RESISTANCE ISLANDS WITH A COMMON BACKBONE IN *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATES OF EUROPEAN CLONE II / V. ŠEPUTIENĖ*, J. POVILONIS, E. SUŽIEDĖLIENĖ / *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* APRIL 2012; 56: 4: 1969—1973.

Была определена генетическая организация трёх новых геномных «островков антибиотикоустойчивости» (ОУ) AbaR у штаммов *Acinetobacter baumannii*, принадлежащих к группе *comM* интегрированных 18-, 21- и 23-тпн последовательностей ОУ европейского клона II (ЕКII). Эти ОУ имеют основную структуру транспозона типа AbaR, состоящую из модуля внутренней транспозиции, кодирующего белки транспозиции, и другие гены, кодирующие интактный универсальный стрессовый белок (*uspA*), сульфат пермеазу (*sul*) и другие белки неизвестной функции. В транспозоны AbaR были встроены гены антибиотикоустойчивости *strA*, *strB*, *tetB*, *tetR*, инсерционная последовательность элемента CR2. Поиск гомологов в GenBank'e показал, что они близко родственны последовательностям AbaR, интегрированным в *comM* штаммов ЕК II (штаммы *A.baumannii* 1656-

2 и TCDC-AB0715) и AbaR4, интегрированным в другом локусе *A.baumannii* AB0057 (ЕКI). Все AbaR продемонстрировали структурное сходство с ранее описанным ОУ AbaR4 и 12008 тпн фрагментом основной структуры. AbaR содержат Tn1213, Tn2006 и множественные фрагменты — производные транспозонов Tn3, Tn10, Tn21, Tn1000, Tn5393, Tn6020; инсерционные последовательности IS26, IS*Aba1*, IS*Aba14*, ISCR2 и интегрон класса I. Более того, в определённые участки основной структуры AbaR была вставлена хромосомальная ДНК. Секвенирование показало, что транспозоны типа AbaR эволюционируют за счёт инсерций, делеций и гомологичных рекомбинаций. ОУ AbaR, имея основную структуру, сходную с AbaR4, повидимому, распространяются среди штаммов ЕК I и ЕК II через интеграцию в различные геномные сайты, как-то *pho* и *comM* соответственно.

*Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Natural Sciences, Vilnius University, Vilnius, Lithuania.

ГЕНЫ *QNR*, *AAC(6')-IB-CR* И *QEPА* У *ESCHERICHIA COLI* И *KLEBSIELLA* SPP.: ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОКРУЖЕНИЕ, ПЛАЗМИДНАЯ И ХРОМОСОМАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ.

QNR, *AAC(6')-IB-CR* AND *QEPА* GENES IN *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA* SPP.: GENETIC ENVIRONMENTS AND PLASMID AND CHROMOSOMAL LOCATION / E. RUIZ, Y. SAENZ, M. ZARAZAGA, R. ROCHA-GRACIA, L. MARTINEZ-MARTINEZ, G. ARLET, C. TORRES* / *JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY* 2012; 67: 4: 886—897.

Охарактеризованы локализация и окружение генов *qnr*, *aac(6')-Ib-cr* и *qepA*, определяющих устойчивость к хинолонам, у 19 штаммов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*. Микроокружение означенных генов исследовали методами клонирования, ПЦР картирования и секвенирования. Местоположение генов анализировали S1-PFGE и PFGE-I-CeuI и гибридизацией со специфическими зондами. Было выполнено определение ассоциированных с генами механизмов устойчивости к антибиотикам и молекулярное типирование штаммов. Исследованные штаммы содержали *aac(6')-Ib-cr*, *qepA*, *qnrS1*, *qnrB6*, *qnrB4* и *oqxAB* гены, из которых самым распространённым был *aac(6')-Ib-cr*. Штаммы *E.coli* относились к последовательностям типа (STs) ST648, ST131, ST224 и ST205, а штаммы *K.pneumoniae* — к последовательностям ST433, ST341, ST152, ST15 и ST431. Микроокружение генов хинолоноустойчивости было различным, в некоторых случаях ранее не описан-

ным в GenBank'e. Ген *aac(6')-Ib-cr* был локализован главным образом в интегронах класса I или был ассоциирован с транспозоном Tn1721 у *E.coli* или с геном *aac(3)-II* у *Klebsiella*. Все эти структуры содержали механизмы приобретения и / или диссеминации генов, например, IS26. У *E.coli* гены хинолоноустойчивости чаще находились в IncF и IncN плазмидах, а у *Klebsiella* — в IncR плазмидах, но у некоторых штаммов была отмечена хромосомальная локализация *aac(6')-Ib-cr*. У большинства штаммов были обнаружены гены *bla_{CTX-M-15}*, *bla_{OXA-1}*, *tet(A)*, *aac(3)-II*, *aph(3')-Ia* и интегроны класса I. Итак, в отдельных случаях ген *aac(6')-Ib-cr* был локализован в хромосоме, но чаще — в плазмидах *E.coli* и *Klebsiella*, относящимся к разным типам.

* Área Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Madre de Dios 51, 26006 Logroño, Spain.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРИОБРЕТЁННЫХ
В РЕЗУЛЬТАТЕ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА
И МУТАЦИЙ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ,
СВЯЗАННЫХ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
К КАРБАПЕНЕМАМ, У *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*
(XDR-PA) С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ.**

INTERPLAY BETWEEN MUTATIONAL AND
HORIZONTALLY ACQUIRED RESISTANCE MECHANISMS
AND ITS ASSOCIATION WITH CARBAPENEM
RESISTANCE AMONGST EXTENSIVELY DRUG-
RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (XDR-PA) /
J.-C. SHU, J.-H. CHIA, L.-K. SIU, A.-J. KUO,
S.-H. HUANG, L.-H. SU, T.-L. WU* // INTERNATIONAL
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS MARCH 2012;
39: 3: 217—222.

С 2003 г. по 2009 г. в северном Тайване значительно, с 1,0 до 2,1%, возросла распространённость *Pseudomonas aeruginosa* (XDR-PA), характеризующейся широкой лекарственной устойчивостью. Исследование генетических связей и механизмов устойчивости к карбапенемам было выполнено с использованием коллекции из 203 неповторяющихся XDR-PA штаммов. Методом гель-электрофореза в пульсирующем поле (PFGE) было установлено 52 генотипа с преобладанием пульсотипа 1 (57,6% всех штаммов). Анализ результатов ПЦР, секвенирования и количественной обратной-транскриптной ПЦР показал, что за устойчивость к карбапенемам ответственны один механизм, приобретённый в результате горизонтального переноса (гены металло-бета-лактамазы, МБЛ), и два механизма как результат мутаций (помповый выброс и порины). В первом случае преобладал перенос *bla_{VIM-3}*, установленный у 61,1% штаммов, во вто-

ром — снижение экспрессии *oprD*, обнаруженное у 70% XDR-PA штаммов, тогда как сверхэкспрессия *mexA* наблюдалась только у 27,6% штаммов. В результате исследования была установлена статистически значимая зависимость между определёнными механизмами, следствием горизонтального переноса или мутаций, и чувствительностью к карбапенемам. Продуценты МБЛ образуют гораздо меньше MexAB и значительно больше OprD, чем штаммы, не продуцирующие МБЛ. У штаммов с приобретённым бета-лактамазным геном экспрессия *oprD* была существенно снижена, а экспрессия помповых насосов — увеличена. Ослабление только экспрессии OprD или образование МБЛ VIM-типа в равной степени снижало МПК до промежуточного значения (МПК₅₀). Высокие уровни устойчивости к карбапенемам демонстрировали штаммы со сниженной экспрессией OprD и одновременно присутствием *bla_{VIM}*, что предполагает синергидное действие этих двух механизмов устойчивости на значение МПК.

* Department of Medical Biotechnology and Laboratory Science, Chang Gung University, 259 Wen-Hwa 1st Road, Kwei-Shan, Taoyuan 333, Taiwan.

**ФОСФОМИЦИН УСИЛИВАЕТ АКТИВНЫЙ ПЕРЕНОС
ТОБРАМИЦИНА В *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.**

FOSFOMYCIN ENHANCES THE ACTIVE TRANSPORT
OF TOBRAMYCIN IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* /
D. L. MACLEOD*, J. VELAYUDHAN, T. F. KENNEY,
J. H. THERRIEN, J. L. SUTHERLAND, L. M. BARKER,
W. R. BAKER // ANTIMICROBIAL AGENTS AND
CHEMOTHERAPY MARCH 2012; 56: 3: 1529—1538.

Высокое содержание муцинов в бронхоэктатических дыхательных путях предрасполагает к бактериальным инфекциям и снижает эффективность антибиотикотерапии за счёт прямой инактивации антибиотиков. Необходимы новые антибиотики для лечения хронических респираторных заболеваний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Было показано, что фосфомицин синергидно усиливает активность тобрамицина в присутствии муцина. Бактерицидное действие новой комбинации фосфомицин-тобрамицин (ФТ, 4:1, вес/вес) превышало на >9 log₁₀ КОЕ / мл действие компонентов комбинации в отдельности. Кроме того, показатель частоты мутаций, приводящих к антибиотикоустойчивости *P.aeruginosa*, у ФТ был на >3 log₁₀ ниже, чем у фосфомицина, и на >4 log₁₀ ниже, чем у тобрамицина. Исследование показало, что благоприятный эффект комбинации антибиотиков не обусловлен их модификацией.

Кинетика гибели клеток подобна таковой тобрамицина и характеризуется зависимостью от концентрации. Бактерицидное действие является скорее результатом подавления биосинтеза белка, чем биосинтеза клеточной стенки. Исследования с мечеными антибиотиками выявили энергозависимость поглощения тобрамицина *P.aeruginosa*, и усиление фосфомицином поглощения в дозозависимом режиме. И, наконец, мутанты, устойчивые к фосфомицину и тобрамицину, были ауксотрофны к определённым углеводам и аминокислотам, из чего можно предположить, что рост устойчивости обусловлен мутациями в механизмах специфического активного транспорта. Таким образом, полученные данные продемонстрировали, что фосфомицин усиливает подавление синтеза белка и, в конечном счёте, гибель бактерий.

* Gilead Sciences, Inc., Seattle, Washington, USA.

ШИРОКИЙ ГЕНОМНЫЙ ПОИСК ГЕНОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИКАМ, ПОДАВЛЯЮЩИМ БИОСИНТЕЗ ЭРГОСТЕРОЛА У *SCHIZOSACCHAROMYCES POMBE*.

A GENOMEWIDE SCREEN IN *SCHIZOSACCHAROMYCES POMBE* FOR GENES AFFECTING THE SENSITIVITY OF ANTIFUNGAL DRUGS THAT TARGET ERGOSTEROL BIOSYNTHESIS / Y. FANG*, L. HU, X. ZHOU, W. JAISENG, B. ZHANG, T. TAKAMI, T. KUNO // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY APRIL 2012; 56: 4: 1949—1959.

На основе библиотеки из 3004 мутантных штаммов *Schizosaccharomyces pombe* с неэссенциальными гаплоидными генными делециями был выполнен широкий геномный скрининг нарушений чувствительности к антимикотикам, включая клотримазол и тербинафин, мишенью которых является биосинтез эргостерола. Были идентифицированы 109 сверхчувствительных и 11 устойчивых к указанным антимикотикам мутантов. Белки, чьё отсутствие определяло чувствительность клеток к данным антимикотикам, были классифицированы по выполняемым ими функциям: биосинтез эргостерола, транзит через мембрану, ацетилирование и деацетилирование гистона, убиквитинирование, сигнальная трансдукция, биосинтез и сборка рибосом, регуляция транскрипции и трансляции, организация и биогенез клеточной стенки, митохондриальные функции, метаболизм аминокислот, метаболизм нуклеиновых кислот, метаболизм липидов, мейоз и другие. Также функционально были систематизированы белки, отсутствие которых обеспечивало устойчивость к антимикотикам, а именно, функции митохондрий, убиквитинирование,

транзит через мембрану, полярность клетки, ремоделирование хроматина и некоторые неизвестные функции. У 109 чувствительных штаммов была определена чувствительность к микофунгину, подавляющему (1,3)- β -D-глюкан синтазу, и идентифицировано 57 гиперчувствительных мутантов, предположительно, с нарушенной целостностью клеточной стенки. Полученные данные проливают свет на связь молекулярных механизмов метаболических процессов с откликом клетки на подавление биосинтеза эргостерола и могут дать полезную информацию для выработки стратегий, нацеленных на повышение чувствительности клеток к названным антимикотикам.

* Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, China Medical University, Shenyang, China; Division of Molecular Pharmacology and Pharmacogenomics, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ МИКАФУНГИНА, КАСПОФУНГИНА И АНИДУЛАФУНГИНА В ОТНОШЕНИИ ТРУДНО ПОДДАЮЩЕГОСЯ ЛЕЧЕНИЮ ОППОРТУНИСТИЧЕСКОГО ПАТОГЕНА *CANDIDA GLABRATA*.

COMPARATIVE EFFECTS OF MICA FUNGIN, CASPOFUNGIN, AND ANIDULAFUNGIN AGAINST A DIFFICULT-TO-TREAT FUNGAL OPPORTUNISTIC PATHOGEN, *CANDIDA GLABRATA* / E. SPREGHINI*, F. ORLANDO, M. SANGUINETTI, B. POSTERARO, D. GIANNINI, E. MANSO, F. BARCHIESI // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY MARCH 2012; 56: 3: 1215—1222.

Сравнивали *in vitro* и *in vivo* активности микафунгина, каспофунгина и анидулафунгина в отношении *Candida glabrata*. Определение МПК 28 штаммов показало, что при отсутствии человеческой сыворотки в целом чувствительность к каспофунгину и микафунгину статистически не различалась, тогда как в её присутствии чувствительность к микафунгину становилась ниже, чем к каспофунгину. Значения МБК и кривые гибели клеток во времени показали, что без сыворотки наибольшей активностью обладал микафунгин, затем следовали по мере снижения активности каспофунгин и анидулафунгин; при добавлении сыворотки эффективность каспофунгина и микафунгина была равной. Было испытано терапевтическое действие всех трёх эхинокандинов при экспериментальном системном кандидозе мышей, вызванном чувствительным штаммом *C.glabrata*. Минимальная активная концентрация каспофунгина, микафунгина и анидулафунгина,

по данным определения грибковой нагрузки в почках, составила соответственно 0,25, 1 и 5 мг/кг массы тела в сутки. Были выделены два устойчивых к эхинокандинам штамма *C.glabrata*: лабораторный штамм *C.glabrata* 30, содержащий мутацию Fks2p-P667T, и клинический штамм *C.glabrata* 51, содержащий мутацию Fks2p-D666G. Согласно значениям МПК, активность микафунгина была равна или выше таковой каспофунгина и анидулафунгина. *In vivo* активность микафунгина в отношении указанных устойчивых штаммов проявлялась, начиная с дозы 1 мг/кг/сутки, каспофунгина — с 5–10 мг/кг/сутки, самые высокие стартовые активные дозы были у анидулафунгина, но без статистически значимых различий.

* Department of Biomedical Sciences and Public Health, Clinic Infectious Disease, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy.

АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И СИНЕРГИДНЫЙ ЭФФЕКТ В СОЧЕТАНИИ С ФЛУКОНАЗОЛОМ В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНОК *CANDIDA ALBICANS*.

ANTIBIOFILM ACTIVITY OF CERTAIN PHYTOCOMPOUNDS AND THEIR SYNERGY WITH FLUCONAZOLE AGAINST *CANDIDA ALBICANS* BIOFILMS / M. S. A KHAN, I. AHMAD* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 3: 618—621.

Оценивали подавляющее *in vitro* действие фитосоединений (циннамальдегида, цитраля, эугенола и гераниола) и их комбинаций с флуконазолом и амфотерицином В на зрелые биоплёнки *Candida albicans*. Была также проверена их способность в субингибиторных концентрациях по-

давливать образование биоплёнок. Ингибиторное действие испытанных соединений определяли по снижению ХТТ, обычным и сканирующим электронным микроскопированием (СЭМ). Активность комбинаций с антимикотиками определяли методом «шахматной доски». Клинический и референс-штаммы *C.albicans* (*C.albicans* 04 и *C.albicans* SC5314 соответственно) образовывали мощные биоплёнки. Устойчивость зрелых *Candida* биоплёнок к антимикотикам увеличивалась в ≥ 1024 раз и в 2 раза к циннамальдегиду и гераниолу, увеличения толерантности к эугенолу не было отмечено. Все испытанные соединения в отношении зрелых биоплёнок были активнее амфотерицина В и флуконазола. Эугенол и циннамальдегид в концентрации 0,5 МПК активнее других соединений подавляли образование биоплёнок, а в биоплёнках, растущих в присутствии суб-МПК эугенола и циннамальдегида, согласно данным световой и СЭ микроскопии, наблюдалась деформация трёхмерной структуры биоплёнок. Как показала СЭМ, мишенью этих соединений как у планктонных, так и прикрепленных клеток *C.albicans* была клеточная мембрана. Комбинация эугенола и флуконазола оказывала наибольший синергидный эффект в отношении зрелых биоплёнок *C.albicans* SC5314 (индекс фракционной ингибиторной концентрации =14). Итак, была продемонстрирована перспективность активности эугенола и циннамальдегида в отношении биоплёнок и синергизм действия комбинации их с флуконазолом *in vitro*. Для определения возможности применять полученные данные при лечении образующего биоплёнки кандидоза необходима оценка в условиях *in vivo*.

* Department of Agricultural Microbiology, Aligarh Muslim University, Aligarh 202002, India.

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.



Превенар 13
ваш вклад в будущее



МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА МАЛЫША ОТ ЧАСТЫХ И ОПАСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПНЕВМОКОККОМ

Краткая информация по применению вакцины ПРЕВЕНАР 13®

Вакцина Превенар 13 представляет собой капсульные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

Вакцина для профилактики пневмококковых инфекций

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Введение вакцины Превенар 13 вызывает выработку антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекции, вызываемых включенными в вакцину 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F серотипами пневмококка.

Согласно рекомендациям ВОЗ для новых конъюгированных противопневмококковых вакцин, проведена оценка эквивалентности иммунного ответа при использовании вакцин Превенар 13 и Превенар по совокупности трех независимых критериев: процент пациентов, достигших концентрации специфических антител IgG > 0,35 мкг/мл; средние геометрические концентрации иммуноглобулинов (IgG GMS) и опсонифагоцитарная активность бактерицидных антител (ОБА тип > 1:8). Введение Превенар 13 вызывает выработку иммунного ответа на все 13 вакцинальных серотипов, эквивалентного по вышеуказанным критериям вакцине Превенар.

Вакцина Превенар 13 включает до 90% всех серотипов, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), в том числе устойчивых к лечению антибиотиками. Наблюдения, проведенные в США с момента введения 7-валентной конъюгированной вакцины Превенар, позволяют предположить, что наиболее тяжелые случаи инвазивной пневмонии связаны с действием серотипов, включенных в Превенар 13 (1, 3, 7F и 19A), в частности серотип 3 непосредственно связан с заболеванием некротизирующей пневмонией.

После введения трех доз Превенар 13 при первичной вакцинации детей в возрасте до 6 мес. отмечен значительный подъем уровня антител ко всем серотипам вакцины. После введения двух доз при первичной вакцинации Превенар 13 в рамках массовой иммунизации детей той же возрастной группы также отмечается значительный подъем титров антител ко всем компонентам вакцины, но уровень IgG > 0,35 мкг/мл для

серотипов 6B и 23F определялся у меньшего процента детей. Вместе с тем, концентрация антител после введения ревакцинирующей дозы Превенар 13 по сравнению с концентрацией антител перед введением ревакцинирующей дозы увеличивалась для всех 13-ти серотипов. Формирование иммунологической памяти показано для обоих указанных выше схем вакцинации. Вторичный иммунный ответ на ревакцинирующую дозу у детей второго года жизни при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации сравним для всех 13 серотипов.

Превенар 13 содержит общие с вакциной Превенар семь серотипов и белок-носитель CRM₁₉₇. Сравнительная идентичность обеих вакцин по иммуногенности и профилю безопасности позволяет перейти с Превенара на Превенар 13 на любом этапе вакцинации ребенка, а дополнительные 6 серотипов в Превенар 13 обеспечивают более широкую защиту от ИПИ.

НАЗНАЧЕНИЕ

Профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериэмию, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте от 2 мес до 5 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар 13 или Превенар (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения: Вакцину вводят внутримышечно - в переднебоковую поверхность бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (детям старше 2-х лет), в разовой дозе 0,5 мл.

Схема вакцинации детей

Возраст начала вакцинации	Доза	Количество доз	Схема
От 2 до 6 месяцев	0,5 мл	3 + 1 ревакцинация	3 дозы с интервалом не менее 1 месяца, первая доза обычно вводится в возрасте 2-х месяцев, 4-я доза (т.е. ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни, оптимально в 12-15 месяцев
От 7 до 11 месяцев	0,5 мл	2 + 1 ревакцинация	2 дозы с интервалом не менее 1 месяца, 3-я доза (т.е. ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни
От 12 до 23 месяцев	0,5 мл	2	2 дозы с интервалом между введениями не менее 2 месяцев
От 2 до 5 лет	0,5 мл	1	1 доза однократно

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность вакцины Превенар 13 изучена на здоровых детях (4429 детей/14 267 доз вакцины) в возрасте от 6 недель до 11-16 мес. Во всех исследованиях Превенар 13 применялся одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.

Кроме того, безопасность вакцины Превенар 13 оценена у 354 детей в возрасте от 7 мес. до 5 лет, ранее не вакцинированных ни одной из пневмококковых конъюгированных вакцин. Наиболее частыми нежелательными реакциями были реакции в месте инъекции, повышение температуры, раздражительность, снижение аппетита и нарушение режима сна.

У детей старшего возраста при первичной вакцинации Превенар 13 наблюдалась более высокая частота местных реакций, чем у детей первого года жизни.

ПРЕДостороЖения

Передозировка Превенар 13 маловероятна, так как вакцину выпускают в шприце, содержащем только одну дозу. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и прочие виды взаимодействия. Данные о взаимодействии Превенар и Превенар 13 на не-CRM₁₉₇-основанные пневмококковые конъюгированные вакцины отсутствуют. Превенар 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых

лет жизни. Превенар 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным, столбнячным, бесклеточным или коклюшечным коклюшом, *Haemophilus influenzae* типа b, инактивированным полиомеяльным, гепатита B, коревым, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы - без изменения реактогенности и иммунологических показателей.

При однократной вакцинации Превенар 13 и другими вакцинами инъекция делается в разные участки тела.

ФОРМА ВЫПУСКА

Суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл/доза. По 0,5 мл в шприце вместимостью 1 мл из прозрачного бесцветного стекла (тип I).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Подробнее информацию по применению препарата Превенар 13 см. в полной инструкции по медицинскому применению.

Литература

1. Инструкция по применению препарата Превенар 13. Регистрационное удостоверение № ЛП-000798 от 03.10.2011 г.

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.

