

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 57



9–10'2012

Научно-практический журнал



Зофлокс

офлоксацин

**Ключ к лечению острых
и хронических инфекций!**



Оптимальная фармакокинетика

Широкий антибактериальный спектр

Бактерицидный эффект



Asfarma
InternationalPharmaMarketing

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

9—10'2012

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 С. В.
Проф. Яроцкий С. В.

Научные редакторы

к.м.н. Кузнецова С. М.
к.б.н. Бежавская 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

Краснопольская Л. М., Кац Н. Ю., Усов А. И.,
Барков А. В., Винокуров В. А.
Погруженное культивирование штамма базидиомицета
Lentinus edodes с широким спектром биологической
активности

В помощь практикующему врачу

Романцов М. Г., Мельникова И. Ю., Сарвилина И. В.
Синдром «часто болеющий ребёнок»
Заплутанов В. А., Романцов М. Г., Тихонова Е. О.,
Альмяшева Р. З., Ляпина Е. П.,
Павелкина В. Ф., Шульдяков А. А.
Особенности течения острых кишечных инфекций
с оценкой эффективности патогенетической терапии
Хрянин А. А., Решетников О. В., Сафронов И. Д.
Роль экзогенных протеолитических ферментов
в иммуногенезе при урогенитальных инфекциях
Зуева Л. В.
Применение антибактериального препарата Зофлокс
при лечении инфекционной патологии нижних
дыхательных путей, осложняющей ОРВИ
у пожилых людей

Обзоры

Гостев В. В., Сидоренко С. В.
SCC-тес кассеты, эволюция и генетические линии
метициллинорезистентных золотистых стафилококков
Никитин А. В.
Боцепревир и телапревир: клиническая эффективность,
безопасность и лекарственные взаимодействия

Original Papers

- 3** Krasnopol'skaya L. M., Kats N. Yu., Usov A. I.,
Barkov A. V., Vinokurov V. A.
Submerged Cultivation of *Lentinus edodes* Strain
with Broad Spectrum Biological Activity

Guidelines for Practitioners

- 8** Romantsov M. G., Melnikova I. Yu., Sarvilina I. V.
Frequently Ill Child Syndrome
- 17** Zaplutanov V. A., Romantsov M. G., Tikhonova E. O.,
Almyasheva R. Z., Lyapina E. P.,
Pavelkina V. F., Shuldyakov A. A.
Characteristics of Acute Intestinal Infection Process
and Evaluation of Pathogenetic Therapy Efficacy
- 25** Khryanin A. A., Reshetnikov O. V., Safronov I. D.
Impact of Exogenous Proteolytic Enzymes
on Immunogenesis in Patients with Urogenital Infections
- 32** Zueva L. V.
Zoflox, an Antibacterial Drug, in Treatment
of Infectious Pathologic Processes
in the Lower Respiratory Tract Complicating
Acute Respiratory Viral Infection in Elderly Patients

Reviews

- 38** Gostev V. V., Sidorenko S. V.
Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*, Evolution and
Genetic Lines of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*
- 47** Nikitin A. V.
Boceprevir and Telaprevir: Clinical Efficacy,
Safety and Drug-Drug Interactions

По страницам журналов 50 Abstracts

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

Погруженное культивирование штамма базидиомицета *Lentinus edodes* с широким спектром биологической активности

Л. М. КРАСНОПОЛЬСКАЯ¹, Н. Ю. КАЦ¹, А. И. УСОВ², А. В. БАРКОВ¹, В. А. ВИНОКУРОВ³

¹ ФГБУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» РАМН

² Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

³ Российский государственный университет нефти и газа им. И. М. Губкина

Submerged Cultivation of *Lentinus edodes* Strain with Broad Spectrum Biological Activity

L. M. KRASNOPOLSKAYA, N. YU. KATS, A. I. USOV, A. V. BARKOV, V. A. VINOKUROV

G. F. Gause Research Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

I. M. Gubkin Russian State University of Petroleum and Gases, Moscow

Отобран штамм *Lentinus edodes*, способный к интенсивному образованию антибиотика лентинамицина В, метаболита эри-таденина, обладающего гиполипидемической активностью, и биологически активных водорастворимых эндополисахаридов. Оптимизирована питательная среда для погруженного культивирования отобранного штамма, что обеспечило сокращение длительности процесса культивирования и двукратное увеличение выходов биомассы гриба и эндополисахаридов до 21 г/л и 4,8 г/л культуральной жидкости соответственно. Суммарная фракция водорастворимых полисахаридов из мицелия отобранного штамма содержала в качестве нейтральных моносахаридов глюкозу, галактозу, маннозу, арабинозу и ксилозу, основным моносахаридом являлась глюкоза. Предложенный способ погруженного культивирования отобранного штамма позволяет получать несколько целевых веществ за один технологический процесс.

Ключевые слова: погруженное культивирование, *Lentinus edodes*, лентинамицин В.

A highly potent strain of *Lentinus edodes* producing lentinomycin B, an erythadenin metabolite showing hypolipidemic activity, and biologically active water soluble endopolysaccharides was isolated. The optimum composition of the medium for the strain submerged cultivation was developed. The medium provided shorter period of the strain cultivation and a 2-fold increase of the biomass yield and production of the endopolysaccharides up to 21 g/l and 4.8 g/l of the culture fluid respectively. The total fraction of the water soluble polysaccharides isolated from the mycelium contained glucose, galactose, mannose, arabinose and xylose as the neutral monosaccharides. Glucose was the main monosaccharide. The procedure of the strain submerged cultivation provided production of several final substances during a single technological cycle.

Key words: submerged cultivation, *Lentinus edodes*, lentinomycin B.

Введение

Съедобный культивируемый гриб *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (syn. *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler (шиитаке, сиитакэ, пилолистник съедобный) обладает широким спектром биологической активности. Его метаболиты, в число которых входят как низкомолекулярные соединения, так и биополимеры, способны проявлять иммуномодулирующие, противоопухолевые, гиполипидемические, гипогликемические, противовирусные, антибактериальные, антиоксидантные и др. свойства. Наиболее известен полисахарид клеточной стенки гриба — лентинан, представляющий собой β -D-глюкан и используемый в Япо-

нии для производства противоопухолевого лекарственного средства того же названия [1–8].

Ранее нами была изучена антибиотическая активность 15 штаммов *L. edodes* и выявлено восемь штаммов, высокоактивных в отношении использованных тест-организмов: *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и др. В качестве основного действующего вещества был идентифицирован антибиотик лентинамицин В, относящийся к группе алифатических спиртов с двойными и тройными связями. Кроме того, 4 из отобранных штаммов показали способность к синтезу эритаденина — метаболита с гиполипидемической активностью. За исключением одного штамма все отобранные культуры при погруженном культивировании выделяли действующие вещества в культуральную жидкость и не накапливали их в мицелии [1].

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 119021 Москва, Б.Пироговская, 11, строение 1. НИИНА РАМН

Повышение рентабельности и снижение экономических рисков биотехнологических производств может быть достигнуто в числе прочего за счёт увеличения числа целевых продуктов, получаемых за один технологический цикл. В нашем исследовании целесообразно было использовать для получения перспективных метаболитов не только культуральную жидкость *L.edodes*, но и мицелий гриба, способный содержать биологически активные полисахариды и их комплексы с белками.

В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в отборе штамма *L.edodes*, сочетающего способность к синтезу лентинамицина В и эритаденина с высоким выходом эндополисахаридов, обладающих противоопухолевой активностью, и разработке питательной среды, обеспечивающей эффективность процесса погруженного культивирования.

Материал и методы

В ходе работы были исследованы 8 штаммов *L.edodes* (3, 4, 5, 7, 8, 12, 14 и 15) из коллекции лаборатории биосинтеза биологически активных веществ ФГБУ «НИИНА» РАМН. Хранение штаммов и их выращивание на плотных средах и в погруженной культуре осуществляли по [1].

Питательные среды для погруженного культивирования готовили, комбинируя два источника углерода (глюкоза 20 г/л, растительное масло 10 мл/л), и два источника азота (соевая мука 10 г/л и кукурузный экстракт 1 мл/л в сочетании с нитратом натрия 1 г/л). Среда содержала также минеральные источники фосфора, калия и магния.

Длительность процесса погруженного культивирования составляла от 4 до 11 суток. По его окончании мицелий отфильтровывали от культуральной жидкости, промывали дистиллированной водой и сушили при температуре 37°C до постоянного веса. Содержание влаги в воздушно-сухом мицелии культуры составляло 5–7%. В опытах определяли содержание воздушно-сухой биомассы весовым методом и рН фильтрата культуральной жидкости с помощью иономера универсального.

Для оптимизации состава среды для погруженного культивирования использовали два метода математического планирования: метод полного факторного эксперимента (ПФЭ) и метод крутого восхождения [9, 10]. Для обработки результатов применяли программу Statistica 6.0.

Для приготовления водного экстракта мицелия или плодовых тел навеску предварительно измельченного воздушно-сухого мицелия (3,6 г) экстрагировали 100 мл кипящей воды. Экстракцию проводили в автоклаве при режиме 1,2 атм. в течение 1 ч. Экстракт отделяли от мицелия фильтрованием. Суммарную полисахаридную фракцию водорастворимых полисахаридов погруженного мицелия *L.edodes* получали, добавляя в экстракт 4 объёма 96% этанола. Полученный осадок

отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 20 мин. Затем осадок растворяли в небольшом количестве воды, раствор фильтровали и лиофилизировали.

Количественное определение водорастворимых полисахаридов водных экстрактов погруженного мицелия и мицелия плодовых тел проводили с использованием цветной реакции с фенолом и серной кислотой [11].

Состав моносахаридов определяли с помощью газожидкостной хроматографии на хроматографе «Agilent Technologies» модель 5790А («Hewlett Packard», США), предварительно проводя полный гидролиз навески суммарной фракции водорастворимых полисахаридов посредством их полного гидролиза 2 М трифторуксусной кислотой при 100°C в течение 8 ч.

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы следовало отобрать штамм *L.edodes*, сочетающий высокую антибиотическую активность с интенсивной продукцией биомассы и эндополисахаридов. Отбор провели среди шести штаммов с высокой антибиотической активностью. Из дальнейшей работы был исключен штамм 14, накапливающий лентинамицин В в мицелии, что затрудняет работы по выделению и химической очистке целевых продуктов, и штамм 5, выход погруженной биомассы которого по предварительным результатам не превосходил 5 г/л культуральной жидкости (КЖ).

Для определения накопления воздушно-сухой биомассы и эндополисахаридов штаммами *L.edodes* провели их 7-дневное погруженное культивирование на базовой среде с глюкозой и соевой мукой. В таблице 1 приведены полученные результаты в пересчёте на абсолютно сухой вес мицелия. Наибольший выход биомассы был отмечен у штаммов 12, 7 и 3, водорастворимых эндополисахаридов — у штаммов 15, 12 и 4. Конечный рН фильтратов культуральной жидкости изученных штаммов на 7-е сутки составлял 3,25–3,45 при исходном рН среды 6,2.

Экспресс-определение длительности процесса погруженного культивирования показало, что у штаммов 3 и 12 она составляет 6 суток, у остальных — превышает это значение.

Для дальнейшей работы был выбран штамм 15, как активный продуцент лентинамицина А, эритаденина и эндополисахаридов.

Следующий этап работы был посвящен разработке жидкой питательной среды для погруженного культивирования отобранного штамма. Её начали с качественного подбора источников пи-

Таблица 1. Выход биомассы и эндополисахаридов при погруженном культивировании штаммов *L.edodes*

Штаммы	Накопление воздушно-сухой биомассы, г/л	Содержание водорастворимых полисахаридов в мицелии, %	Выход водорастворимых полисахаридов мицелия, г/л КЖ
3	13,7	4,4	0,60
4	11,4	6,1	0,70
7	14,7	4,4	0,65
8	9,8	4,4	0,43
12	15,1	5,0	0,75
15	10,7	8,1	0,87

Таблица 2. Содержание водорастворимых полисахаридов в погруженном мицелии *L.edodes* штамма 15 в зависимости от состава жидкой питательной среды

Показатель	Жидкие питательные среды			
	L 1 (глюкоза, соевая мука)	L 7 (растительное масло, соевая мука)	L 9 (растительное масло, кукурузный экстракт)	L 21 глюкоза, растительное масло, соевая мука
Выход водорастворимых эндополисахаридов, г/л КЖ	0,96	0,64	1,24	2,02

Таблица 3. Матрица планирования и результаты полного факторного эксперимента

и	X1 (растительное масло)	X2 соевая мука	X3 глюкоза	X4 KH_2PO_4	Yи воздушно-сухая биомасса, г/л	Обозначение строк	Коэффициент регрессии, b_i
1	—	—	—	—	10,8	«1»	11,76
2	+	—	—	—	9,5	X1	0,13
3	—	+	—	—	12,5	X2	2,01
4	+	+	—	—	16,0	X1X2	0,56
5	—	—	+	—	10,9	X3	-0,06
6	+	—	+	—	9,1	X1X3	-0,14
7	—	+	+	—	13,6	X2X3	0,10
8	+	+	+	—	13,9	X1X2X3	-0,12
9	—	—	—	+	9,8	X4	-0,27
10	+	—	—	+	9,5	X1X4	0,04
11	—	+	—	+	13,1	X2X4	0,06
12	+	+	—	+	13,4	X1X2X4	-0,31
13	—	—	+	+	9,2	X3X4	0,10
14	+	—	+	+	9,2	X1X3X4	0,31
15	—	+	+	+	13,2	X2X3X4	0,19
16	+	+	+	+	14,6	X1X2X3X4	0,22

Примечание. Доверительный интервал $\varepsilon = 0,7$, уровень значимости 5%.

тания, изучая эффективность сред, различающихся сочетанием источников углерода и азота. Полученные результаты показали, что наибольшую продукцию эндополисахаридов штаммом *L.edodes* 15 обеспечивает среда L 21, содержащая в своем составе глюкозу (20 г/л), растительное масло (10 мл/л), соевую муку (10 г/л) и минеральные соли (табл. 2). Выход воздушно-сухой биомассы *L.edodes* штамма 15 при культивировании на данной среде в среднем составлял 8–12 г/л на 6–7-е сутки культивирования. Ранее было показано, что среда L 1 обеспечивала высокую антибиотическую активность отобранного штамма.

Далее была проведена оптимизация количественного состава ингредиентов среды L 21. Исследовали четыре фактора: глюкозу, растительное масло, соевую муку и дигидрофосфат калия. Средний уровень концентрации глюкозы составил 15 г/л, растительного масла — 13 мл/л, соевой муки 13 г/л, дигидрофосфата калия — 2,5 г/л. Единица варьирования концентрации глюкозы составила 5 г/л, растительного масла — 3 мл/л, соевой муки — 3 г/л, дигидрофосфата калия — 0,5 г/л. Длительность процесса культивирования составляла 6 сут. Критерием оценки (Yи) служил выход воздушно-сухой биомассы.

На основании составленной матрицы планирования был проведен эксперимент, результаты которого представлены в табл. 3.

Полученные в ПФЭ результаты позволили рассчитать коэффициенты регрессии (b_i). Сопоставление их абсолютных значений с величиной доверительного интервала (ε) показало, что на образование биомассы статистически значимое влияние оказывает соевая мука, концентрация которой находилась в лимитирующей области.

Полученные в ПФЭ результаты были использованы для построения поверхностей отклика в трёхмерном пространстве, отражающей зависимость накопления биомассы от исследованных факторов.

Экстраполяция поверхности отклика, описывающей зависимость выхода биомассы от концентраций соевой муки и дигидрофосфата калия (рис. 1) позволила предположить, что положительное воздействие на выход биомассы при повышении концентрации соевой муки может оказать уменьшение концентрации дигидрофосфата калия. Поэтому в первом опыте по методу крутого восхождения одновременно увеличивали концентрацию соевой муки и снижали концентрацию дигидрофосфата калия по алгоритму, рассчитанному в соответствии с величинами коэффициентов регрессии. Длительность процесса культивирования составила 6 сут.

В первом опыте по методу крутого восхождения максимальное увеличение выхода абсолютно сухой биомассы в сравнении с исходной средой составило 64% ($18,0 \pm 0,2$ г/л КЖ).

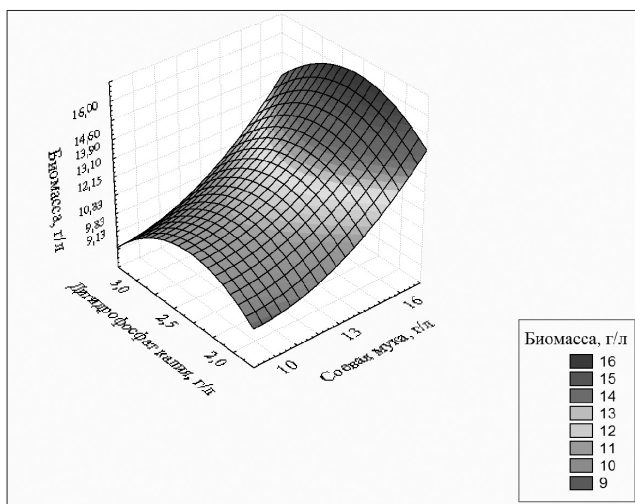


Рис. 1. Зависимость выхода биомассы *L.edodes* штамма 15 от концентраций соевой муки и дигидрофосфата калия. Поверхность отклика, построенная по результатам ПФЭ.

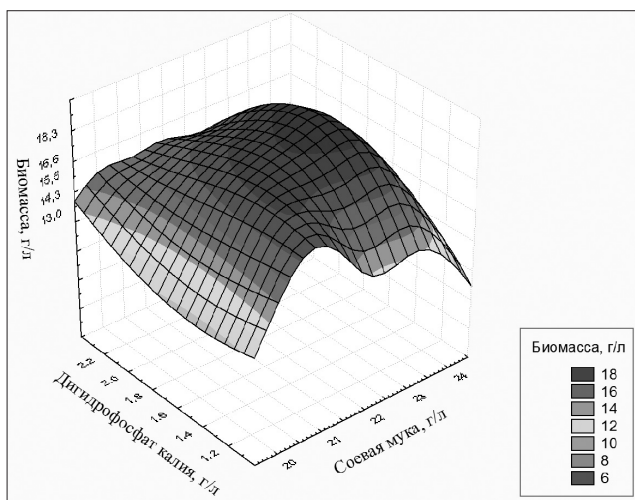


Рис. 2. Зависимость выхода биомассы *L.edodes* штамма 15 от концентраций соевой муки и дигидрофосфата калия. Поверхность отклика, построенная по результатам ПФЭ и опытов по методу крутого восхождения.

Дальнейшее увеличение содержания соевой муки было нецелесообразно, так как гриб был не способен её полностью утилизировать. Поэтому во втором опыте по методу крутого восхождения продолжили постепенное уменьшение концентрации дигидрофосфата калия без изменений содержания соевой муки. Наивысший показатель содержания абсолютно сухой биомассы составил $21,2 \pm 0,4$ г/л КЖ, что практически в два раза превышало выход биомассы на исходной среде. Выход эндополисахаридов на оптимизированной среде достигал 4,8 г/л КЖ.

Поверхность отклика, рассчитанная с использованием всего массива полученных результатов, представлена на рис. 2.

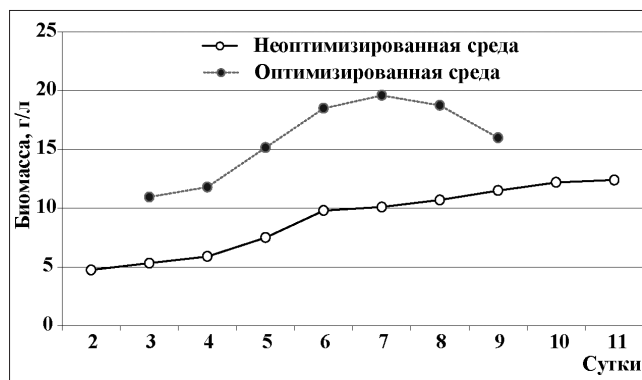


Рис. 3. Накопление воздушно-сухой биомассы *L.edodes* штамма 15 в процессе погруженного культивирования на оптимизированной среде и неоптимизированной.

Изучение длительности процесса погруженного культивирования *L.edodes* штамма 15 на оптимизированной и исходной среде показало (рис. 3), что наряду с двукратным увеличением выхода биомассы оптимизация привела также к существенному сокращению длительности процесса погруженного культивирования. Разработанная методом математического планирования среда обеспечивала стабильность периодического процесса культивирования отобранного штамма, что выражалось в стабильности выходов биомассы и содержания в ней эндополисахаридов, значения конечного pH культуральной жидкости и длительности процесса, а также в морфологической однородности погруженного мицелия, которая отсутствовала при использовании исходных сред.

Выделенная из погруженного мицелия *L.edodes* штамма 15, полученного при выращивании его на оптимизированной среде, суммарная фракция водорастворимых полисахаридов была охарактеризована по составу нейтральных моносахаридов. Полученные результаты показали, что основным моносахаридом была глюкоза (36,83%), ей существенно уступали по содержанию галактоза и манноза — 12,30 и 9,78% соответственно, в качестве минорных моносахаридов присутствовали арабиноза и ксилоза — 1,89 и 0,86% соответственно.

Погруженная культура *L.edodes* штамм 15, полученная на оптимизированной среде, была использована для подтверждения биологической активности. С этой целью выделенные из культурального фильтрата препараты-сырцы лентинамицина В и эритаденина, а также полученная суммарная фракция водорастворимых полисахаридов мицелия были переданы для проведения соответствующих испытаний. Методами тонкослойной хроматографии с последующим биоавтографическим проявлением на *B.subtilis* и *A.niger* было показано, что состав антибиотического комплекса и его активность остались без изменений. Суммар-

ная фракция водорастворимых эндополисахаридов проявила достоверную противоопухолевую активность в опыте *in vivo* на модели перевиваемого мышинного лимфолейкоза Р 388 [12, 13].

Выводы

1. Отобран штамм *L.edodes* с широким спектром биологической активности. *L.edodes* штамм 15 — активный продуцент антибиотика лентинамицина В, эритаденина, обладающего гиполипидемическими свойствами, и противоопухолевых водорастворимых эндополисахаридов. Лентинамицин В и эритаденин накапливаются в культуральной жидкости продуцента, полисахариды — в мицелии.

2. Использование отобранного штамма *L.edodes* позволяет получать несколько целевых продуктов за один технологический цикл, что способно повысить рентабельность биотехнологического производства.

3. Разработана жидкая питательная среда для погруженного культивирования отобранного штамма, обеспечивающая практически двукрат-

ное увеличение выхода его биомассы и водорастворимых эндополисахаридов по сравнению с исходной средой и существенное сокращение длительности процесса выращивания.

4. Суммарная фракция водорастворимых полисахаридов мицелия содержит в своем составе пять нейтральных моносахаридов: глюкозу, галактозу, маннозу, арабинозу и ксилозу, основным моносахаридом является глюкоза.

5. Выделенные из погруженной культуры *L.edodes* штамм 15, выращенной на оптимизированной среде, препараты лентинамицина, эритаденина, водорастворимых эндополисахаридов были переданы для испытаний, подтвердивших их биологическую активность.

Работа частично выполнена в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 годы» при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соболева Н.Ю., Краснопольская Л.М., Федорова Г.Б., Камруха Г.С. Антибиотические свойства штаммов базидиального гриба *Lentinus edodes*. Антибиотики и химиотер 2006; 51: 7: 3—8.
2. Ли Юй, Тулигуэл, Бао Хайин, Широких А.А., Широких И.Г., Егошина Т.Л., Кириллов Д.В. Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях / Под общей ред В.А. Сысueva). Киров: 2009; 320.
3. Kamiya T., Saitoh Y., Hashimoto M., Seki H. Hypocholesterolemic alkaloids of *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. — I. Structure and synthesis of eritadenine. Tetrahedron 1972; 28: 899—906.
4. Ishikawa N.K., Kasuya M.C.M., Vanetti M.C.D. Antibacterial activity of *Lentinula edodes* grown in liquid medium. Brazil J Microbiol 2001; 32: 3: 206—210.
5. Hassegawa R., Kasuya M.C.M., Vanetti M.C.D. Growth and antibacterial activity of *Lentinula edodes* in liquid media supplemented with agricultural wastes. Microbiol Biotechnol 2005; 8: 2: 212—217.
6. Wu X.J., Hansen C. Antioxidant capacity, phenolic content, and polysaccharide content of *Lentinus edodes* grown in whey permeate-based submerged culture. J. Food Sci 2008; 73: 1: 1—8.
7. Wasser S. Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms. Minireview. Appl. Microbiol. Biotech. 2011; 89: 5: 1323—1332.
8. Patel S., Goyal A. Recent developments in mushrooms as anti-cancer therapeutics: a review. J Biotech 2012; 2: 1—15.
9. Максимов В.Н. Многофакторный эксперимент в биологии. М.: Из-во МГУ. 1980; 280.
10. Максимов В.Н., Федоров В.Д. Применение методов математического планирования эксперимента. М.: Изд-во МГУ. 1969; 128.
11. Dubois M., Gilles K.A., Hamilton J.K., Rebers P.A., Smith F. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. Anal Chem 1956; 28: 3: 350—356.
12. Леонтьева М.И., Барков А.В., Соболева Н.Ю., Исакова Е.Б., Автономова А.В., Бухман В.М., Винокуров В.А., Краснопольская Л.М. Погруженная биомасса *Agrocybe aegerita*, *Lentinus edodes*, *Laetiporus sulphures* с высоким содержанием эссенциальных жирных кислот и противоопухолевыми свойствами. Иммунопатология, аллергология, инфектология (Труды II Междисциплинарного микологического форума). М.: 2010; 1: 257.
13. Тренин А.С., Цвигун Е.А., Соболева Н.Ю., Автономова А.В., Краснопольская Л.М. Антимикробная и гиполипидемическая активность штаммов *Lentinus edodes* и *Ganoderma lucidum*. Иммунопатология, аллергология, инфектология (Труды II Междисциплинарного микологического форума). М.: 2010; 1: 270.

Синдром «часто болеющий ребёнок»

М. Г. РОМАНЦОВ¹, И. Ю. МЕЛЬНИКОВА, И. В. САРВИЛИНА²

¹ Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону

Frequently Ill Child Syndrome

M. G. ROMANTSOV, I. YU. MELNIKOVA, I. V. SARVILINA

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

South Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don

Проведена оценка эффективности применения циклоферона у часто болеющих детей (ЧБД) на основе динамики протеомного профиля плазмы крови. Под наблюдением находилась группа из 37 ЧБД в возрасте от 4 до 10 лет. Применялись рекомендованные схемы введения циклоферона. На основе компьютерного программного комплекса выполнялся анализ результатов исследования, который включал данные анамнеза у ЧБД, клинической симптоматики, оценки инфекционного индекса, данные электрофоретического и масс-спектрометрического методов исследования плазмы крови до приёма и на фоне приёма циклоферона. Показано, что чувствительными и специфичными параметрами для оценки эффективности разрабатываемых режимов лечения и профилактики респираторной заболеваемости у ЧБД являются показатели интенсивности белков Rho- и Ras-сигнальных путей в протеомном профиле крови. Показана эпидемиологическая эффективность циклоферона как средства неспецифической иммунопрофилактики у часто болеющих детей в период сезонного подъёма респираторной заболеваемости и гриппа.

Ключевые слова: часто болеющие дети, циклоферон, лечение, профилактика.

The efficacy of cycloferon use in the treatment of frequently ill children (FIC) was estimated by the dynamics of the blood plasma proteomic profile. A group of FIC at the age of 4 to 10 years were observed. Cycloferon was administered according to the standard schemes. The results were analysed by the computer programme complex, including the anamnesis, clinical symptoms, infection index, findings of the electrophoretic and mass-spectrometric analyses of the blood plasma before and after the drug use. The intensity indices of the Rho and Ras proteins, the signal pathways, in the blood proteomic profile proved to be sensitive and specific parameters for estimating the regimens of the therapy and prophylaxis of respiratory tract infection in FIC. The epidemiologic efficacy of cycloferon, as an agent of nonspecific immunoprophylaxis for FIC during seasonal prevalence of respiratory tract infection and influenza cases was shown.

Key words: frequently ill children, cycloferon, treatment, prophylaxis.

Введение

К группе часто болеющих детей (ЧБД), как справедливо считает J. Bartlett (2001), следует относить «пациентов с рекуррентным (повторным) ОРЗ, болеющих 8 и более раз в год. Отечественная педиатрия выделяет категорию «ЧБД», которая характеризуется частыми хроническими заболеваниями ЛОР-органов, бронхолёгочной системы, вегетососудистыми дистониями и заболеваниями ЖКТ [1, 2].

Сложность профилактики и лечения основной патологии у детей, часто болеющих повторными ОРЗ, определяется множеством причин, среди которых можно выделить:

1) наличие более 200 инфекционных агентов, вызывающих ОРЗ;

- 2) вирусно-бактериальные ассоциации;
- 3) онтогенетические особенности ребёнка;
- 4) дисбаланс в работе нейроиммуноэндокринных взаимодействий;
- 5) нарушения микробиоценоза носоглотки, дыхательных путей и ЖКТ;
- 6) нерациональное назначение антибиотиков и иммуностропных лекарственных средств [3–5].

К часто болеющим относят детей в соответствии с инфекционным индексом, определяемым как отношение суммы всех случаев ОРЗ (в течение года) к возрасту ребёнка. У ЧБД инфекционный индекс составляет от 1,1 до 3,5, а у редко болеющих детей он колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребёнком продолжается меньше года, то рассчитывают индекс резистентности — это отношение числа перенесённых ребёнком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим часто болеющим можно счи-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект д. 47. СЗМУ им. И. И. Мечникова

тать ребёнка, если его индекс резистентности составляет 0,33 и более [2].

В настоящее время выделяют 5 групп ЧБД, достоверно различающихся по многим параметрам.

1-я группа. В неё входят дети с преобладающими явлениями аллергии и аллергической патологией в анамнезе, как по материнской, так и по отцовской линии. У родственников часто выявляются заболевания органов пищеварения, патология носоглотки и органов дыхания. У матерей чаще выявляют гестозы первой и второй половины беременности и ОРЗ в периоде беременности. У детей 1-й группы при рождении выявляют паратрофический статус, свидетельствующий о склонности к аллергии. Повторные заболевания у детей связаны с переводом на искусственное вскармливание и началом посещения детских дошкольных учреждений.

2-я группа. В группу относят преимущественно детей с неврологической патологией. Дисбаланс центральных регуляторных механизмов создает условия для проявления разнообразных органотипических диатезов, на фоне которых развиваются вирусные и бактериальные инфекции, глистно-протозойные инвазии. Дети болеют с рождения, детские дошкольные учреждения, как правило, не посещают. Родители этих детей (особенно матери) чаще нездоровы. У матерей этих детей наблюдаются обострения хронических заболеваний, часто возникают ОРЗ и воспалительные заболевания гениталий, стрессы и депрессивный синдром. Беременность сопровождается угрозой прерывания и/или кровотечениями, определяется большое количество травмирующих факторов в родах (преждевременные и/или запоздалые роды, слабость родовой деятельности, стремительные роды, роды с кесаревым сечением, тазовое предлежание плода), что приводит к острой травме ЦНС новорожденного.

3-я группа. Ее составляют дети с вегетососудистыми дистониями, обусловленными наследственным характером. Все матери этих детей страдают различными формами вегетососудистой дистонии. ОРЗ проявляется длительным субфебрилитетом и периодами длительного (до нескольких месяцев) кашля. Часто встречаются заболевания ЖКТ.

4-я группа. В неё входят дети с преимущественным поражением лимфатической системы с рождения, что обуславливает возможность большой частоты различных болезней с выраженной клинической симптоматикой, гипертермией, сменяющейся субфебрилитетом. Аллергозы у этих детей проявляются дерматореспираторным синдромом. Подобная патология выявляется у отцов детей и родственников по отцовской линии. Беременность матерей этих детей сопровож-

дается угрозой прерывания с маточными кровотечениями во II триместре. Роды стремительные. Дети рождаются с признаками лимфатизма, болеют с рождения, частота повторных ОРЗ нарастает при встрече с антигенной нагрузкой.

5-я группа. Включает детей с преимущественным обменно-конституциональным нарушением. У детей наблюдаются заболевания инфекционной природы, чаще бактериальной, на фоне обменно-конституциональных нарушений с вовлечением в патологический процесс органов мочевого выделения. Заболевания непрерывно рецидивируют. ОРЗ затяжные, продолжительностью до 5 недель, отмечается гипертермия с субфебрилитетом. Дети начинают болеть при переводе их на искусственное вскармливание и при посещении детских дошкольных учреждений. Во всех семьях у родителей выявляются обменные заболевания и хроническая патология органов мочевого выделения. Беременность у матерей сопровождается гестозом первой половины и обострением хронического пиелонефрита. Роды патологические [1–2].

Выделяют также «условно» и «истинно» ЧБД. «Условно» ЧБД болеют не более 4–5 раз в год, их индекс резистентности составляет 0,33–0,49. У «истинно» ЧБД индекс резистентности выше 0,5. У таких детей отмечается: выраженная наследственная отягощённость; высокая частота острых заболеваний в течение года (от 6–7 раз, при индексе резистентности 0,5 и выше) с продолжительным и осложнённым течением; сопутствующие морфофункциональные отклонения в различных органах и системах; быстрое формирование хронических заболеваний и хронических очагов инфекции.

«Истинно» ЧБД представляют собой группу высокого риска по формированию хронических форм патологии. По клиническим особенностям выделяют 3 основных клинических типа «истинно» ЧБД.

Соматический тип. Формирование данного типа происходит на фоне перинатальной энцефалопатии, аллергического диатеза. Частота острых заболеваний высокая (до 8 раз и более в течение года, индекс резистентности 0,67 и выше). Заболевания сопровождаются выраженной интоксикацией, высокой температурой, фебрильными судорогами. В периоде реконвалесценции отмечается длительный затяжной кашель. Осложнения проявляются в виде простых, обструктивных бронхитов и пневмоний.

Оториноларингологический тип. Формирование данного типа происходит на фоне лимфатического диатеза. Часто отмечается длительный, затяжной, волнообразный характер заболевания (4–6 раз в год).

Смешанный тип. К этому клиническому типу относится наиболее тяжёлый контингент «истин-

но» ЧБД с полисистемными и полиорганными отклонениями в состоянии здоровья. Наиболее часто у детей этого клинического типа выявляются неврологические нарушения вследствие перенесённого перинатального поражения ЦНС (минимальная мозговая дисфункция, гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, синдром повышенной возбудимости). Часто выявляются отклонения функции сердечно-сосудистой системы (систолический шум, пролапсы митрального и трикуспидального клапанов и др.), нарушения функционирования ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, верхних отделов дыхательных путей. Обращает на себя внимание высокая частота поведенческих нарушений (повышенная тревожность, преобладание отрицательных эмоций, неадекватная внутренняя картина заболевания, нарушение сна, аппетита, двигательная расторможенность), а также нервно-психические нарушения преимущественно невротического уровня. Число отклонений возрастает на 3-м и 7-м году жизни, совпадая с возрастными кризисами.

Нервно-психическое развитие «истинно» ЧБД замедлено. Наблюдается задержка активной речи, сенсорики, конструирования как основы формирования логического и наглядно-образного мышления, нарушена моторика мелких мышц, что проявляется в трудностях с одеванием, застегиванием пуговиц, завязыванием шнурков.

Не вызывает сомнения, что патогенетической причиной частых и длительных заболеваний является изменение иммунологической реактивности организма ребенка. Изменения при этом неспецифичны, разнонаправлены и могут затрагивать все звенья иммунитета. Согласно наблюдениям Г. Ф. Железниковой, В. В. Ивановой и Н. Е. Монаховой сведения о цитокинах при ОРВИ носят фрагментарный характер, не позволяя оценить реально цитокиновый ответ при инфицировании респираторными вирусами [6, 7].

Ведущую роль в защите против респираторных вирусов играют IFN 1-го и 2-го типов. Этиологический фактор в виде конкретного вируса-возбудителя ОРВИ играет определенную роль в формировании иммунного ответа у детей, который реализуется в 4 вариантах, различающихся выраженностью, динамикой неспецифической иммуномодуляции, специфического антителообразования и уровнем продукции цитокинов. При этом различна и выраженность инфекционного стресса, если судить по интенсивности выброса в кровь стресс-ассоциированных гормонов (кортизол). Цитокины действуют местно, вызывая реакции воспаления, направленные на ограничение и элиминацию возбудителя инфекции, а «дистанционно» обуславливают развитие общеинфекци-

онного синдрома острой фазы в виде лихорадочной реакции и интоксикации [8, 9].

Описанные иммунологические особенности способствуют повышению восприимчивости к новой инфекции и снижают работоспособность ребёнка.

В основе снижения противоинфекционной резистентности детей лежат транзиторные и функциональные изменения не только иммунной системы, но и всего гомеостаза, что необходимо учитывать при составлении реабилитационных программ. Именно транзиторные (пограничные) состояния связаны с высоким риском формирования хронической патологии и требуют организации своевременных реабилитационных мероприятий с использованием новых медицинских технологий [1, 10, 11].

Так, иммунный дисбаланс, приводящий к развитию тяжёлых и осложнённых форм заболеваний, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. Супрессия синтеза sIgA и выраженные дисбиотические нарушения в кишечнике у ЧБД обуславливают длительную персистенцию условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к усилению клинических симптомов дисбиоза. Установлена тесная взаимосвязь иммунной перестройки у детей с дисбиозом кишечника и респираторной патологией, а при дисбиозе кишечника у детей чаще регистрируются повторные респираторные заболевания [12, 13].

В детском возрасте дисбактериозы формируются под действием вирусных инфекций (ОРЗ, гриппа), а самые тяжёлые формы нарушения микробиоценоза происходят под воздействием активной терапии антибиотиками и химиопрепаратами. Развитию кишечного дисбактериоза способствует и прямое токсическое действие антибиотиков на эпителий и ретикулоэндотелиальную строму слизистой оболочки кишечника [14].

В 88,1% случаев у ЧБД выявляются нарушения микрофлоры толстой кишки, а в 92% — функциональные нарушения ЖКТ и дисбиоз с изменениями в системе иммунитета (повышение уровня CD3+, CD8+, снижение IgA) [13, 15, 16].

Поражение дыхательных путей и кишечника у детей остается недостаточно изученным как с точки зрения этиологии, особенностей клинического течения, механизмов патогенеза, так и принципов лечения. Чаще всего ОРЗ с гастроинтестинальным синдромом регистрируется у детей 1-го года жизни (33,7%), реже у детей от 1 до 2 лет (30,4%), в возрасте 3—7 лет (27,2%), у школьников — в 21,2% случаев. Акушерская патология матери (нефропатия беременных) способствует формированию повышенной склонности детей к повторным ОРЗ, нарушениям иммуногенеза на

уровне клетки, формируя вторичное иммунодефицитное состояние [17].

Для ЧБД особое значение приобретает неспецифическая сопротивляемость организма, одним из наиболее рациональных способов повышения которой является неспецифическая же профилактика. Она включает целый комплекс мероприятий, требующих времени и внимания не только со стороны медицинских работников, но и родителей. Но именно такой метод является наиболее щадящим и безопасным для организма ребёнка и, в конечном счёте, наиболее эффективным. К основным составляющим неспецифической профилактики относятся: нормализация режима дня; закаливающие процедуры; полноценное, богатое белками и витаминами питание; применение витаминно-минеральных средств, адаптогенов, антиоксидантов и иммуномодуляторов [1, 2].

Респираторные инфекции, которые ребенок переносит в раннем возрасте, способствуют формированию иммунитета, однако при их частоте более 6 раз на протяжении года не происходит полное восстановление иммунной функции. Активное вмешательство в работу иммунной системы, исправление дефектов её функционирования входят в задачи иммунокоррекции. Препараты, действующие на процессы созревания и миграции фагоцитирующих клеток, на их функциональную активность влияют прежде всего на уровень неспецифической противоинфекционной защиты. Через влияние на мононуклеарные фагоциты могут быть опосредованы и другие иммуномодулирующие эффекты. Препараты, влияющие на процессы взаимодействия иммунокомпетентных клеток, оказывают разнообразное действие на клеточный и гуморальный иммунитет.

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2 -иммунного ответа, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии. От баланса двух форм иммунного ответа — клеточного и гуморального решающим образом зависит эффективность элиминации возбудителя. Ведущую роль в защите против вирусов играют IFN 1-го и 2-го типа: IFN- α/β и IFN- γ [18, 19].

Обозначенные эффекты IFN позволяют рассматривать их в качестве важных компонентов иммунокорректирующей терапии при различных патологиях. Однако применение IFN в терапии, как и любого другого препарата, сопровождается не только побочными эффектами, но также развитием резистентности к применяемым дозам, что приводит к их последующему повышению, например из-за образования антиинтерфероновых аутоантител против экзогенного рекомбинантного IFN, особенно при длительно текущих

заболеваниях, требующих многократного введения IFN в высоких концентрациях. Другим немаловажным фактором при использовании рекомбинантных IFN является высокая стоимость препаратов, что делает их недоступными для широкого применения [6, 20].

Индукторы IFN представляют собой семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, которые стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы естественного (врождённого) и адаптивного иммунитета, а также способны самостоятельно «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Обладая универсально широким диапазоном фармакологической активности, с выраженным иммуномодулирующим эффектом, индукторы интерферона успешно используются для терапии широкого круга вирусных и бактериальных заболеваний [20].

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является **циклоферон** (меглумина акридон-ацетат, метилглукамина акридон-ацетат) [21—22].

Способностью индуцировать IFN под действием циклоферона обладают исключительно иммунокомпетентные клетки организма: моноциты, макрофаги, лимфоциты и купферовские клетки печени. Циклоферон индуцирует IFN в селезёнке, лёгких и скелетных мышцах. Препарат преодолевает гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует обнаружение IFN в мозге, а умеренные титры IFN обнаруживаются и в кишечнике. Циклоферон начинает индуцировать IFN через 4—8 часов, пик достигается к 8 часу, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 часов.

Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Прямое действие циклоферона нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивая количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках. Препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку IFN как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Именно поэтому циклоферон включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию IFN- γ , при повышении выработки которого циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+-(Т-лимфоцитов).

Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных при хронических и рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях, а также у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловируса, вирусами гепатита. Циклоферон корригирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т. е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2). Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1- β , IL-8 и TNF- α), а также индуцированием моноклеарными продукцией противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF- β). Кроме этого, циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам) [4, 5, 8, 20, 22].

К настоящему времени имеется достаточно большой выбор иммуотропных препаратов [18, 19]. Часто болеющим детям рекомендуются бактериальные иммуномодуляторы: рибомунил, лизаты капсульных микроорганизмов (бронхомунал, ИРС-19, имудон и др.), включающие лизаты основных пневмотропных возбудителей и оказывающих вакцинирующее действие. Они стимулируют ответ Th-1 типа, повышают концентрацию интерферона- γ и ИЛ-2, способствуя выработке более стойкого иммунного ответа.

Интерферониндуцирующая активность некоторых бактериальных вакцин, в частности препарата последнего поколения — рибомунила, позволяет активно применять их в лечебных целях при гриппе. Препарат активирует неспецифическую защиту дыхательных путей — макрофагов, моноцитов, лейкоцитов и естественных клеток-киллеров, что сопровождается повышением продукции интерферона, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и некоторых других цитокинов. Усиливаются хемотаксические и адгезивные свойства макрофагов. Показано, что активация микробицидной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов под действием рибомунила сопровождается индукцией освобождённых активных форм кислорода-натриевых ионов и «кислородным взрывом».

Применение рибомунила в острой стадии заболевания позволяет сократить длительность лихорадки и быстрее купировать интоксикацию. Препарат сочетается с любой противомикробной и симптоматической терапией. Для профилак-

тики осложнений гриппа показаны более длительные курсы приёма (3 недели).

Вакциноподобные препараты, направленные на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя, формируют селективный иммунный ответ против конкретного возбудителя. Бактериальные иммунопрепараты делятся на очищенные бактериальные лизаты, иммуностимулирующие мембранные фракции и бактериальные рибосомы в комбинации с мембранными фракциями. Бактериальные лизаты — бронхомунал, ИРС-19, имудон инициируют специфический иммунный ответ на бактериальные антигены, присутствующие в препарате.

При назначении того или иного иммуномодулятора необходимо руководствоваться правилами клинического применения препаратов данной группы: назначение иммуномодуляторов проводится одновременно с антибактериальными или противовирусными препаратами (с первых дней заболевания); по возбудителю наносится «двойной удар» (антибактериальное средство снижает активность микроорганизма, а иммуномодулятор повышает функциональную активность клеток иммунной системы), позволяя добиться клинического эффекта. Комплексная терапия рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, сопровождающих аллергические заболевания, включает применение иммуномодуляторов для снижения частоты инфекционных осложнений; иммуномодуляторы в виде монотерапии назначаются при проведении иммунореабилитационных мероприятий часто и длительно болеющим лицам, а также перед началом осенне-зимнего сезона с целью профилактики обострений воспалительных заболеваний, особенно в экологически неблагоприятных регионах.

Отношение к использованию иммуномодуляторов колеблется от полного отрицания до злоупотребления включением иммуотропных препаратов в терапию разных заболеваний. Необоснованное назначение иммуномодулирующей терапии не только приводит к её дискредитации, но и может служить причиной тяжёлых осложнений, обусловленных развитием дисфункции иммунной системы, и ухудшения прогноза болезни в связи с отсутствием базисной, традиционной терапии основного заболевания. Не менее серьёзные последствия имеют недооценка роли иммуномодуляторов и отказ от их включения в комплексную терапию болезней, протекающих на фоне вторичного иммунодефицита. В этих случаях также создаются условия для развития осложнений, «хронизации» заболеваний и резкого снижения качества жизни пациентов. На современном этапе заболевания часто сочетаются (более трети всей патологии) с признаками иммуно-

го дисбаланса, требующими включения в комплексную терапию иммуномодуляторов. Врач должен подобрать иммуномодулятор в зависимости от особенностей клинического течения заболевания, его тяжести и стадии, клинических проявлений заболевания, возраста, сопутствующих заболеваний.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности применения циклоферона у ЧБД на основе динамики протеомного профиля плазмы крови. Для этого были сформулированы следующие задачи: проведение масс-спектрального анализа основных белков плазмы крови — биомаркёров прогрессирования иммунокомплексной патологии у ЧБД на фоне рекомендованного приёма циклоферона в таблетках, выявление новых чувствительных и специфичных параметров оценки эффективности и безопасности применения циклоферона в популяции ЧБД.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 37 ЧБД в возрасте от 4 до 10 лет, в том числе мальчиков (21) и девочек (16). Контрольную группу составили 12 здоровых детей в возрасте от 4 до 10 лет. Рандомизация осуществлялась с использованием метода «конвертов». Продолжительность наблюдения за эффективностью циклоферона составила 12 месяцев. Дети, включённые в исследование, относились к категории «истинно» ЧБД (табл. 1).

Препарат вводился по схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению, из расчёта 10 мг/кг массы тела: детям до 7 лет — по 300 мг (2 таблетки) на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и далее с интервалом в 72 ч еще 5 приёмов; детям старше 7 лет — по 600 мг на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и далее через 72 ч по 300 мг еще 5 приёмов. Пациенты не принимали других лекарственных препаратов.

Анализ результатов исследования включал использование информационно-диагностического компьютерного программного комплекса «Файл пациента» [23]. Учитывался анамнез, анализировалась клиническая симптоматика, рассчитывался инфекционный индекс (отношение суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребёнка). Определялась принадлежность ребёнка к одной из 5 групп ЧБД и одному из 3 основных клинических типов «истинно» ЧБД, а также данные электрофоретического и масс-спектрометрического методов исследования плазмы крови до приёма и на фоне

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика целевой популяции ЧБД

Показатель	Целевая популяция (выборка)
Пол (мальчики/девочки)	21/16
Возраст, годы	6,2±3,0
Инфекционный индекс	2,3±0,6
Группы ЧБД:	
1 группа	22
2 группа	—
3 группа	15
4 группа	—
5 группа	—
Клинические типы «истинно» ЧБД:	
• соматический тип	—
• оториноларингологический тип	10
• смешанный тип	27

приёма циклоферона для оценки его эффективности и безопасности с учётом сопутствующего лечения.

Выделение отдельных белков плазмы крови ЧБД производилось на основе префракционирования плазмы крови с использованием метода изоэлектрофокусировки с помощью MicroRotor for Liquid-Phase IEF Cell (BioRad, Франция) и последующего двумерного электрофореза в полиакриламидном геле (2DPAGE, BioRad, Франция). Относительную электрофоретическую подвижность (Rf) определяли как отношение подвижности вещества к подвижности зоны фокуса ($Rf = u1/uf$); для определения Mr белка его подвижность сравнивали с подвижностью белков с известной Mr.

Получение масс-спектрограмм пептидных фрагментов и белков выполняли на основе время-пролётной масс-спектрометрии с ионизацией лазерной десорбцией при содействии матрицы (MALDI-TOF-масс-спектрометрия).

Идентификацию и анализ аминокислотной последовательности пептидов и белков проводили с помощью Mascot Search в интегрированных базах данных NCBI, SwissProt, MSDB («масс-фингерпринт»). Интенсивность каждого пептидного фрагмента и белка оценивалась на основе программы «PDQuest» (Bio-Rad, США). Вероятность обнаружения всех белков составила $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Назначение циклоферона, в соответствии с рекомендованными режимами приёма, сопровождалось снижением частоты ОРЗ (с 4,9 до 1,2 раза), длительности обострения (с 7,2 до 4,3 дней), минимизацией проявлений аллергического компонента (с 62,1 до 13,5%) у ЧБД, отнесённых к 1-й группе. У ЧБД со смешанным клиническим типом выявлено снижение уровня тревожности, количества отрицательных эмоций, нарушений сна, аппетита, симптомов двигательной расторможенности.

Анализ результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрического анализа (рис. 1) пептидов и белков плазмы крови в утреннее время суток у ЧБД выявил характерные различия в качественном составе и интенсивности белков-маркёров прогрессирования иммунокомплексной патологии до назначения и на фоне приёма циклоферона (табл. 2).

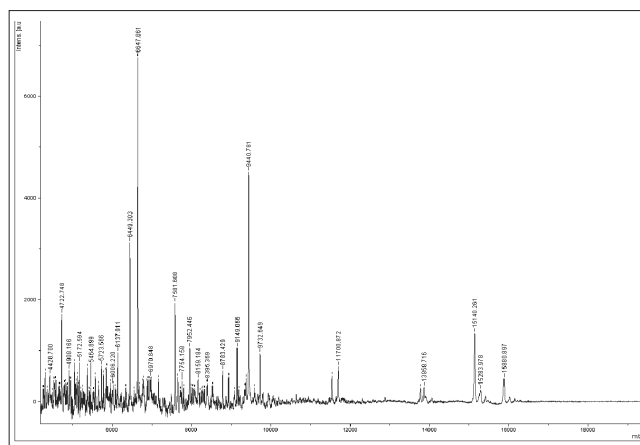


Рис. 1. Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков плазмы крови ребёнка 6 лет исследуемой группы (диапазон Mr = 4–16 кДа),

Таблица 2. Протеомный профиль плазмы крови контрольной и исследуемой групп детей

Название белка/Мг (Da)	Контрольная группа (n=12)	ЧБД (n=37)	
		исходно $M \pm SEM$	через месяц
Белок Ras-системы, семейство малых ГТФаз / 28593	1,32±0,03	1,22±0,02 ^{1)***2)***}	1,27±0,01 ^{3)***4)***}
Белок, регулирующий Rho-ГТФ-азную систему / 132525	0,29±0,03	0,16±0,02 ^{1)***2)***}	0,21±0,03 ^{3)***4)***}
Aging-associated protein 2/41305	—	0,11±0,02	0,05±0,01 ^{3)***4)***}
Aging-associated protein 14b/28348	—	0,72±0,2	0,54±0,93 ^{3)***4)***}

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

1) — вероятность по t -критерию Стьюдента между группами пациентов контрольная/исследуемая до назначения лечения; 2) — вероятность по U -критерию Уитни между группами пациентов контрольная/исследуемая до назначения лечения; 3) — вероятность по t -критерию Стьюдента в группе пациентов исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения; 4) — вероятность по U -критерию Уитни в группе пациентов исследуемая до назначения лечения, исследуемая через месяц лечения.

Таблица 3. Профиль белковых маркёров микроорганизмов в плазме крови контрольной и исследуемой групп детей

Название белка/Мг (Da)	Контрольная группа (n=12)	ЧБД (n=37)	
		исходно $M \pm SEM$	через месяц
L-фукулозифосфат альдолаза — <i>Streptococcus pneumoniae</i> / 24351	—	1,25±0,02	0,14±0,04 ^{1)***2)***}
SpoB-связанный ГТФ-связывающий белок <i>Mycoplasma capricolum</i> / 48263	—	0,16±0,02	0,07±0,03 ^{1)***2)***}
Липопротеин D — <i>Mycoplasma pulmonis</i> / 37508	—	0,32±0,01	0,2±0,02 ^{1)***2)***}
UL130 — <i>Human herpesvirus 5</i> / 24765	—	0,23±0,03	—
ORF54 — <i>Human herpesvirus 8</i> / 33167	—	0,18±0,02	—
Белок B13N20.160 — <i>Neurospora crassa</i> / 14932	—	0,17±0,04	0,12±0,03 ¹⁾²⁾
Эндопептидаза — <i>Cryptococcus neoformans</i> / 44115	—	0,2±0,08	0,21±0,07 ¹⁾²⁾

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

1) — вероятность по t -критерию Стьюдента в группе пациентов исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения; 2) — вероятность по U -критерию Уитни в группе пациентов, исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения.

В условиях таксономического поиска в режиме поисковой системы Mascot Search в ряду вирусов, бактерий и грибов обнаружена динамика интенсивности структурных и функциональных белков микроорганизмов в плазме крови на фоне приёма циклоферона (табл. 3).

Обнаруженное увеличение активности ключевых компонентов Rho- и Ras-сигнального пути (белок Ras-системы, семейство малых ГТФаз, белок, регулирующий Rho-ГТФ-азную систему) в группе ЧБД на фоне назначения циклоферона указывает на эффективную работу интерферона- γ , активирующего Rho-ГТФ-азную и Ras-систему, контролируя противовирусное действие циклоферона. Одновременно снижается уровень индуцибельной синтазы оксида азота, активирующейся в респираторном эпителии в условиях наличия вирусно-бактериальных ассоциаций, при уменьшении высвобождения лизофосфотидиевой кислоты из эпителиальных клеток, тромбоцитов и фибробластов с последующим снижением повреждения клеток бронхоальвеолярного тракта.

Активность циклоферона, в отношении вирусно-бактериальных ассоциаций отразилась в отсутствии белков-маркёров вирусов (*Human herpesvirus 5*, *Human herpesvirus 8*), обнаруженных до приёма циклоферона, при достоверном уменьшении в течение месяца интенсивности белков-маркёров бактериальной (*Streptococcus pneumoni-*

ae, *Mycoplasma capricolum*, *Mycoplasma pulmonis*) и грибковой инфекции (*Neurospora crassa*, *Cryptococcus neoformans*), выявленных у ЧБД до назначения лекарственного препарата.

Уменьшение интенсивности белка 2, связанного со старением, и параллельное увеличение интенсивности белка 14b, связанного со старением, в плазме крови ЧБД на фоне приёма циклоферона отражает реставрацию активности пероксисомальных мембранных переносчиков на уровне клеток иммунной системы и трахеобронхиального дерева, где экспрессия этих белков наибольшая у здоровых лиц.

Установлена высокая эпидемиологическая эффективность циклоферона: индекс эффективности 2,9 при колебаниях от 2,4 до 3,4 при показателе защиты от 58,5 до 67,1%, снижение в 2,9 раза заболеваемости ОРВИ [24, 25]. У больных ОРВИ, осложнённой лакунарной ангиной, нормализация температуры (в первые 48 часов) отмечена у 88% больных против 24% пациентов, получавших антибиотики. Отмечали снижение (в 2,4—4,4 раза) заболеваемости ОРВИ (при использовании циклоферона) как у детей, так и у подростков. Наблюдалась смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличивались лёгкие, уменьшались тяжёлые и осложнённые (в 4,3 и более раза) формы заболеваний, подтвердив клиническую эффективность при ис-

пользовании экономического критерия «затраты-эффективность» [26, 27].

Отмечается уменьшение (в 1,4 раза) числа обострений бронхиальной астмы и частоты ОРВИ (в 2 раза) у детей, больных бронхиальной астмой. Содержание IFN- γ коррелирует со степенью тяжести аллергической патологии, отмечено повышение чувствительности клеток к кортикостероидам в его присутствии. Эффект от терапии циклофероном бронхиальной астмы составил 71% и сохранился в течение полугода после окончания терапии [11, 28].

В исследовании М. В. Гаращенко [29] общее число заболевших среди получавших циклоферон составило 6%, у всех наблюдалось лёгкое течение ОРЗ, число пропущенных дней по болезни в пересчёте на 1 ребенка составило 4,8 дня. Среди детей, не получавших средств неспецифической профилактики, уровень заболеваемости составил 58%, а уровень заболеваемости детей, получавших гриппол, составил 19%. Применяя циклоферон, для профилактики ОРВИ и гриппа, Е. И. Кондратьева отмечала снижение интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Ею показан цитопротективный эффект на слизистую оболочку полости носа, снижалась степень деструкции плоского и цилиндрического эпителия, наблюдалось повышение содержания лизоцима, увеличивался уровень s-IgA в слюне, а защитное действие препарата сохранялось в течение 6 месяцев [12].

Нами [30, 31] использован циклоферон в сезон подъема заболеваемости ОРЗ 2009/2010 гг., когда показатель заболеваемости колебался от 43,4 до 76,7 на 10 тысяч населения, превышая в 2 раза среднегодовое значение. Циркулировал вирус гриппа А (H1N1)/09 и H3N2, документированный по обращаемости соответственно у 14 и 4% обследованных больных на фоне циркуляции вируса парагриппа (11%), адено- и РС-вируса (4%), указывая на наличие смешанной циркуляции респираторных вирусов. Основанием для выбора циклоферона явилось проведённое нами изучение его противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А различного происхождения в эксперименте *in vivo* на животных. Так, индекс защиты, с использованием циклоферона колебался от 35 до 41%, а среди животных, получавших тамифлю — 36,1%.

У наблюдаемых больных ОРЗ и гриппом отмечался синдром интоксикации, выраженный в первые 2 дня заболевания, усиление катарального синдрома установлено на 3 сутки наблюдения. Длительность синдромов сохранялась не более 5 дней. Второй пик лихорадки отмечен у 38,1% больных на 3-й день заболевания. По клиническим проявлениям поражения дыхательных путей в сезон эпидемического подъёма респираторной

заболеваемости 2009/2010 гг. носили характер смешанной (вирусно-вирусной) микстинфекции, чем и объясняется второй пик температурной реакции. Её нормализация установлена у подавляющего числа больных на 4-й и 5-й день наблюдения. Циклоферон при своевременно начатом лечении обеспечивал минимизацию синдрома интоксикации, катарального синдрома. Нормализация температурной реакции наступала к 4 приёму препарата, без использования антибактериальных средств.

Исследованиями Н. П. Куприной показан saniрующий эффект циклоферона в отношении условно-патогенной микрофлоры кишечника. Отмечена нормализация показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А, увеличивалось число детей, не болевших ОРВИ в течение 3—6 месяцев после приёма препаратов, способствуя снижению повторных ОРВИ и осложнений. Показано снижение кратности (в 2,2 раза) и длительности острых эпизодов (на 2,7 дня), уменьшение проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического и синдрома хронической усталости, осложнённого течения заболевания, восстановление нормальной микрофлоры слизистых оболочек носа и зева [13].

Таким образом, циклоферон, являясь индуктором раннего интерферона 1-го и 2-го типов, относится к классу противовирусных препаратов, обладающих полифункциональной активностью, сочетает в себе широкий спектр фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства. Чувствительными и специфичными параметрами для оценки эффективности режимов профилактики иммунокомплексной патологии у ЧБД являются показатели интенсивности белков Rho- и Ras-сигнальных путей в протеомном профиле крови. На фоне приёма циклоферона в плазме крови ЧБД показана динамика качественного состава и интенсивности молекулярных маркёров прогрессирования иммунокомплексной патологии, увеличивающая интенсивность компонентов Rho- и Ras-сигнальных путей при значимом уменьшении интенсивности белков старения. Новые технологии изучения плазмы крови ЧБД, на фоне приёма иммуностропных лекарственных средств, позволяют оценить эффективность и безопасность применения препарата с учётом выявления перспективных мишеней для разработки новых средств лекарственной профилактики иммунокомплексного состояния у часто болеющих детей.

Побочные эффекты, описанные в инструкции по медицинскому применению, выявлены у 19% больных, принимавших препарат. В 87% случаях побочные эффекты купировались самостоятельно и не требовали медикаментозной терапии.

Отсутствие токсичности циклоферона, широкий спектр биологической активности, наличие иммуномодулирующей активности, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способ-

ность легко выводиться из организма привлекают внимание всё большего круга врачей-педиатров, желающих оценить на практике эффекты индукторов интерферона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Часто болеющие дети / Под ред. М. Г. Романцова, Ф. И. Ершова. М.: 2009.
2. Макарова З.С., Годубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. М.: 2004.
3. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: пособие для врачей / Под ред. М. Г. Романцова. СПб.: 2006.
4. Еришов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. М.: 2005; 244.
5. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. СПб.: 2008; 120.
6. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: 2007; 45—80.
7. Вершинина Е.Н., Иванова В.В., Говорова Л.В. Иммунометаболические нарушения и способы их терапевтической коррекции при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием. Фармакотерапевтический альманах. 2009; выпуск 2 (май 2009): 73—90.
8. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Под ред. Ф. И. Ершова, О. И. Киселева. М.: 2005.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: 2008; 23—46.
10. Краснов В.В. Эффективность применения циклоферона у часто болеющих детей, имеющих маркёры активности герпетических инфекций. Вестник СГМА им.И.И.Мечникова. 2009; 1: 148—153.
11. Минаева Н.В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты. Автореф. дисс. д.м.н. Пермь. 2006; 48.
12. Кондратьева Е.И. Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа препаратом циклоферон у детей в эпидемический период. Вест СГМА им. И.И.Мечникова. 2005; 1: 72—76.
13. Куприна Н.П. Актуальные проблемы инфекционной патологии у детей. Материалы конгресса педиатров-инфекционистов. М.: 2003.
14. Краснов В.В., Кулова А.А., Воробьева В.В. Терапия часто болеющих детей, имеющих маркёры активности герпесвирусов. Фармакотер альманах 2008; выпуск 1 (декабрь 2008): 71—77.
15. Дерюшева А.В., Львова И.И. Влияние инфекции, вызванной вирусами простого герпеса на соматическую патологию у детей школьного возраста. СПб.: 2008; 24.
16. Ошева Т.М. Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у детей. Информационно-методическое письмо для врачей. СПб.: 2007; 24.
17. Лисовская Т.Л. Клинико-иммунологическое обоснование применения циклоферона в профилактике обострений хронического тонзиллита и рецидивирующего синусита: Дисс. канд. мед. наук. СПб.: 2001.
18. Романцов М.Г. Респираторные заболевания у детей. М.: 2003; 137.
19. Ботвиньева В.В., Михайлова Е.В., Романцов М.Г. Иммуностропные препараты. Фармакотерапевтический альманах. 2008; выпуск 1 (декабрь 2008): 6—40.
20. Григорян С.С. Индукторы интерферона: итоги и перспективы. Интерферону — 50 лет. Материалы конференции. М.: 19—20 ноября 2007 г. 66—72.
21. Ботвиньева В.В., Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрии. Москва — СПб.: 2004; 106.
22. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Индуктор интерферона — циклоферон: итоги и перспективы клинического применения. СПб.: 2007; 35.
23. Горшкова Ю. В., Трегубов А. В., Сарвилина И. В. Биомедицина. 2006; 3: 121—122.
24. Применение циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в организованных детских и подростковых коллективах. Методические рекомендации №23 Департамента здравоохранения Москвы / Под редакцией Е.А.Дегтяревой. М.: 2008; 24.
25. Селькова Е.П. Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъёма. М.: 2003; 30.
26. Шульдякова О.Г. Клинико-иммунологическая и профилактическая эффективность циклоферона в отношении ОРВИ в организованных коллективах. Автореф. дисс. к.м.н. Саратов. 2007; 23.
27. Шульдяков А.А., Петленко С.В., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики ОРВИ в организованных коллективах. Методические рекомендации для врачей. СПб.: 2007; 16.
28. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Булгакова В.А., Ляпунов А.В. и др. Терапевтическая эффективность индукторов синтеза интерферона при бронхиальной астме у детей, страдающих частыми острыми респираторными вирусными инфекциями. Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)», М.: 2005; 28.
29. Гаращенко М.В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса. Автореф. дисс. ... к.м.н. М.: 2007; 21.
30. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей. СПб.: 2008; 42.
31. Романцов М.Г., Зарубаев В.В., Коваленко А.Л., Сологуб Т.В. Грипп А/Н1N1-типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики. Вест СГМА им.И.И.Мечникова 2009; 2: 168—172.

Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии

В. А. ЗАПЛУТАНОВ, М. Г. РОМАНЦОВ, Е. О. ТИХОНОВА, Р. З. АЛЬМЯШЕВА,
Е. П. ЛЯПИНА, В. Ф. ПАВЕЛКИНА, А. А. ШУЛЬДЯКОВ

ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», Минздрава России, Саратов

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

Characteristics of Acute Intestinal Infection Process and Evaluation of Pathogenetic Therapy Efficacy

V. A. ZAPLUTANOV, M. G. ROMANTSOV, E. O. TIKHONOVA, R. Z. ALMYASHEVA,
E. P. LYAPINA, V. F. PAVELKINA, A. A. SHULDYAKOV

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

N. P. Ogarev Mordovian State University, Saransk

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov

POLYSAN Co., St. Petersburg

В статье представлены особенности клинического течения острых кишечных инфекций, среди которых доминировал сальмонеллёз. Описан синдром интоксикации, показана его динамика, оцениваемая по лейкоцитарным индексам интоксикации, а тяжесть и выраженность синдрома интоксикации охарактеризована интегральным показателем — уровнем молекул средней массы. Обоснована целесообразность применения инфузионных растворов как средств патогенетической терапии, реализующих дезинтоксикационный эффект и нормализующих показатели гомеостаза. Показана зависимость наступления благоприятного исхода заболевания в зависимости от динамики основных клинических симптомов и лейкоцитарного индекса интоксикации.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, инфекционный процесс, синдром интоксикации, лейкоцитарный индекс интоксикации, реамберин, риски исхода заболевания.

Characteristics of the clinical process of acute intestinal infection were studied. The main infection was salmonellosis. The intoxication syndrome was defined and its dynamics was estimated by the intoxication leukocytic index. The severity and intoxication syndrome level were characterized by the integral value or the level of the mean mass molecules. The infusion validity as pathogenetic treatment providing detoxication and normal hemostasis was shown. The favourable outcomes were observed to depend on the dynamics of the main clinical symptoms and the intoxication leukocytic index.

Key words: acute intestinal infection, infection process, intoxication syndrome, intoxication leukocytic index, reamberin, disease outcome risks.

В борьбе с инфекционными заболеваниями остаются проблемы, имеющие серьёзное социально-экономическое значение. Широко распространённым на всех континентах мира является сальмонеллёз. По данным ВОЗ, удельный вес его составляет более 1,3 млрд случаев в год. Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) сохраняет актуальность и в Российской Федерации за счёт повсеместного распространения и высокого уровня, занимая второе место после острых респираторных вирусных инфекций. Ежегодно регистрируется около 700 тыс. случаев ОКИ, сум-

марный экономический ущерб от которых составляет 780,2 млн рублей в год [1–4].

Сальмонеллёз представляет собой острую кишечную инфекцию с развитием синдрома интоксикации, водно-электролитных нарушений и признаков поражения желудочно-кишечного тракта, что сопровождается длительной нетрудоспособностью больных с формированием стойкого носительства, представляя медицинскую и социальную проблему [5, 6].

Распространённость отдельных клинических форм сальмонеллёза не одинакова, но явно преобладающей формой является гастроинтестинальная [7–10]. Симптоматика сальмонеллёза затрудняет систематизацию клинических форм. Существует классификация основных клиничес-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект д. 47. СЗМУ им. И. И. Мечникова

ких форм сальмонеллёза, предложенная В. А. Постовитом [7]. Классификация учитывает основные клинические проявления сальмонеллёза и различные варианты течения гастроинтестинальной формы заболевания. Автор выделяет и стертые формы заболевания, протекающие с маловыраженной клинической симптоматикой, а в ряде случаев с редуцированной симптоматикой [7].

Поражение желудочно-кишечного тракта занимает основное место в клинике гастроинтестинальной формы сальмонеллёза. Клинический синдром проявляется тошнотой, рвотой, болями в животе, частота симптомов колеблется в широких пределах (18,2—51%). К основным симптомам заболевания следует отнести лихорадку, являющуюся частным признаком интоксикационного синдрома, который встречается у большинства больных и не имеет характерных особенностей. В период разгара заболевания наблюдается снижение аппетита, вплоть до анорексии (71,9%), урчание в животе, метеоризм, отмечено и вовлечение в патологический процесс толстой кишки (частота синдрома от 17 до 64% случаев), пальпируется спазмированная сигмовидная кишка, наблюдается синдром колита, стул по типу «болотной тины». Сведения о синдроме гепатомегалии при сальмонеллёзе разноречивы (от 16 до 52% больных), проявляется гепатомегалия с первых дней болезни и обусловлена токсинемией [4, 7, 8].

Нами ретроспективно проанализированы истории болезней 215 больных острой кишечной инфекцией. На первом этапе исследования проведено клиническое наблюдение за 79 больными с ОКИ. Средний возраст пациентов составил $42,7 \pm 1,4$ лет, среди них — 46 мужчин, 33 женщины. Среди них преобладали лица в возрасте 18—40 лет — 37 человек, от 41 до 60 лет — 23, старше 60 лет — 17 больных (табл. 1).

Среди наблюдаемых пациентов преобладал сальмонеллёз — 53 человека (67,1%). *Salmonella enteritidis* выявлена у 43 (54,2%) пациентов, *S. typhimurium* — у 3 (3,8%), *S. heidelberg* — у 1 (1,3%), *S. anatum*, *S. derby* — у 2 больных (по 2,6%), *S. london* и *S. infantis* определены у 1 (по 1,3%) больного. Дизентерия Flexner 2a выявлена в 5 случаях, составив 6,3% общего числа больных. Коли-инфекция выявлена у 2 больных (*E. coli* O1K1 и *E. coli* O6K15, составив по 1,3%). У 19 (24,1%) больных возбудитель не определен.

По клиническому течению преобладал гастроинтестинальный вариант заболевания ($70,9 \pm 3,1\%$). В первый день болезни за медицинской помощью обратились 16 ($20,3 \pm 1,9\%$), во 2-й день — 46 ($58,2 \pm 1,8\%$), а 17 человек ($21,5 \pm 2,1\%$) обратились на 3-й день заболевания. У 12 человек ($15,2 \pm 1,4\%$) выявлены сопутствующие заболевания: хронический гепатит С — 3 человека, «носительство ротавирусного антигена» — у 8 человек.

Наличие температурной реакции выявлено у 60,7% больных, которая не превышала $37,0$ — $37,7^\circ\text{C}$ в первые 3 дня заболевания по средним значениям, но температура у 19,6% больных была выше 38°C , у 31,8% больных отмечалась субфебрильная температура (до $37,5^\circ\text{C}$), у остальных пациентов (49,0%) отмечали афебрильное течение заболевания.

Наиболее ранними были симптомы желудочно-кишечных расстройств. Так, отсутствие калового характера стула в первые 3 дня заболевания отмечалось у 62,7% пациентов, частота стула составила $5,3 \pm 2,1$ раза в сутки, слизь наблюдалась у 43,1% больных, зелень («болотная тина») выявлена у 35,3% больных. Испражнения были обильные, водянистые, пенистые со зловонным запахом.

Дистальный отдел кишечника был вовлечен в патологический процесс у 7,7% больных, проявляясь симптомом гемоколита (спазмированная сигмовидная кишка, примесь крови в стуле), при этом в 6,3% случаев с выявлением *Shigella flexneri* 2a. Гастритическая форма заболевания выявлена у 17,6% больных, независимо от типа возбудителя: в течение 2 дней наблюдали уменьшение числа пациентов с указанным симптомом с 17,6%, до 7,8%, при этом в первый день частота рвоты составила в среднем $4,1 \pm 2,8$ раза, а во второй день — $2,5 \pm 0,9$ раза. Запах ацетона изо рта отмечался у 9,8% больных, по мере снижения частоты рвоты наблюдали его минимизацию ($-5,9\%$).

Боли в животе отмечены в первые 3 дня заболевания у 43,3% больных, их локализация была разнообразной: боли в эпигастриальной области отмечены у 17% больных, в области пупка — у 31%, по ходу толстой кишки — у 9,7%, боли диффузного характера наблюдали в 37—39% случаев.

Сведения относительно увеличения печени при бактериальных кишечных инфекциях противоречивы. В наших наблюдениях симптом гепатомегалии отмечался у 17,6% наблюдаемых, тогда

Таблица 1. Возрастно-половой состав наблюдаемых больных с ОКИ

Показатели	Абсолютное количество	Процентное соотношение
Число наблюдаемых больных	79	100,0
До 18 лет	2	$2,6 \pm 0,9$
19—40 лет	37	$46,8 \pm 1,4$
41—60 лет	23	$29,1 \pm 2,1$
Старше 60 лет	17	$21,7 \pm 1,9$
Число мужчин	46	$58,3 \pm 2,3$
Число женщин	33	$41,7 \pm 2,1$

как другие исследователи указывают на 16—52% [7, 9]. Печень была умеренно увеличена (2—4 см ниже края реберной дуги), чувствительна при пальпации, край гладкий, средний уровень АЛАТ не превышал норму и составлял $29,2 \pm 1,7$ ед., только в 13,7% случаев уровень АЛАТ превышал норму в 1,5—2,0 раза, колебаясь от 54,5 до 82,7 ед ($64 \pm 9,0$).

У наблюдаемых больных на фоне субфебрильной температуры отмечена транзиторная тахикардия в первые 2 дня заболевания — у 23 (29,1%) больного, частота пульса составила 110,2 уд/мин, к 3-му дню наблюдения тахикардия отмечалась не более чем у 6% наблюдаемых пациентов, составив не более 93 уд/мин.

К числу ранних симптомов кишечной инфекции относится синдром интоксикации (слабость, головная боль, расстройства сна, проявления нейротоксикоза, появление менингеальных симптомов). У 61% наблюдаемых больных в первый день отмечалась головная боль, слабость, бледность кожных покровов, адинамия — эти изменения сохранялись до 7 дня у 17,6% больных и расценивались как синдром интоксикации, формирующийся под воздействием эндотоксина грамотрицательных бактерий, и отражающий связанную с этим активацию или угнетение функционального состояния различных органов и систем организма. Многообразие эффектов, обусловленных запуском метаболизма арахидоновой кислоты, что проявлялось в увеличении проницаемости сосудов, снижении сердечного выброса, нарушении реологических свойств крови с последующим развитием микроциркуляторных расстройств, нарушением трофики тканей, накоплением продуктов метаболизма и развитием ацидоза, а так же в развитии дегидратации, диктует необходимость поиска препаратов, оказывающих комплексное действие при коррекции токсикоза [11].

Для объективной характеристики токсикоза нами были использованы лабораторные показатели общего клинического исследования крови. Изменения общего количества лейкоцитов и их соотношение являются показателем реакции организма на действие патогена. Интегральные гематологические показатели интоксикации —

лимфоцитарный индекс, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), ядерный показатель (ЯИИ) и другие являются информативными для оценки степени эндогенной интоксикации при ОКИ (табл. 2).

В первый день поступления отмечен синдром интоксикации у более чем 68% наблюдаемых пациентов, при оценке ЛИИ Каль-Калифа у 39 из 52 больных (75%) индекс превышал 1,5 единицы, указывая на выраженную интоксикацию. Повышение ЛИИ по Островскому >2 единиц выявлено у 32 из 52 пациентов, что составило 61,5%, а вот по оценке ядерного индекса интоксикации (более 0,3 ед) среднетяжелое состояние определено у 19 из 52 (36,5%) пациентов, причём из этого числа у 8 человек он составил 1,22 ед, указывая на тяжёлое их состояние.

По окончании наблюдения за больными отмечена положительная динамика всех индексов, характеризующих как синдром интоксикации, так и тяжесть состояния больного: ЛИИ Каль-Калифа снизился в 4,6 раз, достиг $0,79 \pm 0,05$ ед, сохраняясь повышенным лишь у 7 человек; ЛИИ по Островскому нормализовался у 82,6% больных, составив 1,46 ед против 3,59 ед, снизившись в 2,5 раза. Ядерный индекс интоксикации составил $0,031 \pm 0,001$ ед.

По показателям гемограммы отмечено преобладание нейтрофильной фазы, что характеризовалось наличием сдвига лейкоцитов за счёт увеличения абсолютного числа моноцитов до $0,49 \pm 0,04 \times 10^9$ /л и нейтрофилов до $5,87 \pm 0,04 \times 10^9$ /л на фоне нижней нормы уровня лимфоцитов ($1,49 \pm 0,07 \times 10^9$ /л). Соотношение абсолютных показателей гранулоцитов к мононуклеарам составило 2,98. Нейтрофильная фаза постепенно перешла в лимфоцитарную, за счёт снижения в 1,9 раза (составив 1,6) соотношения абсолютных показателей гранулоцитов к мононуклеарам. Изменения в лейкограмме происходило за счёт снижения числа лейкоцитов (до $3,74 \pm 0,3 \times 10^9$ /л), нормализации уровня нейтрофилов ($245 \pm 0,5 \times 10^9$ /л), моноцитов ($0,27 \pm 0,05 \times 10^9$ /л) и увеличения числа лимфоцитов на 14,1%. Такие изменения в показателях крови характерны для инфекционного процесса, угнетающего нейтрофильный росток крови. Указанные типы гемограмм являются классическими и харак-

Таблица 2. Динамика синдрома интоксикации у наблюдаемых пациентов при оценке индексов интоксикации (n=52)

Индексы (значения нормы)	Показатели индексов, частота их изменений			
	при поступлении		при выписке	
	значение индекса	частота увеличения, n (%)	Значение индекса, частота увеличения	частота увеличения, n (%)
ЛИИ Каль-Калифа (0,3—1,5) увеличение $>1,5$	$3,6 \pm 0,2$	39 (75 $\pm$ 2,2)	$0,79 \pm 0,05^*$	7 (13,5 $\pm$ 1,1)*
ЯИИ (0,05—0,08) увеличение $>0,3$	$0,38 \pm 0,04$	19 (36,5 $\pm$ 1,4)	$0,03 \pm 0,004^*$	н/в
ЛИИ по Островскому ($1,6 \pm 0,5$) увеличение $>2,0$	$3,59 \pm 1,1$	32 (61,5 $\pm$ 1,7)	$1,46 \pm 0,9^*$	9 (17,4 $\pm$ 2,1)*

Примечание. $p < 0,01$ в сравниваемых показателях в динамике наблюдения; н/в — повышенных значений не выявлено.

Таблица 3. Динамика интегральных показателей синдрома эндогенной интоксикации ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые ($n=30$)	Период разгара болезни 1–3 дни ($n=66$)	Период реконвалесценции после 5–7-го дня ($n=66$)	p_1	p_2
MCM_{254}	$0,218 \pm 0,005$	$0,302 \pm 0,015$	$0,252 \pm 0,010$	$< 0,001$	$< 0,001$
MCM_{280}	$0,255 \pm 0,004$	$0,314 \pm 0,014$	$0,287 \pm 0,010$	$< 0,01$	$< 0,01$
ОКА, г/л	$45,80 \pm 1,02$	$37,50 \pm 1,10$	$41,38 \pm 0,71$	$> 0,05$	$< 0,05$
ЭКА, г/л	$45,15 \pm 0,96$	$37,65 \pm 0,70$	$41,12 \pm 0,35$	$< 0,001$	$< 0,001$
ССА, %	$98,58 \pm 0,23$	$91,15 \pm 1,54$	$93,23 \pm 1,25$	$< 0,001$	$< 0,001$
ИТ	$0,01 \pm 0,002$	$0,09 \pm 0,020$	$0,07 \pm 0,014$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. p_1 — достоверность различий между показателями периода разгара и здоровыми; p_2 — периода ранней реконвалесценции и здоровыми.

Таблица 4. Динамика интегральных лабораторных показателей эндогенной интоксикации на фоне проведения дезинтоксикационной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые ($n=30$)	Больные группы сравнения, получавшие мафусол ($n=33$)	Больные основной группы, получавшие реамберин ($n=33$)	p_1	p_2
MCM_{254}	$0,218 \pm 0,005$	$0,270 \pm 0,010$	$0,220 \pm 0,010$	$< 0,001$	$> 0,05$
MCM_{280}	$0,255 \pm 0,004$	$0,290 \pm 0,010$	$0,256 \pm 0,010$	$< 0,05$	$> 0,05$
ОКА, г/л	$45,80 \pm 1,02$	$43,33 \pm 0,71$	$43,73 \pm 0,72$	$> 0,05$	$> 0,05$
ЭКА, г/л	$45,15 \pm 0,96$	$40,11 \pm 0,35$	$43,73 \pm 0,36$	$< 0,001$	$< 0,01$
ССА, %	$98,58 \pm 0,23$	$93,15 \pm 1,25$	$96,62 \pm 1,21$	$< 0,05$	$> 0,05$

Примечание. p_1 — достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения; p_2 — между показателями основной группы и здоровыми.

терны для микробных и вирусных инфекционных процессов [12, 13].

Основным показателем, позволяющим оценить степень тяжести заболевания, является выраженность синдрома интоксикации. Интегральным показателем синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) общепризнано значение молекул средней массы (МСМ). Их содержание в норме незначительно и строго контролируется организмом. При патологических состояниях происходит их накопление [14].

В разгар среднетяжёлой формы заболевания уровень MCM_{254} и MCM_{280} повышался до $0,302 \pm 0,015$ усл. ед. и $0,314 \pm 0,014$ усл. ед. соответственно (табл. 3).

Уровень МСМ (см. табл. 3) зависит от периода и тяжести болезни, максимально повышен в разгар заболевания и в периоде ранней реконвалесценции, свидетельствуя о выраженности и длительности синдрома ЭИ.

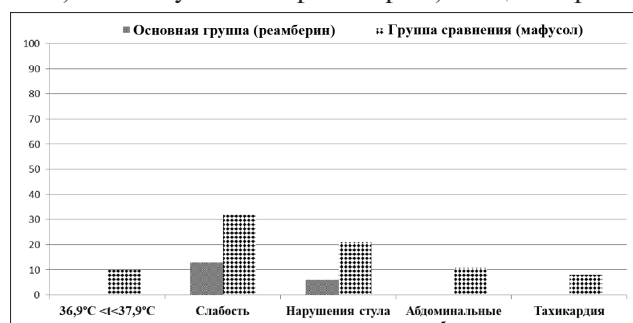
Оценивая эффективность проведения патогенетической терапии (2-й этап исследования), ретроспективно проанализировано 136 историй болезни пациентов (рандомизация больных проводилась на чётные и нечётные дни поступления) со среднетяжёлой и тяжёлой формой кишечной инфекции, по критериям верификации диагноза ОКИ [15].

65 пациентов получали раствор мафусола и составили группу сравнения. 71 больному вводился 1,5% раствор реамберина из расчёта 10 мг/кг массы тела, составив основную группу наблюдения. Препараты назначались в соответствии с инструкцией по их медицинскому применению.

Длительность составила терапии 5–7 инфузий, в зависимости от выраженности тяжести состояния пациентов.

Критериями эффективности терапии явилась динамика клинических проявлений и лейкоцитарных индексов интоксикации [14, 16].

Оценивая клинические проявления в динамике наблюдения, выяснилось, что если на момент поступления пациенты сформированных групп сопоставимы по частоте встречаемости симптомов ($p > 0,05$), то уже на третий день терапии наблюдались значимые различия между пациентами наблюдаемых групп по частоте встречаемости клинических признаков. Так, нарушения стула и абдоминальные боли выявлялись чаще у пациентов группы сравнения в 1,43 и 1,67 раза соответственно. Рвота к 3-му дню лечения купировалась у всех пациентов, получавших реамберин, и сохранялась у 10,1% больных, получавших мафусол. На пятый день лечения у больных, не получавших реамберин, чаще встреча-



Клинические симптомы на 5-й день терапии.

Таблица 5. Показатели агрегации тромбоцитов у больных на фоне проводимой терапии

Показатели агрегации	Здоровые доноры	Группа сравнения, мафусол $n=20$		Основная группа, реамберин $n=25$		p Z^*
		до терапии	после курса терапии	до терапии	после курса терапии	
Максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, усл. ед.	1,9 (1;2,1)	3,14 (2,4;3,7)	2,5 (2,1;2,8)	3,2 (2,4;3,7)	2,18 (1,8;2,7)	$p=0,167906$ $Z=1,37$
Максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, усл. ед.	1,85 (1;2,0)	3,65 (1,6;5,1)	2,1 (1,5;3,1)	3,9 (1,6;5,1)	2,19 (1,4;3,2)	$p=0,818226$ $Z=0,22$
Максимальная степень агрегации, %	51,8 (43;53,4)	70 (58,4;88,3)	40,5 (35,7;45,5)	68,9 (58,4;88,3)	55,9 (41,7;57,8)	$p=0,030240$ $Z=2,16$
Максимальная скорость агрегации, % мин	41 (39,1;42)	50,6 (38,3;59,1)	33,9 (23,8;46,3)	53,1 (38,3;59,1)	43,3 (34,7;72,4)	$p=0,065972$ $Z=1,83$

Примечание. в каждом случае приведены средняя величина (медиана — Ме), нижний и верхний квартили (25%;75%). * Z — значение Т-критерия теста Манна-Уитни при сравнении основной группы и группы сравнения; p — уровень статистической значимости различий при вычислении t-критерия теста Манна-Уитни при сравнении основной группы и группы сравнения.

лись: слабость (в 2,46 раз) и нарушение стула (в 1,43 раза) (рисунок).

Повышение температуры тела до 38°C, абдоминальные боли и тахикардия у пациентов, получавших в составе инфузионной терапии реамберин, не отмечалось, в то время как у пациентов группы сравнения эти симптомы выявлены у 10,1, 12,3 и 9,2% больных соответственно.

О дезинтоксикационном эффекте реамберина свидетельствует и динамика ЛИИ, который к концу терапии достиг нормальных значений в основной группе у 28 (39,4%) человек, а в группе сравнения — у 12 (18,5%) больных ($p=0,0014$).

Изучая влияние реамберина на содержание среднемолекулярных пептидов, было выявлено, что препарат приводил к уменьшению их содержания, как МСМ₂₅₄ (0,220±0,010 усл.ед.), так МСМ₂₈₀ (0,256±0,010 усл.ед.), свидетельствуя о дезинтоксикационном эффекте препарата (табл. 4) и подтверждая выявленные ранее дезинтоксикационные свойства реамберина [17, 18].

Определение МСМ позволяет оценить характер эндогенной интоксикации. Если определение МСМ отражает уровень токсемии, а не сам процесс эндогенной интоксикации, то альбуминовые тесты помогают оценить процесс накопления и связывания токсинов [19, 20].

Однако транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в плазме крови, сколько от его структурных характеристик (т. е. способности связывать токсины), отражая концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров [21, 22]. В период разгара болезни выявлено снижение эффективной концентрации альбумина (ЭКА) до 37,65±0,7 г/л и сохранение в периоде ранней реконвалесценции на низком уровне 41,38±0,35 г/л ($p<0,001$) (см. табл. 3). Включение в комплексную терапию реамберина приводило к повышению ЭКА до

43,73±0,36 г/л ($p<0,001$), однако показатель оставался ниже контрольных значений (см. табл. 4).

Важно значение для оценки степени эндогенной интоксикации (ЭИ) и прогноза течения заболевания связывающей способности альбумина (ССА), характеризующей процентное отношение доли свободных центров альбумина [20—22]. Этот показатель как в начале, так и по окончании наблюдения имел аналогичную динамику с ЭКА, т. е. ССА была сниженной весь период наблюдения (91,15±1,54 и 93,23±1,25%; $p<0,001$), свидетельствуя о дефиците детоксикационных возможностей и сохранении токсического синдрома (см. табл. 3). Введение препарата с дезинтоксикационным эффектом способствовало повышению ССА до уровня 96,62±1,21% ($p<0,05$), приближаясь к уровню здоровых лиц (см. табл. 4).

У наблюдаемых больных индекс токсичности (ИТ) в разгар заболевания был повышен в 9 раз ($p<0,001$) по сравнению со здоровыми лицами. К периоду ранней реконвалесценции он оставался в 7 раз выше у пациентов группы сравнения, получавших мафусол ($p<0,001$) (см. табл. 3). Высокие показатели ИТ к периоду клинического выздоровления свидетельствуют о сохранении интоксикационного синдрома и проведении необходимой его коррекции. Терапия с реамберинем приводила к нормализации ИТ, который составил 0,04±0,010 ($p<0,05$) и был в 2 раза ниже такового у больных, получавших мафусол.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что инфекционный процесс сопровождается изменением функциональных свойств альбумина — уменьшением общей концентрации альбумина (ОКА), ЭКА и ССА и повышением ИТ, доказывая наличие синдрома эндогенной интоксикации, который зависит от периода болезни (разгар, клиническое выздоровление). Реамберин способствует повышению

Таблица 6. Сопряжённость влияния реамберина и мафусола на наступление благоприятного исхода по клиническим признакам

Ожидаемое состояние	Наблюдаемые группы пациентов, число больных, препараты		
	группа А (n=71), получавшие реамберин	группа В (n=65), получавшие мафусол	всего
Наступление благоприятного исхода по основным клиническим признакам	44	32	76
Отсутствие благоприятного исхода по основным клиническим признакам	27	33	65
Итого	71	65	136

Таблица 7. Сопряжённость влияния реамберина и мафусола на благоприятный исход по уровню ЛИИ

Ожидаемое состояние	Наблюдаемые группы пациентов, число больных, препараты		
	группа А (n=71), получавшие реамберин	группа В (n=65), получавшие мафусол	всего
Наступление благоприятного исхода по уровню ЛИИ	28	12	40
Отсутствие наступления благоприятного исхода по уровню ЛИИ	43	53	96
Итого	71	65	136

функциональных свойств альбумина и позволяет оценить баланс между накоплением и элиминацией токсинов, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, с целью оптимизации патогенетического лечения [16].

Общее количество тромбоцитов у пациентов было в пределах нормы ($210 \times 10^9 \pm 43,2 \times 10^9$), без существенных различий в группах. Развитие заболевания у больных сопровождалось активацией агрегационной способности тромбоцитов, на фоне нормального числа тромбоцитов ($210 \times 10^9 \pm 43,2 \times 10^9$), без существенных различий у больных наблюдаемых групп. При этом значимо увеличился (в 1,7 раза) максимальный размер тромбоцитарных агрегатов и в 2 раза максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов; а максимальная степень агрегации и максимальная скорость агрегации возрастали в 1,4 и 1,3 раза соответственно (табл. 5).

После проведённой терапии отмечается снижение показателей агрегационной активности тромбоцитов у больных сравниваемых групп (см. табл. 5), приближаясь к показателям здоровых людей по максимальному размеру образующихся тромбоцитарных агрегатов и максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов ($p > 0,05$). Максимальная степень агрегации и максимальная скорость агрегации у пациентов, получавших мафусол, была ниже (значимо по первому показателю с $Z=2,04$ и $p=0,045$), чем у пациентов, получавших раствор реамберина, что, по-видимому, связано с развитием у части больных гипокоагуляции как проявления фазового характера изменений в системе гемостаза, запускаемых действием эндотоксина грамотрицательных бактерий, протекающих по типу тромбгеморрагического синдрома. Введение раствора реамберина сопровождалось нормализацией максимальной степени и скорости агрегации к

завершению терапии. По показателю максимальная степень агрегации различия между группами к этому времени были значимыми.

Одним из распространённых способов выражения эффективности терапии является фармакоэкономическая оценка отсутствия риска влияния изучаемых лекарственных средств на возникновение благоприятного и/или неблагоприятного исхода заболевания [23]. К наиболее распространённым показателям относятся относительный риск и/или соотношение рисков (Risk Ratio — RR), определяемое как отношение риска наступления исхода у пациентов исследуемой группы применения медицинской технологии к риску наступления исхода у больных группы сравнения или контрольной группы. Соотношение шансов (Odds Ratio — OR) рассматривается как отношение шанса наступления исхода у пациентов в группе применения медицинской технологии к шансу наступления исхода у больных группы сравнения и/или контрольной группы. Для удобства составляется таблица сопряжённости, в которой отражаются возможные исходы заболевания при применении медицинской технологии. Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction) определяется как разность рисков анализируемых исходов между пациентами сравниваемых групп. Описанные показатели расчёта фармакоэкономического исследования начали использоваться при ряде заболеваний и в России [24, 25].

Мы оцениваем наступление благоприятного исхода заболевания у больных в зависимости от динамики основных клинических синдромов и лейкоцитарного индекса интоксикации, полученных на фоне проведения инфузионной терапии (3-й день) у больных с включением реамберина и мафусола.

В табл. 6 и 7 представлена сопряжённость влияния изучаемых препаратов на наступление благоприятного исхода по нормализации основ-

Таблица 8. Расчёт относительного риска (RR) отсутствия благоприятного исхода

Группы больных, ожидаемое состояние	Расчёт рисков R, RR		
Группа А, риск отсутствия благоприятного исхода по основному клиническому признаку у получавших реамберин	R _{1a}	27/71	0,3802
Группа А, риск отсутствия благоприятного исхода по ЛИИ у получавших реамберин	R _{1b}	43/71	0,6056
Группа В, риск отсутствия благоприятного исхода по основному клиническому признаку у получавших мафусол	R _{2a}	33/65	0,5077
Группа В, риск отсутствия благоприятного исхода по ЛИИ у получавших мафусол	R _{2b}	53/65	0,8154
Относительные риски RR	RR _{1a2a}	0,3802/0,5077	0,7488
	RR _{1b2b}	0,6056/0,8154	0,7427

Таблица 9. Расчёт отношения шансов

Группы больных, ожидаемое состояние	Расчёт отношения шансов OR		
Группа А, риск отсутствия благоприятного исхода по основному клиническому признаку у получавших реамберин	OR _{1a}	27/44	0,6136
Группа А, риск отсутствия благоприятного исхода по ЛИИ у получавших реамберин	OR _{1b}	43/28	1,5357
Группа В, риск отсутствия благоприятного исхода по основному клиническому признаку у получавших мафусол	R _{2a}	33/32	1,0313
Группа В, риск отсутствия благоприятного исхода по ЛИИ у получавших мафусол	R _{2b}	53/12	4,4167
Отношение шансов	OR _{1a2a}	0,6136/1,0313	0,5949
	OR _{1b2b}	1,5357/4,4167	0,3477

Таблица 10. Расчёт абсолютного снижения рисков

Абсолютное снижение риска (ARR)	R _{2a} -R _{1a}	+0,1275
	R _{1a} -R _{2a}	-0,1275
	R _{2b} -R _{1b}	+0,2098
	R _{1b} -R _{1a}	-0,2098

ных клинических признаков (табл. 6) и ЛИИ (табл. 7). Так у 57,9% больных, получавших реамберин (группа А), по клиническому синдрому отмечен благоприятный исход заболевания, против 32 (42,1%) пациентов, получавших мафусол. Суммарно наступление благоприятного исхода отмечено у 76 (55,9%) из 136 больных. Благоприятный исход по уровню ЛИИ выявлен у 40 (29,4%) из 136 больных, в том числе у 28 (70%), среди пациентов, получавших раствор реамберина против 12 (30%) больных, получавших мафусол.

В рассчитываемых нами показателях учитывался относительный риск (RR) (табл. 8) и отношение шансов (OR) (табл. 9) отсутствия благоприятного исхода у больных, получавших реамберин и мафусол.

Риск отсутствия благоприятного исхода по основным клиническим симптомам (табл. 8) составил 0,3802 у пациентов, получавших реамберин, против 0,5077 — у больных, пролеченных мафусолом. Относительный риск отсутствия нормализации ЛИИ у пациентов, получавших реамберин и мафусол, составил соответственно 0,6056 и 0,8154. Анализируя расчёты по соотношению шансов (см. табл. 9) можем подтвердить данные, полученные при оценке относительного риска (RR).

На основании проведённых расчётов можно считать, что риск отсутствия благоприятного исхода (по клиническому синдрому и по уровню ЛИИ) у пациентов, получавших реамберин, ниже, чем у больных пролеченных мафусолом, поскольку R_{1a} и R_{2a} ниже 1, в 3,3 и 2,2 раза, а R_{1b} и R_{2b} ниже 1 в 1,6 и 1,3 раза соответственно. Это подтверждено и расчётом абсолютного снижения рисков (разница частоты исходов заболевания среди пациентов группы В и А), что составило по реамберину +0,1275 и +0,2098, а по мафусолу — соответственно со знаком «—» (табл. 10), указывая на возможность большей частоты встречаемости неблагоприятных исходов у пациентов, получавших мафусол. Соотношение шансов по отсутствию благоприятного исхода по основным клиническим признакам у пациентов, пролеченных реамберин, составило 0,6136, по уровню ЛИИ 1,5357, против соответственно 1,0313 и 4,4167 у пациентов, получавших мафусол, т.е. с разницей в 1,7 и 2,9 раза. Отношение шансов по реамберину составило 0,5949 и 0,3477 соответственно.

Резюмируя выше изложенное, следует отметить, что инфекционный процесс сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации, что подтверждается повышением лейкоцитарного индекса интоксикации, уровня молекул средней массы (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀), ин-

декса токсичности, снижением общей, эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности. Динамика показателей эндогенной интоксикации находится в определённой зависимости от периода болезни с максимумом выраженности в период разгара. В фазу ранней реконвалесценции не происходит нормализации изучаемых показателей гомеостаза, что обосновывает необходимость применения средств с дезинтоксикационным механизмом действия. Раствор реамберина обеспечивает быстрое купирование признаков токсикоза, о чем свидетельствует снижение частоты лихорадки, рвоты, уменьшение слабости, абдоминальных болей и нарушений стула при динамическом наблюдении по сравнению с пациентами, получавшими мафусол, а также нор-

ЛИТЕРАТУРА

1. Малеев В.В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути решения. Инфекц бол 2004; 2: 1: 7—11.
2. Пак С.Г. Инфекционные болезни: взгляд через призму времени (Актовая речь). М.: 2005; 44.
3. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний. Инфекц бол 2003; 1: 1: 6—8.
4. Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. Дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций и инвазий. Острые кишечные инфекции. М.: 2012; 56—118.
5. Гордец А.В., Юрсова Е.Н., Малащенко В.Г., Черникова А.А. Актуальные направления в лечении ОКИ на современном этапе. Узловые вопросы борьбы с инфекцией: Материалы Рос. науч. практ. конф. СПб.: 2004; 65—66.
6. Мокрецова Е.В. Клиника и патоморфологические аспекты патогенеза гастроинтестинальной формы сальмонеллёза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2003; 25.
7. Постовит В.А. Сальмонеллёз. Пищевые токсикоинфекции. М.: 1984; 7—103.
8. Подлевский А.Ф., Петров Н.М., Штанько С.И. Клинические проявления спорадических и групповых заболеваний сальмонеллёзом. Острые кишечные инфекции. Л.: 1981; 117—119.
9. Туряница С.М., Грищенко Р.И., Сакаль Н.Н. Клинико-бактериологические особенности сальмонеллёза. Клин мед 1980; 2: 26—29.
10. Ключарев А.А., Полешко Д.В., Вершеня М.И. Клиника и лечение острых желудочно-кишечных заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой. Здоровоохранение Белоруссии. 1982; 2: 7—9.
11. Альба Д.Л. Патфизиологические аспекты эндогенной интоксикации у детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 1998; 20.
12. Земсков А.В., Земсков В.М., Караулов А.В. Принципы анализа гемо- и иммунограмм. Клин иммунол 2006; 243—246.
13. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов. М.: 2008; 242—255.
14. Карякина Е.В., С.В. Белова Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). Клин лаб диагн 2004; 3: 3—8.
15. Артюков А.В., Золотов А.Н., Ярков А.Н. Интоксикационный синдром при сальмонеллёзе и уровень молекул средней массы как один из критериев оценки его тяжести. Вопросы инфекционной патологии человека: Материалы науч. конф., посвященной 10-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии КГМА. Киров, 2001; 40—42.
16. Маржохова М.Ю., Башиева М.А., Желихажева Ж.М. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях. Эпидемиол инфекц бол 2008; 6: 39—42.
17. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Жучкова С.Н., Бондарева А.В., Тхакушинова Н.Х. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей. Инфекц бол 2012; 10: 1: 50—55.
18. Тихомирова О.В., Ныrkova О.И., Говорова Л.В., Алексеева Л.А. Терапия интоксикационного синдрома при бактериальной дизентерии у детей: Методическое пособие для врачей. СПб.: 2005; 32.
19. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. Способы определения средних молекул. Лаб дело 1991; 10: 13—18.
20. Гаврилов В.Б., Бибула М.М., Фурманчук Д.А. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. Книга 2. М.: 1998; 132—139.
21. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. (ред.). Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 2. М.: 1998; 440.
22. Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей ёмкости альбумина сыворотки крови. Клин лаб диагн 1994; 5: 20—22.
23. Серпик В.Г. Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика 2009; 2: 9—14.
24. Кремь Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика HCV-инфекции: патогенетически и экономически обоснованная фармакотерапия. Автореф. дисс....к.м.н. Санкт-Петербург. 2009; 24.
25. Ботвиньев О.К., Орехова С.Б., Романцов М.Г. Циклоферон в терапии детей, ассоциированных с герпесвирусами. Антибиотики и химиотер 2009; 5—6: 48—54.

Роль экзогенных протеолитических ферментов в иммуногенезе при урогенитальных инфекциях

А. А. ХРЯНИН^{1,4}, О. В. РЕШЕТНИКОВ², И. Д. САФРОНОВ^{1,3}

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск

² ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

³ ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

⁴ РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

Impact of Exogenous Proteolytic Enzymes on Immunogenesis in Patients with Urogenital Infections

A. A. KHRANIN, O. V. RESHETNIKOV, I. D. SAFRONOV

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

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

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

Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenerologists, Novosibirsk

Применение системной энзимотерапии совместно с антибиотиками в лечении урогенитального хламидиоза у пациентов обоего пола позволяет повысить терапевтическую эффективность и снизить риск развития побочных эффектов.

Ключевые слова: системная энзимотерапия, хламидийная инфекция, азитромицин.

The use of systemic enzyme therapy in combination with antibiotics in the treatment of urogenital chlamydia infection in patients of both sexes proved to improve the therapeutic efficacy and to reduce the risk of the side effects.

Key words: systemic enzyme therapy, chlamydia infection, azithromycin.

Энзимы (от греч. *en zyme* — в дрожжах) или ферменты (от лат. *fermentatio* — брожение) представляют собой высокоспециализированный класс веществ белковой природы, используемый живыми микроорганизмами в качестве катализаторов для осуществления множества взаимосвязанных химических реакций. Каждый фермент воздействует на определенную биохимическую реакцию, поэтому их называют реакционно-специфическими ускорителями. Ферментные препараты блокируют воспалительный процесс, предотвращая при этом его патологическое развитие [1, 2].

Выбор патогенетической терапии при лечении разной патологии должен быть адекватным и учитывать хронический характер заболевания, возможные осложнения со стороны других органов. Назначение патогенетической терапии должно быть направлено не только на коррекцию имеющихся иммунологических нарушений различной степени выраженности, но и купирование воспалительных процессов, рассасывание фиброзных изменений и улучшение микроцир-

куляции. К таким патогенетическим методам, отвечающим всем вышеуказанным требованиям, относится т. н. системная энзимотерапия (СЭТ), позволяющая решать целый комплекс важнейших проблем при хроническом течении воспалительного процесса. В медицине нашли применение два протеолитических препарата новой генерации — Вобэнзим и Флогэнзим (табл. 1).

Недавние исследования выявили, что пептиды и крупные белковые молекулы проходят через мукозальный барьер желудочно-кишечного тракта. Введенные перорально сериновые и цистеиновые протеазы растительного и животного происхождения также попадают в кровь и лимфу в виде интактных, высокомолекулярных и физиологически активных белковых молекул. Их всасывание может поддерживаться самоусиливающимся парацеллюлярным транспортным механизмом, приводящим к субнаномолярной концентрации временно свободных молекул протеаз или, в комплексе с антипротеазами, к более высоким концентрациям. Пероральное применение протеаз приводит к повышению протеолитической активности сыворотки и повышению концентраций соответствующих антипротеаз в плазме. Биологическая активность определяется

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52. Новосибирский государственный медицинский университет

Таблица 1. Состав препаратов Вобэнзим, Флогэнзим

Вещество	Содержание	
	Вобэнзим	Флогэнзим
Бромелаин	225 F.I.P. Ед.	450 F.I.P.-Ед.
Папаин	90 F.I.P. Ед.	—
Трипсин	360 F.I.P. Ед.	1440 F.I.P.-Ед.
Химотрипсин	300 F.I.P. Ед.	—
Панкреатин	345 P.E.P. Ед.	—
Амилаза	50 F.I.P. Ед.	—
Липаза	34 F.I.P. Ед.	—
Рутозид	50 мг	100 мг

Примечание. F.I.P.Ед. — единицы Federation International Pharmaceutical; P.E.P.Ед. — протеолитические единицы Европейской Фармакопеи.

их протеолитической активностью в качестве свободных протеаз в отношении растворимых пептидов/белков или поверхностных рецепторов клеток (например рецепторов, активируемых протеазами) и их активностью в форме комплекса, образованного со специфическими и/или неспецифическими антипротеазами. Комплексы с антипротеазами, часто нагруженные различными цитокинами, во время иммунной реакции и травм выводятся из жидкостей и тканей организма путём опосредованного рецепторами эндоцитоза в гепатоцитах и/или клетках крови [3].

Вероятные иммуностимулирующие эффекты пероральных протеолитических ферментов представляются следующими: во-первых, продукты микробного лизиса (липополисахариды, муропептиды и другие фрагменты пептидогликана, бета-глюкан и др.) хорошо известны из-за их иммуностимулирующего действия; во-вторых, нормальный человек содержит массу кишечных микроорганизмов, что эквивалентно примерно 1 кг; эта биомасса (в основном за счёт естественного аутолиза) непрерывно снабжает организм хозяина иммуностимулирующими компонентами микробной клетки; в-третьих, иммуностимулирующий эффект может быть реализован в случае приёма с пищей экзогенных антимикробных веществ [4].

На наш взгляд, интегральное воздействие пероральных протеолитических ферментов может быть представлено в виде следующей схемы (рисунок).

В отношении иммунной системы основными эффектами системной энзимотерапии являются: стимулирование регуля-

ции моноцитов-макрофагов, естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение продукции патогенных иммунных комплексов, а также регуляция образования цитокинов. Энзимные препараты обладают способностью повышать концентрацию антибиотиков в тканях, особенно в области воспаления [2, 5].

Необходимо учитывать важную роль в патогенезе хронических урогенитальных инфекций иммунопатологических механизмов (с переключением иммунного ответа с Th1 на Th2) с многообразными изменениями в синтезе, секреции, высвобождении и активности большого количества гормонов, метаболитов, белков (включая аутоантитела), а также целого спектра иммунорегуляторов (цитокинов) [1].

Применение СЭТ обеспечивает условия для физиологического развития воспаления, препятствуя его переходу в патологическую форму, что обусловлено бустер-эффектами пероральных протеолитических ферментов, а именно:



Эффекты пероральной энзимотерапии.

Таблица 2. Влияние антибиотика в сочетании с СЭТ (флогэнзим) на содержание в сыворотке крови цитокинов у больных УГХ ($M \pm m$)

Показатели	Больные до лечения ($n=84$)	Больные после лечения	
		контрольная группа ($n=42$)	опытная группа ($n=42$)
ИНФ- γ , пкг/мл	28,9 $\pm$ 4,15	36,0 $\pm$ 5,12	48,1 $\pm$ 3,39*
ИЛ-1 β , пкг/мл	121,5 $\pm$ 10,98	88,1 $\pm$ 7,33*	79,2 $\pm$ 3,98*
ИЛ-4, пкг/мл	79,6 $\pm$ 11,92	66,5 $\pm$ 8,65	59,6 $\pm$ 8,78
ИЛ-6, пкг/мл	41,6 $\pm$ 3,42	35,8 $\pm$ 5,15	34,2 $\pm$ 5,22

Примечание. * — $p < 0,05$ относительно состояния до лечения.

I. Повышением качества доставки этиотропных препаратов в очаг воспаления вследствие:

- улучшения всасывания;
- улучшения микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления;
- конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови (α_2 -макроглобулином и др.);
- улучшения доставки антибактериальных средств в микробные колонии;
- увеличения проницаемости мембран.

II. Улучшением условий работы антибактериальных препаратов за счёт:

- усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления, т. е. усиления эффекта санации в очаге воспаления;
- снижения кислотности среды в очаге воспаления, особенно в полостях;
- эффекта очищения клеточной мембраны как клетки-хозяина (носителя), так и возбудителя.

III. Увеличением экспозиции антибактериальных препаратов в плазме крови и тканях.

Что касается *сервис-эффектов* СЭТ, то они характеризуются:

- снижением выраженности побочных эффектов этиотропных препаратов;
- уменьшением токсичности;
- гепатопротекторным действием;
- уменьшением частоты и/или выраженности флатуленции, метеоризма, тошноты, болей в животе, диареи и других эссенциальных побочных эффектов антибиотикотерапии [6].

Кроме того, СЭТ участвует в регуляции уровня адгезивных молекул, а также оказывает регуляторное влияние на перекисное окисление липидов и протеинов, лежащее в основе многочисленных метаболических эффектов, которые с успехом используют в лечении различных заболеваний, в том числе инфекционных [7, 8].

В экспериментальных условиях также было установлено, что применение СЭТ в качестве монотерапии значительно снижало возникновение послеоперационных спаечных процессов в брюшной полости, что может быть объяснено снижением уровня ангиогенных молекул, таких как VEGF, bFGF и ламинина в результате использования протеолитических ферментов [9].

Кроме воспалительных процессов, непосредственно связанных с инфекциями, имеется большое

количество наблюдений благоприятного эффекта СЭТ в терапии других заболеваний, например в комплексной терапии у детей и взрослых с различными нейродерматозами (атопический дерматит, чесотка, крапивница) [10]. Имеются данные об эффективности адъювантной терапии этими препаратами пациентов с онкологической патологией, в частности при раке молочной железы [11], а также при множественной миеломе с поражением головы и шеи [12].

Цель настоящего исследования — изучить иммуномодулирующий эффект системной энзимотерапии флогэнзимом в сочетании с применением азитромицина при лечении урогенитального хламидиоза (УГХ).

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью исследования было обследовано 84 больных (49 женщин и 35 мужчин) в возрасте от 21 до 47 лет с выявленной урогенитальной хламидийной инфекцией (УГХ). Диагноз УГХ устанавливался на основании данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаков, положительных результатов при ПЦР («Ампли-Сенс», ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва).

Исследование иммунологических показателей проводили при поступлении больного в стационар до начала лечения и после его окончания. Определение в сыворотке крови цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- γ) осуществляли иммуноферментным (ИФА) методом на автоматическом ридере «Униплан» (ПИКОН, Россия) с помощью коммерческих тест-систем ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) согласно протоколу исследования.

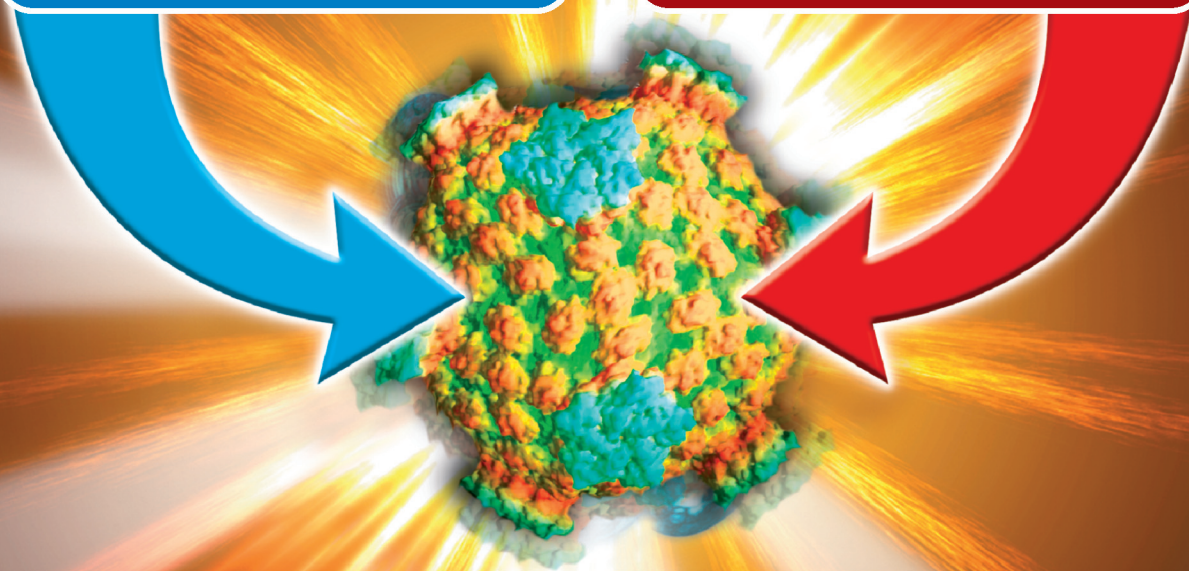
Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266.

При проведении лечебных мероприятий больные случайным образом были рандомизированы на две группы. Первая — основная группа (42 больных) получала азитромицин (Сумамед, Тева, Израиль) на фоне системной энзимотерапии (Флогэнзим, Мукос Фарма, Германия). Азитромицин назначался по 1 г внутрь однократно. Флогэнзим назначался по 3 таблетки 2 раза в сутки (за 30 мин до еды) в течение 16 дней. Вторая — контрольная группа (42 больных) получала только антибактериальную терапию по той схеме, как и в основной группе (1,0 г азитромицина однократно). Повторные исследования на наличие урогенитальной инфекции проводили через 1,5 и 3 месяца после окончания курса лечения. На протяжении всего лечения и последующего контроля больным было рекомендовано не вступать в незащищённые половые контакты для исключения повторного инфицирования.

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с использованием методов вариационной статис-

ЭНЗИМЫ ПОВЫШАЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ

Антибиотики + Вобэнзим®



ДВОЙНОЙ УДАР ПО ИНФЕКЦИИ

Вобэнзим®

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ



- 1 Улучшает проникновение антибиотиков в микробные колонии
- 2 Уменьшает побочные эффекты антибиотиков
- 3 Повышает эффективность антибиотиков и их концентрацию в очаге воспаления
- 4 Поддерживает микрофлору кишечника
- 5 Повышает противомикробный иммунитет и выработку интерферона

СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ

Один препарат

5

действий

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

ВОБЭНЗИМ назначается на весь курс антибиотикотерапии в дозе 5 таб. 3 раза в день. После окончания курса антибиотиков для предупреждения побочных эффектов и осложнений ВОБЭНЗИМ можно принимать по 3 таб. 3 раза в день курсом 2 недели. Длительность курса определяется врачом. Препарат принимать за 40 мин. до еды, таблетки не раскусывая запивать водой.

С.-Петербург (812) 406-7540
Москва (495) 231-2731



mucos.ru

тики, вычисляя среднюю арифметическую величину (M), ошибку репрезентативности средней величины (m) и уровень значимости различий средних величин (p) на основании t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферони для уровня достоверности 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Среди пациентов основной группы ($n=42$), получавших комплексную терапию, включающую антибактериальный препарат группы макролидов (азитромицин) в сочетании с системной энзимотерапией (флогэнзим), эффективность клинического и микробиологического излечения составила 99,6%.

В контрольной группе ($n=42$) эффективность клинического и микробиологического излечения при монотерапии антибиотиком УГХ была ниже — 93,6%. Разница между двумя группами была статистически значимой ($OR=11,2$; 95% CI 1,3—247,9; $p=0,007$).

Пациенты основной группы не отмечали каких-либо побочных реакций от проводимой терапии. В контрольной группе были зарегистрированы побочные эффекты в 3,5% случаев (тошнота, боли внизу живота, дискомфорт в эпигастральной области и др.). Оценка безопасности применения лекарственных препаратов в основной группе пациентов определена как очень хорошая, а в контрольной группе как хорошая.

Полученные результаты комплексной терапии свидетельствуют о её благоприятном влиянии на содержание в сыворотке крови цитокинов у больных УГХ (табл. 2). Так, у пациентов с УГХ, получавших дополнительно флогэнзим, было установлено достоверное повышение содержания ИНФ- γ и снижение содержания ИЛ-1 β ($p < 0,05$), кроме того, отмечена тенденция к снижению содержания ИЛ-6. Содержание в крови ИЛ-4 не менялось на фоне терапии. У больных УГХ из контрольной группы на фоне монотерапии наблюдалось снижение только уровня ИЛ-1 β ($p < 0,05$) в сыворотке крови, однако, если у больных УГХ из контрольной группы уменьшение содержания ИЛ-1 β составило 27%, то у пациентов опытной группы — 35%.

Таким образом, можно предположить, что дополнительное включение в терапию флогэнзима приводит к более выраженному снижению уровня ИЛ-1 β и повышению ИНФ- γ в крови у больных УГХ, по сравнению с больными, получавшими только азитромицин.

Обсуждение результатов

Совершенствование методов лечения УГХ остается актуальной задачей мировой медицинской науки и практики. Указанная проблема обусловлена целым рядом факторов: не до конца раскрытым механизмом развития персистенции возбудителя УГХ; назначением разнообразных, часто противоречивых схем применения антибиотиков

и иммуностимулирующих препаратов, не всегда имеющих аргументированное обоснование [13].

Анализ зарубежных и отечественных работ, посвящённых лечению УГХ, показывает, что критерии оценки эффективности терапии в большей степени зависят от правильности подбора пациентов, однородности испытуемых групп и групп сравнения, а также от качества и сроков использования диагностических методик, применяющихся для контроля микробиологического излечения [14].

На настоящий момент, согласно российским и зарубежным руководствам, наиболее эффективными антимикробными препаратами, применяемыми для лечения урогенитальной хламидийной инфекции, являются азитромицин, применяемый в дозе 1 г внутрь однократно, и доксициклин, назначаемый 7-дневным курсом по 100 мг 2 раза в сутки [15, 16].

По данным мета-анализа 12 рандомизированных исследований, в котором проводилось сравнение азитромицина и доксициклина в лечении урогенитальной хламидийной инфекции, оказалось, что сравниваемые режимы лечения эквивалентны по эффективности с достигнутой частотой эрадикации патогена, которая составила 97 и 98% соответственно [17].

Существенным преимуществом азитромицина в терапии урогенитального хламидиоза является возможность однократного приёма внутрь 1 г препарата, что делает азитромицин наиболее целесообразным антибиотиком (в том числе и с экономической точки зрения) в лечении всех пациентов, особенно с недостаточной комплаентностью назначенному лечению или с невозможностью проведения оценки излеченности во время последующих визитов к врачу [16]. Как показали исследования, комплаентность лечения значительно выше при однократном применении азитромицина [18—20].

В случае бессимптомного течения нелеченая хламидийная инфекция может привести к поражению верхних отделов генитального тракта и возникновению воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Около 10—15% нелеченых случаев хламидийной инфекции приводят к клинически диагностируемым случаям ВЗОМТ, из которых ~15% могут привести к развитию трубного бесплодия [21, 22]. Некоторые исследователи полагают, что неэффективность лечения женщин с УГХ и осложнениями в системе репродукции связана со значительно выраженной деструкцией ткани в виде фиброзных изменений, наблюдаемых в результате специфической инфекции. Данное состояние выражается спаечным процессом чаще в ампулярном, истмическом отделах маточных труб и в полости малого таза, приводящих к трубной форме вторичного бесплодия. В

результате в очаг локализации хламидий антибиотик либо не поступает совсем, либо поступает в недостаточном количестве, из-за нарушения кровообращения в органах воспаления, подверженных фиброзным превращениям [17, 23].

Поскольку при длительном течении УГХ и наличии осложнений (ВЗОМТ) лечение антибактериальными препаратами бывает не всегда эффективно, всё большее внимание (особенно в России) уделяется патогенетической терапии. Известны различные патогенетические методы лечения хронической хламидийной инфекции, заключающиеся в том, что больным назначают иммунные препараты в сочетании с различными антибиотиками. Однако все указанные способы имеют ряд существенных недостатков. Во-первых, нет достаточно чётких данных о химической структуре вышеуказанных иммунных препаратов. Обычно указывается химическая структура лишь отдельных компонентов этих препаратов. В то же время различные другие компоненты, входящие в их состав, также оказывают воздействие на организм. Во-вторых, все иммунные препараты назначают короткими курсами, что сказывается на стойкости и качестве изменений иммунной системы, вызываемых лечением. В-третьих, в настоящее время нет чётко обоснованных рекомендаций (с конкретным указанием суточных доз, кратности и длительности лечения) по применению иммунных препаратов при УГХ. Таким образом, большинство иммунных препаратов не имеют чётких показаний к применению, требуют индивидуального подбора, основанного на сложных иммунологических исследованиях. Кроме того, они далеко не у всех больных вызывают ожидаемый эффект от воздействия на иммунную систему, могут истощать резервы иммунной системы или приводить к резким её сдвигам, а также имеют ряд противопоказаний и побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ющук Н. Д., Малиновский М. Ю., Сундуков А. В. Системная энзимотерапия (Вобэнзим, Флогэнзим) в комплексном лечении вирусных гепатитов. *Эпидемиолог инфекц бол* 2001; 2: 53—55.
2. Kleine M.W. Introduction to oral enzyme therapy. *Int J Immunotherapy* 1997; 13: 59—65.
3. Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases // *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2012; 4: 1: 10—27.
4. Bizjulevicius G.A. Where do the immunostimulatory effects of oral proteolytic enzymes ('systemic enzyme therapy') come from? *Microbial proteolysis as a possible starting point. Med Hypotheses* 2006; 67: 6: 1386—1388.
5. Энциклопедия лекарств. Реестр лекарственных средств России. Выпуск 9. М.: РЛС, 2002:902.
6. Молочков В. А., Гушин А. Е., Музутдинова А. С., Балора Е. В. Системная энзимо- и иммунотерапия хронического хламидийного простатита. *Эффект фармакотер* 2010; 1: 10—15.
7. Повышение эффективности и снижение побочных эффектов антибактериальной терапии методом системной энзимотерапии. Метод. реком. ДЗ Москвы. М.: 2005; 32.
8. Системная энзимотерапия. Практическое руководство для врачей / Под ред. В. А. Насоновой. СПб.: 1998; 32.
9. Minaev S.V., Obozin V.S., Barnash G.M., Obedin A.N. The influence of enzymes on adhesive processes in the abdominal cavity. *Eur J Pediatr Surg* 2009 Dec; 19: 6: 380—383.
10. Стернин Ю. И., Ремезов А. П., Кнорринг Г. Ю. Системная энзимотерапия — перспективный метод лечения в дерматовенерологии. *Практ мед* 2011; 2: 1—3.
11. Petru E., Stranz B., Petru C. Effects of proteolytic enzyme therapy with Wobe Mugs against chemotherapy-induced toxicity in breast cancer patients — results of a pilot study. *Wien Med Wochenschr* 2010 Nov; 160: 19—20: 513—516.
12. Sakalova A., Bock P.R., Dedik L. et al. Retrospective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001 Jul; 47: Suppl: S38—44.
13. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Аковбян В. А. и др. Проблема диагностики и лечения урогенитального хламидиоза в России. *Антибиотики и химиотер* 1996; 40: 5—8.
14. Mallinson H., Hopwood J., Skidmore S. et al. Provision of chlamydia testing in a nationwide service offering termination of pregnancy: with data capture to monitor prevalence of infection. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 416—421.

15. Протокол ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальная хламидийная инфекция»/ Под ред. В. И. Кисинной. М.: Ньюдиамед. 2011. 164—191.
16. 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.
17. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex. Transm. Dis 2002; 29: 9: 497—502.
18. Adimora A.A. Treatment of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infections in adults. Clin Infect Dis 2002; 35: S183—S186.
19. Schillinger J.A., Kissinger P., Calvet H. et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated *Chlamydia trachomatis* infection among women: a randomized, controlled trial. Sex Transm Dis 2003; 30: 49—56.
20. Golden M.R., Whittington W.L., Handsfield H.H. et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. N Engl J Med 2005; 352: 676—685.
21. Haggerty C., Gottlieb S., Taylor B. et al. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. J Infect Dis 2010; 201: Suppl 2: S134—155.
22. Oakeshott P., Kerry S., Aghaizu A. et al. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. BMJ 2010; 340: c1642.
23. Cohen C.R., Brunhman R.C. Pathogenesis of chlamydia induced pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect 1999; 75: 21—24.

Применение антибактериального препарата Зофлокс при лечении инфекционной патологии нижних дыхательных путей, осложняющей ОРВИ у пожилых людей

Л. В. ЗУЕВА

Городская поликлиника № 14, Саратов
Городская поликлиника № 2, Саратов

Zoflox, an Antibacterial Drug, in Treatment of Infectious Pathologic Processes in the Lower Respiratory Tract Complicating Acute Respiratory Viral Infection in Elderly Patients

L. V. ZUEVA

Municipal Polyclinic No. 14, Saratov
Municipal Polyclinic No. 2, Saratov

Проведено клиническое исследование антимикробного препарата Зофлокс в комплексной терапии амбулаторных пожилых пациентов с острой пневмонией, осложняющей острую респираторно-вирусную инфекцию (в том числе пожилых пациентов с нарушением функции печени). По результатам исследования, препарат зарекомендовал себя эффективным и безопасным лекарственным средством в средней терапевтической дозировке по 400 мг 2 раза в день ежедневно в течение 10–14 дней.

Ключевые слова: офлоксацин, антибактериальная терапия, инфекции дыхательных путей, ОРВИ, пожилые пациенты.

Clinical trial of Zoflox, an antimicrobial drug, was performed in complex therapy of elderly outpatients with acute pneumonia complicating acute respiratory viral infection. Among the outpatients there were elderly subjects with hepatic insufficiency. The drug showed to be efficient and safety when used in a middle therapeutic dose of 400 mg twice a day daily for 10–14 days.

Key words: ofloxacin, antibacterial therapy, respiratory tract infection, acute respiratory viral infection, elderly patients.

Введение

Инфекции нижних дыхательных путей относятся к частым инфекционным заболеваниям человека и представляют собой широкий спектр респираторной патологии. С точки зрения антибактериальной терапии наиболее актуальными являются острый бронхит, обострение хронического бронхита и пневмония. Если актуальность бронхитов в большей степени определяется их высокой распространённостью, то актуальность пневмонии связана с тяжестью инфекции, нередко необходимостью стационарного лечения, а в определённых обстоятельствах — с высокой летальностью.

Этиология внебольничных респираторных инфекций обычно обусловлена нормальной микрофлорой верхних отделов дыхательных путей (полости рта, носа, рото- и носоглотки). Из множества видов микроорганизмов, колонизирующих верхние отделы дыхательных путей, лишь неко-

торые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при проникновении в нижние дыхательные пути вызвать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов. Такими типичными бактериальными возбудителями внебольничных инфекций нижних дыхательных путей (пневмонии и бронхита) являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, реже встречаются *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Определённое значение в этиологии имеют атипичные возбудители — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Серьёзным осложнением ОРВИ является пневмония, чаще всего развивающаяся у пожилых пациентов и у лиц, страдающих сопутствующей патологией (сахарный диабет, сердечно-сосудистые и хронические лёгочные заболевания, почечная, печеночная недостаточность, иммуносупрессии). В этиологии вторичной бактериальной пневмонии преимущественное значение имеют *S.aureus*, *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

Патология проявляется чаще всего респираторной симптоматикой в виде продуктивного ка-

© Зуева Л. В., 2012

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. За.
Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

шля с мокротой, одышкой и пр. на фоне улучшения общего самочувствия через 4—5 дней от начала заболевания (иногда спустя 1—2 недели). При обследовании выявляются признаки уплотнения лёгочной ткани, влажные хрипы или крепитация. Рентгенологическая картина характеризуется наличием очагов пневмонической инфильтрации; в отдельных случаях обнаруживаются полости деструкции лёгочной ткани. Следует отметить, что именно суперинфекция, вызванная *S. aureus*, является одной из основных причин смерти пациентов с гриппом.

Отмечен также один очень интересный факт. У лиц пожилого возраста (старше 65 лет) риск осложнений острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), в том числе развития пневмонии, после установления диагноза был высок, но снижался при лечении антибиотиками. Анализ полученных данных показал, что антибиотики практически бесполезны при лечении ОРВИ и инфекций верхних дыхательных путей, зато помогают предотвратить развитие пневмонии при заболеваниях нижних дыхательных путей.

Лечение этих инфекций представляет особые сложности в связи с частой встречаемостью у пожилых людей так называемых атипичных микроорганизмов, к которым относятся *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. и которые характеризуются внутриклеточным развитием, поэтому труднодоступны для многих широко применяемых антибиотиков (например, пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов) из-за их плохого проникновения через клеточную стенку.

Определённые перспективы в лечении респираторных инфекций у пожилых связаны с появлением в клинической практике антибактериальных препаратов фармгруппы фторхинолонов, которые характеризуются повышенной активностью в отношении пневмококков, в том числе устойчивых к пенициллинам и макролидам, а также надежной активностью против других возбудителей, в том числе атипичных, с внутриклеточной локализацией.

Цель исследования — оценка клинической эффективности и безопасности применения антибактериального препарата Зофлокс (офлоксацин) при лечении инфекций нижних дыхательных путей, осложняющих ОРВИ у пожилых людей (в том числе с нарушением функции печени).

Задачи исследования

1. Определить сроки наступления клинического эффекта (скорость купирования объективных и субъективных симптомов) на фоне терапии препаратом Зофлокс при лечении острой пневмонии, осложняющей ОРВИ у пожилых людей (в том числе с нарушением функции печени).

2. Оценить переносимость терапии препаратом Зофлокс.

3. Апробировать и дать клиническую оценку рекомендуемой терапевтической схеме лечения пневмонии, осложняющей ОРВИ у пожилых людей (в том числе с нарушением функции печени) препаратом Зофлокс.

Характеристика препарата

Зофлокс-400 (Zoflox-400), Зофлокс-200 (Zoflox-200). МНН офлоксацин. Регистрационный номер: ЛС-000264.

Действие препарата. Антимикробный препарат группы фторхинолонов широкого спектра действия. Бактерицидное действие офлоксацина связано с блокадой фермента ДНК-гиразы бактерий. Высокоактивен относительно большинства грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Yersinia* spp., *Providencia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma* spp., *Legionella pneumophila*, *Acinetobacter* spp., а также *Chlamydia* spp. Активен относительно некоторых грамположительных микроорганизмов (в том числе *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.). К офлоксацину не очень чувствительны *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., а также анаэробные бактерии (кроме *Bacteroides ureolyticus*). Активен относительно бактерий, продуцирующих бета-лактамазы.

Фармакокинетика

Всасывание. После приёма внутрь быстро и легко абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация офлоксацина в плазме достигается за 1—2 часа. Биологическая доступность препарата составляет 96—100%.

Распределение. Связывается с белками плазмы приблизительно 25%. Офлоксацин проникает через плаценту, выводится с грудным молоком.

Метаболизм. Метаболизируется до 5% офлоксацина. Выводится в течение 5—8 час. До 80% офлоксацина выводится почками в неизменном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. У больных с заболеваниями печени и почек выведение офлоксацина из организма может быть замедленным.

Показания для применения. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к офлоксацину микроорганизмами:

- инфекция нижних отделов дыхательных путей (воспаление лёгких);
- инфекция уха, горла, носа (фарингит, отит, ларингит, трахеит);
- инфекция кожи, мягких тканей, костей, суставов (абсцесс, фурункул, пиогенный артрит);
- инфекционно-воспалительные заболевания органов брюшной полости (за исключением бактериального энтерита) и малого таза;

— инфекции почек, половых органов (простатит, гонорея, цистит, хламидиоз).

Способ применения и дозы. Назначают взрослым и подросткам старше 14 лет.

Максимальная суточная доза составляет 800 мг.

Для взрослых средняя доза 200—400 мг — 2 раза в сутки. Для пациентов с нарушением функции почек доза составляет 200 мг каждые 24 час.

Срок лечения 7—10 дней, но при необходимости можно продлить курс лечения под наблюдением врача. Не рекомендовано принимать препарат более 2 мес.

Принимать за 30—60 мин до еды, запивая небольшим количеством воды. Если был пропущен приём препарата, то можно однократно принять суточную дозу.

Инфекции дыхательных путей: 400 мг в день, возможно до 400 мг 2 раза в день.

Инфекции уха, горла, носа: 200 мг 2 раза в день.

Инфекции кожи, тканей, костей: 400 мг два раза в день.

Инфекции половых органов: 400 мг два раза в день.

Больным, которые находятся на гемодиализе, назначают по 100—200 мг 1 раз в сутки.

Побочное действие. Зофлокс-200, Зофлокс-400, как правило, переносятся хорошо, но возможны нежелательные проявления.

Со стороны системы желудочно-кишечного тракта: тошнота, отсутствие аппетита, диарея, рвота.

Со стороны нервной системы: головная боль, утомление, сонливость, нарушение зрения, вкуса.

Аллергические и иммунологические реакции: при рекомендуемом режиме дозирования эти побочные реакции наблюдаются очень редко — высыпание на коже, отёк языка, отёк Квинке, шок.

Со стороны системы кроветворения: редко анемия, лейкопения, нейтропения, изменение количества тромбоцитов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия.

Побочные реакции, связанные с химиотерапевтическим влиянием: кандидоз.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к офлоксацину, эпилепсия, беременность, лактация, детский возраст до 14 лет.

Передозировка. При передозировке наблюдаются головокружение, возбуждение, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, диарея. В некоторых случаях может развиваться интерстициальный нефрит. Лечение симптоматическое, включает в себе противорвотную терапию, промывание желудка, поддержку водного баланса.

Особые указания. С осторожностью применяют при атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушениях мозгового кровообращения, нарушениях функции почек. В период лечения боль-

ные не должны подвергаться ультрафиолетовому облучению. При одновременном применении с антацидами наблюдается снижение эффективности офлоксацина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Во время лечения офлоксацином одновременный приём антацидных средств приводит к снижению эффективности таблеток офлоксацина, поэтому интервал между приёмом этих препаратов должен быть 4—6 час. При одновременном приёме таблеток офлоксацина и нестероидных противовоспалительных средств повышается вероятность появления судорог.

Материал и методы

Критерии включения больных в наблюдение

1. ОРВИ.
2. Объективное функциональное состояние нижних дыхательных путей (одышка, кашель, свистящее дыхание, изменение перкуторного тона и характера дыхания, выявление хрипов и пр. признаков).
3. Клинико-рентгенологическое подтверждение диагноза — острая пневмония.
4. Возраст пациента старше 60 лет.
5. Дополнительные критерии включения:
 - температура выше 38,3°C;
 - повышение СОЭ;
 - повышение уровня С-реактивного белка.

Критерии исключения больных из наблюдения

1. Непереносимость фторхинолонов.
2. Эпилепсия.
3. Снижение судорожного порога.
4. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
5. Нарушение функции почек
6. Туберкулёз лёгких.
7. Заболевания лёгких, имеющие не бактериальную этиологию, в том числе заболевания лёгких, вызванные профессиональными факторами (силикоз, пневмокониоз и другие).
8. Острый гепатит, инфаркт миокарда.

Дополнительная лабораторная диагностика

1. У пациентов, в анамнезе которых имелись заболевания: метастазы или первичная опухоль в печени, заболевания поджелудочной железы, хронический алкоголизм, цирроз печени, проводился биохимический анализ ферментов АлТ, АсТ до приёма препарата Зофлокс и после окончания терапии.

2. У пациентов, если антибактериальная терапия не привела к положительному клиническому эффекту, проводится бактериологический анализ мокроты и исследование чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам, в том числе к офлоксацину и левофлоксацину.

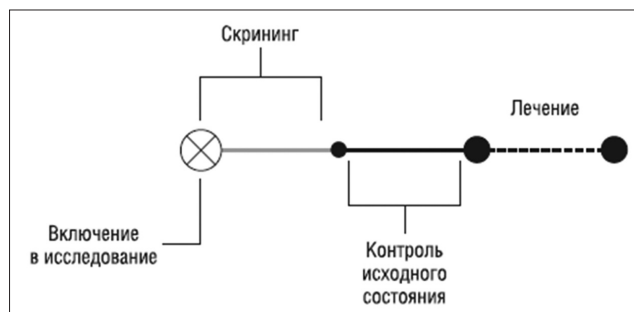


Схема модели исследования

Таблица 1. Дизайн обследования пациента

День обследования	Объём исследования
Первичное обследование (до лечения)	Первичный осмотр. Общие данные, сбор анамнеза и жалоб больного. Оценка клинических проявлений заболевания, проведение физикальных, лабораторных (общий анализ крови, уровень сывороточного С-реактивного белка (СРБ), биохимический анализ ферментов-трансаминаз крови АлТ, АсТ у пациентов с заболеваниями печени) методов и рентгенологическое исследование лёгких, термометрия, бактериологическое исследование мокроты или бронхиального содержимого. Указание о назначении дополнительной лекарственной терапии. Включение в исследование.
4-й день лечения	Контрольное обследование (физикальное, термометрия, контроль лейкоцитов, СОЭ), анализ клинических показателей проявления заболевания. Оценка переносимости препарата, описание характера побочных явлений при их наличии. Указание о назначении дополнительной лекарственной терапии.
10-й (14-й) день лечения	Контрольное обследование (физикальное, термометрия, общий анализ крови, уровень сывороточного С-реактивного белка, биохимический анализ ферментов-трансаминаз крови АлТ, АсТ у пациентов с заболеваниями печени, рентгенологическое исследование лёгких), анализ клинических показателей проявления заболевания. Оценка переносимости препарата, описание характера побочных явлений при их наличии. Указание о назначении дополнительной лекарственной терапии. Заключительная оценка эффективности лечения.

План проведённого исследования

1. Первичное обследование. Сбор жалоб и анамнеза, осмотр, физикальные, лабораторные и рентгенологические методы исследования.

2. Анализ результатов обследования и оценка их соответствия критериям включения в наблюдение и исключения из наблюдения.

3. Принятие решения о включении в исследование.

4. Проведение амбулаторной терапии в течение 10—14 дней (в зависимости от динамики клинических проявлений болезни и эффективности лечения) с последующим наблюдением в течение 3 дней, с двумя контрольными обследованиями на 3 и 10 (14) дни наблюдения. Объём обследований в соответствии с дизайном.

5. Заполнение и ведение регистрационных карт пациентов.

6. Сбор, обобщение, статистическая обработка данных и анализ полученных результатов (табл. 1).

7. Оформления отчёта исследования.

Первая группа состояла из 37 человек (амбулаторные пациенты), возраст 62—74 года, из которых 14 пациентов — женщины и 23 пациента — мужчины. Средний возраст больных составил $70,4 \pm 3,9$ лет: для мужского контингента — $71,7 \pm 1,1$ лет, для женского — $68,3 \pm 0,9$ лет.

Вторая группа — амбулаторные пациенты, в анамнезе которых имелись заболевания: метастазы или первичная опухоль в печени, заболевания поджелудочной железы, хронический алкоголизм, цирроз печени, состояла из 28 человек, возраст 67—78 лет: 19 мужчин и 9 женщин. Средний возраст больных составил $71,5 \pm 0,66$ лет: для мужского контингента — $71,6 \pm 0,7$ лет, для женского — $71,3 \pm 1,3$ лет.

Антибактериальная терапия проведена всем пациентам однотипно: больной принимал за 30—60 мин до еды, запивая небольшим количеством воды Зофлукс (офлоксацин) в дозе 400 мг два раза в день. Общий курс лечения составил 10—14 дней. В комплексе проводилась дезинтоксикационная, противогрибковая терапия, использовались отхаркивающие, противокашлевые средства, иммуностимуляторы, витамины.

Критерии оценки клинической эффективности

Эффективность препарата оценивалась по изменениям суммарного значения субъективных (кашель, боли в грудной клетке, одышка, слабость, потливость и др.) и объективных (повышенная температура тела, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, повышение уровня сывороточного С-реактивного белка, изменения на рентгенограмме) критериев.

Критерии оценки безопасности терапии препаратом Зофлукс

За нежелательные побочные эффекты принято: выявление у больного любых нежелательных или непредвиденных симптомов, жалоб, а также заболеваний, возникших на фоне приёма исследуемого лекарственного препарата.

Побочные явления лёгкие: кратковременная тошнота, диарея, которые самостоятельно, быстро проходят и не требуют отмены приёма лекарственного препарата.

Побочные реакции тяжёлые: аллергическая кожная сыпь, потясающий озноб, коллапс, отёк Квинке, требующие неотложной квалифицированной медицинской помощи и отмены приёма исследуемого лекарственного препарата.

Лабораторные параметры — изменения в анализах крови, которые требуют отмены приёма исследуемого препарата.

Физиологические параметры: систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст., пульс > 100 ударов в 1 минуту, сохранение лихорадки и других симптомов заболевания более 3 дней лечения требуют прекращения приёма исследуемого препарата.

Оценка переносимости

Оценка переносимости препарата проводилась на основании жалоб больного и объективного осмотра врача-исследователя и оценивалась как «отличная» при отсутствии любых побочных явлений и осложнений, «хорошая» при слабовыраженных симптомах, не потребовавших отмены препарата, «плохая» — при выраженных симптомах со стороны любых органов и систем, потребовавшая отмены препарата.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel — AVERAGE.xls. на персональном компьютере.

Результаты и обсуждение

У пациентов первой и второй групп исследования при первичном обследовании диагностирована острая пневмония средней степени тяжести. Диагноз острой очаговой пневмонии поставлен на основании жалоб больных на повышенную температуру тела с ознобом, боль в грудной клетке, усиливающуюся при дыхании и кашле, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера. Имелась тесная связь с вирусной инфекцией. Диагноз подтверждался при исследова-

Таблица 2. Лабораторные исследования больных острой пневмонией при первичном обследовании ($M \pm m$)

Показатели	Первая группа исследования ($n=37$)	Вторая группа исследования ($n=28$)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$11,9 \pm 4,6$	$10,8 \pm 5,1$
СОЭ, мм/ч	$24,8 \pm 7,9$	$28,7 \pm 8,8$
СРБ, мг/л	$89,7 \pm 29,5$	$118,4 \pm 38,2$
АлТ, ЕД/л	—	$79,8 \pm 26,4$
АсТ, ЕД/л	—	$88,6 \pm 35,1$
Коэффициент де Ритиса, АсТ/АлТ	—	$1,4 \pm 0,52$

Примечание. Здесь и табл. 3. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; АлТ — аланинаминотрансфераза; АсТ — аспартатаминотрансфераза.

Таблица 3. Термометрия, лейкоциты и СОЭ у пациентов с острой пневмонией после 3-дневного лечения препаратом Зофлукс ($M \pm m$)

Показатели	Первая группа исследования ($n=37$)	Вторая группа исследования ($n=28$)
Термометрия (утро), °C	$37,2 \pm 1,24$	$37,7 \pm 1,08$
Термометрия (вечер), °C	$37,8 \pm 1,47$	$38,1 \pm 1,51$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$10,7 \pm 3,8$	$10,0 \pm 4,2$
СОЭ, мм/ч	$19,8 \pm 8,1$	$22,3 \pm 6,5$

нии мокроты или бронхиального содержимого, а также рентгенологически.

Кожные покровы у пациентов бледные, акроцианоз, иногда наблюдалась гиперемия кожи шёк, редко герпетические высыпания.

Почти у всех больных отмечался сначала сухой, а затем и влажный кашель с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Беспокоила одышка. Иногда отмечалась боль в грудной клетке, которая появлялась через 1—2 дня после начала болезни, усиливалась при дыхании и кашле.

При перкуссии у большинства больных отмечалось укорочение перкуторного звука над местом инфильтрации, у каждого пятого усилено голосовое дрожание и бронхофония.

Наиболее показательными являлись аускультативные данные. Как правило, это жёсткое дыхание и мелко-среднепузырчатые влажные хрипы, которые выслушивались на ограниченном участке и отличались звучностью, иногда влажные хрипы сочетались с сухими.

Со стороны сердечно-сосудистой системы определялось снижение звучности I тона сердца, систолический шум на верхушке, лабильность пульса, тахикардия, умеренное снижение артериального давления.

Наиболее частой локализацией являлась нижняя доля правого лёгкого.

При рентгенологическом исследовании почти всегда обнаруживались участки инфильтрации.

Средняя длительность заболевания до обращения в поликлинику составила $7,3 \pm 4,7$ дней, температура тела при первичном обследовании — $39,3 \pm 0,9^\circ\text{C}$.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 2.

После трёх дней лечения препаратом Зофлукс проведено повторное обследование пациентов в соответствии с дизайном. Отмечалась положи-

тельная динамика клинической симптоматики, которая соответствовала показателям термометрии и лабораторных исследований (табл. 3).

Согласно установленным критериям нежелательных побочных эффектов при приёме препарата Зофлукс не зафиксировано. Переносимость препарата оценили как отличную и хорошую в первой группе исследования 35 (94,6%) и 2 (5,4%) пациентов, во второй группе исследования — 24 (85,7%) и 4 (14,3%) пациентов соответственно.

На 10-й день лечения препаратом Зофлукс проведено контрольное обследование амбулаторных пациентов с острой пневмонией (физикальное, термометрия, общий анализ крови, уровень сывороточного С-реактивного белка, биохимический анализ ферментов-трансаминаз крови АлТ, АсТ у пациентов с заболеваниями печени, рентгенологическое исследование лёгких). Отмечена положительная динамика симптомов заболевания, у 34 пациентов из первой группы исследования и 22 пациентов из второй группы исследования констатировано клиническое выздоровление, антибиотикотерапия прекращена. У оставшихся пациентов (3 из первой группы исследования и 6 из второй группы исследования) наблюдались:

- сохранение субфебрильной температуры ($37,0$ — $37,5^\circ\text{C}$);
- сохранение остаточных изменений (инфильтрация, усиление лёгочного рисунка) на рентгенограмме;
- сохранение сухого кашля или выделение негнойной мокроты;
- сохранение хрипов при аускультации;
- увеличенная СОЭ;
- лейкоцитоз (у всех 9 пациентов);
- сохраняющаяся слабость, потливость.

Это объясняется тем, что собственно небактериальная воспалительная реакция лёгочной ткани, которая проявляется различными клинико-

Таблица 4. Клинико-лабораторные показатели пациентов с острой пневмонией после лечения препаратом Зофлукс ($M \pm m$)

Показатели	Первая группа исследования (n=37)	Вторая группа исследования (n=28)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,4 \pm 2,3^*$	$8,6 \pm 3,1^*$
СОЭ, мм/ч	$11,1 \pm 3,2^*$	$12,8 \pm 4,9^*$
СРБ, мг/л	$1,2 \pm 0,9^*$	$0,9 \pm 0,8^*$
АлТ, ЕД/л	—	$59,1 \pm 8,3^*$
АсТ, ЕД/л	—	$58,8 \pm 9,1^*$
Коэффициент де Ритиса (АсТ/АлТ)	—	$0,99 \pm 0,26^*$

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к первому исследованию.

Таблица 5. Оценка эффективности лечения

Клинический эффект	Первая группа исследования (n=37)	%	Вторая группа исследования (n=28)	%
Отлично	34	91,89	22	78,57
Хорошо	3	8,11	6	21,43
Удовлетворительно	0	0	0	0
Безуспешно	0	0	0	0
Неудовлетворительно	0	0	0	0

рентгенологическими признаками, регрессирует медленнее у пожилых, ослабленных пациентов. Кроме того, некоторые клинические симптомы после перенесённой пневмонии (субфебрилитет, слабость, потливость, снижение работоспособности) обычно обусловлены вегетативной дисфункцией (постинфекционная астения) и могут сохраняться в течение нескольких недель.

Было принято решение о продлении лечения этих пациентов препаратом Зофлукс до 14 дней.

Усредненные значения клинико-лабораторных показателей пациентов на 10—14 день лечения представлены в табл. 4.

Клиническая эффективность оценена по следующим критериям (табл. 5): «отлично» — полное отсутствие симптомов; «хорошо» — клиническое выздоровление, но какой-либо из лабораторных показателей превышает норму; «удовлетворительно» — незначительное улучшение состояния; «безуспешно» — без изменений; «неудовлетворительно» — ухудшение симптоматики.

Таким образом, в результате комплексной терапии пациентов с острой пневмонией антимикробным препаратом Зофлукс в течение 10—14

дней отмечено исчезновение основных клинических симптомов инфекции дыхательных путей, отсутствие морфологических изменений в лёгких, стойкая нормализация лейкоцитарной реакции, отсутствие объективных нежелательных эффектов при применении препарата, в том числе у пациентов с нарушением функции печени.

Заключение

Антимикробный препарат Зофлукс в проведённом клиническом исследовании в комплексной терапии амбулаторных пожилых пациентов с острой пневмонией, осложняющей ОРВИ (в том числе пожилых пациентов с нарушением функции печени), зарекомендовал себя эффективным и безопасным лекарственным средством в средней терапевтической дозировке $400 \text{ мг} \times 2$ раза в день для перорального приёма ежедневно в течение 10—14 дней.

На основании проведённого исследования антимикробный препарат Зофлукс может быть рекомендован для лечения острой пневмонии, осложняющей ОРВИ амбулаторных пожилых пациентов, в том числе с нарушением функции печени, в составе комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. Леч врач 2003; 8: 48—54.
2. Neuzil K. M., Reed G. W., Mitchel E. F., Griffin M. R. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. JAMA 1999; 281: 901—907.
3. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. и др. Пневмония с точки зрения доказательной медицины. М.: 2000.
4. Management of Respiratory Tract Infections / Bartlett J. ed. 2001.
5. Дворецкий Л.И., Лазебник Л.Б., Яковлев С.В. Диагностика и лечение бактериальных инфекций у пожилых. М.: 1997.
6. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Клин микробиол антимикроб тер 2000; 2: 3: 74—81.

SCCmec кассеты, эволюция и генетические линии метициллинорезистентных золотистых стафилококков

В. В. ГОСТЕВ, С. В. СИДОРЕНКО

ФГБУ «НИИ Детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург

Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*, Evolution and Genetic Lines of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

V. V. GOSTEV, S. V. SIDORENKO

Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg

Метициллинорезистентные золотистые стафилококки (MRSA) являются важнейшими возбудителями внутрибольничных и внебольничных инфекций. Метициллинорезистентность обусловлена наличием гена *mecA*, который локализован в сложноорганизованном мобильном элементе — стафилококковой хромосомной кассете (staphylococcal cassette chromosome *mec* — SCCmec). Стафилококковые кассеты имеют различное строение, и на сегодняшний день описано одиннадцать типов. Кассеты SCCmec I—IV типов всегда ассоциированы с эпидемиологически значимыми генетическими линиями стафилококков. Так, пандемично распространённые госпитальные штаммы MRSA (hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* HA-MRSA), принадлежащие к клональным комплексам CC5, CC8, имеют SCCmec I—III типов. Распространение во многих регионах мира вирулентных внебольничных MRSA (community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CA-MRSA), в первую очередь, связывают с особенностями строения SCCmec IV типа, а также наличием недавно описанного мобильного элемента катаболизма аргинина (ACME), повышающего колонизационную активность стафилококков. В обзоре представлены современные данные о происхождении, генетическом строении, классификации SCCmec. Описаны глобальные генетические линии MRSA, а также рассмотрена проблема CA-MRSA.

Ключевые слова: метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus*, SCCmec.

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is the main pathogen of hospital- and community-associated infections. Methicillin resistance is due to *mecA* gene located in a mobile complex element, staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec). The structure of the staphylococcal cassettes is diverse. At present eleven types of the cassettes are described. Types I—IV SCCmec are always associated with epidemiologically significant genetic lines of *Staphylococcus*. Thus, the pandemic hospital-associated MRSA (HA MRSA) belonging to CC5 and CC8 are of the types I—III SCCmec. The prevalence of virulent community-associated MRSA (CA MRSA) in many regions of the world is first of all connected with the characteristics of the type IV SCCmec structure and the presence of a recently described arginine catabolic mobile element (ACME) increasing the colonization activity of *Staphylococcus*. The review presents the up-to-date data on the origin, genetic structure and classification of SCCmec. Global genetic lines of MRSA are described and the problem of CA MRSA is discussed.

Key words: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, SCCmec.

Первые сообщения о изолятах стафилококков, проявляющих устойчивость к метициллину (метициллинорезистентные золотистые стафилококки — MRSA) появились почти через год после внедрения в практику этого антибиотика (Англия, 1961 г.) [1]. Такие штаммы отличались резистентностью не только ко всем бета-лактамным антибиотикам, но и к некоторым антибиотикам других классов. Стало понятно, что фенотип MRSA ассоциирован со множественной устойчивостью. Первый генетический элемент, который был открыт и описан у таких стафилококков —

это ген *mecA* [2], кодирующий дополнительный пенициллинсвязывающий белок PBP2a (PBP2') [3], участвующий в построении пептидогликана, но обладающий низкой аффинностью к бета-лактамным антибиотикам. Позже было установлено, что *mecA* входит в состав сложноорганизованной мобильной генетической системы — стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (staphylococcal cassette chromosome, SCCmec) [4].

Генетическое строение и классификация SCCmec

SCCmec представляет собой генный комплекс размером 21—70 тыс. п. н., встроенный в хромосому в уникальном локусе — *attB_{SCC}* в консерватив-

© В. В. Гостев, С. В. Сидоренко, 2012

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

ном участке *orfX*, вблизи точки *origin* (места начала репликации хромосомы). Благодаря наличию системы рекомбиназ кассета способна передаваться от штамма к штамму, а также встраиваться в хромосому чувствительных к оксациллину стафилококков (MSSA), что отражается в быстром распространении MRSA. Для разработки подходов типирования и корректной номенклатуры была образована экспертная международная группа по классификации стафилококковых кассет — IWG-SCC (International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements) [5]. На сегодняшний день описано XI основных типов SCCmec, и множество субтипов, различающихся по генетическому строению. У клинических изолятов метициллино-резистентных коагулазоотрицательных стафилококков ген *mecA* также локализован в SCCmec [6, 7].

В генетическом строении SCCmec выделяют: *mec*-комплекс, *ccr*-комплекс, и *J*-регионы. В основе типовой классификации лежат различия в строении этих структурных элементов. Ниже кратко охарактеризованы эти участки.

Мec-комплекс. В этот комплекс непосредственно входит *mecA* и два гена регулятора: *mecI* (репрессор), *mecR1* (сенсорный регулятор), а также инсерционные последовательности (insertion sequence, IS). Функциональная роль *mec*-комплекса — регуляция экспрессии *mecA*. Репрессор MecI подавляет транскрипцию *mecA*. Регулятор MecR1 представляет собой трансмембранный протеин, который активируется сразу после появления в среде β -лактамов антибиотиков. Активация приводит к высвобождению специфических протеаз, блокирующих работу MecI, таким образом начинается транскрипция *mec*-оперона и собственно *mecA* [8].

В строении *mec*-комплекса выделяют 6 классов. Класс А содержит неизменённые регуляторные гены и имеет вид: *IS431-mecA-mecR1-mecI*. Класс В имеет делетированный *mecR1* ген, а также отсутствие *mecI*, за счёт вставки *IS1272*-элемента: *IS431-mecA-ΔmecR1-IS1272* [9]. В классе С1 вместо *IS1272*-элемента интегрирована *IS431*, а в С2 последовательность *IS431* представлена в инвертированном виде, соответственно они имеют вид: *IS431→mecA-ΔmecR1→IS431* и *IS431→mecA-ΔmecR1→IS431* [6, 10]. Класс D описан только у метициллинорезистентных коагулазоотрицательных стафилококков. Недавно охарактеризованный Е класс имеет принципиально отличное строение — изменённые *mecA* и оба регуляторных гена, которые необычно фланкированы геном бета-лактамазы *blaZ*: *blaZ*-mecA*-mecR1*-mecI** [11].

Как видно, многие классы не содержат гена репрессора, его функцию в таком случае, может выполнять другой регулятор — *BlaI*, входящий в состав генного комплекса, кодирующего бета-

лактамазы (*blaI-blaR1-blaZ*), и не входящего в SCCmec [12]. Мутации в гене сенсорного регулятора также приводят к нарушению его функциональности. Различие в строении *mec*-комплекса, как одного из факторов, приводит к гетерогенному уровню устойчивости к оксациллину: от низкой минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика (2—8 мкг/мл) до крайне высокой (более 512 мкг/мл).

Ccr-комплекс. В данный комплекс (cassette chromosome recombinase complex) входят гены рекомбиназ, кодирующие белки из семейства резольваз и интеграз, участвующие в процессах интеграции и «вырезания» кассеты в хромосоме, то есть обуславливающие её мобильность. У MRSA описано три аллельных рекомбиназы — *ccrA*, *ccrB*, *ccrC*. Гены *ccrA*, *ccrB* имеют ещё 4 аллотипа, которые характерны для определённых типов SCCmec. Группой IWG-SCC *ccr*-комплекс классифицирован на 8 типов [5, 13, 14].

J-регионы. Наиболее вариабельные участки SCCmec называются *J*-регионами (junction region). В эти локусы могут входить плазмиды (*pT181*, *pUB110*, *p1258*), транспозоны (например, *Tn554*), *IS*-последовательности (*IS256*), и прочие гены. По локализации в SCCmec различают три *J*-региона: *J1* локализован между *ccr* генами и правыми фланкирующими локусами; *J2* — между *mec*-комплексом и *ccr* комплексом; *J3* — между *mec*-комплексом и *orfX*. Входящие в *J*-регионы мобильные генетические элементы, содержат различные детерминанты устойчивости к не β -лактамовым антибиотикам и тяжёлым металлам, именно поэтому MRSA способны проявлять мультирезистентность к антимикробным препаратам. В основе субтиповой классификации лежит различие в строении *J*-регионов [15—17]. В таблице приводится классификация IWG-SCC на основе строения основных элементов SCCmec.

Как правило, один штамм несёт один тип SCCmec, но встречаются исключения, когда в хромосоме интегрируются элементы разных *mec*-кассет [5]. Наличие элементов стафилококковых кассет может быть не всегда ассоциировано с метициллиноустойчивостью, поскольку описано явление, при котором, ген *mecA* спонтанно делетируется из хромосомы, а все SCC элементы сохраняются [18, 19].

Эволюция MRSA

В работе Н. F. Chambers, F. R. Deleo [20] выделяют четыре эпидемиологические волны резистентности золотистого стафилококка. Первая волна, которая продолжается до сих пор, возникла ещё в 1940 годах, когда впервые был внедрён в практику пенициллин. Пенициллиноустойчивые штаммы очень быстро распространились в раз-

Классификация SCCmec, предложенная IWG-SCC

Тип SCCmec	Размер, тыс. п. н.*	сcr-комплекс	tec-комплекс	Элементы, входящие в J-областях	Референсные штаммы	Год
I	34	1 (A1B1)	B	<i>pls</i>	NCTC10442, COL	1961
II	52—58	2 (A2B2)	A	<i>Tn554, kdp, pUB110</i>	N315, Mu50, Mu3, MRSA252, JH1, JH9	1982
III	67	3 (A3B3)	A	<i>Tn554, mer, Pt181</i>	85/2082	1985
IV	20—25	2 (A2B2)	B		CA05, MW2, 8/6-3P, 81/108	1990-е годы
V	28	5 (C1)	C2	<i>hsd</i> , устойчивость к цинку (<i>czcC</i>)	WIS(WBG8318), TSGH17	1990-е годы
VI	20—25	4 (A4B4)	B		HDE288	1992
VII	33	5 (C1)	C1		JCSC6082, PM1	2002
VIII	32	4 (A4B4)	A	<i>Tn554</i>	C10682, BK20781	2003
IX	43	1(A1B1)	C2	гены устойчивости к меди,	JCSC6943	2006
X	50	7(A1B6)	C1	мышьяку, кадмию	JCSC6945	2006
XI	30	8(A1B3)	E		LGA251	2007
					M10/0061	2010

Примечание. * — тысяч пар нуклеотидов.

личных медицинских учреждениях всего мира. Вторая волна резистентности связана с появлением MRSA. «Приобретение» *tecA* обеспечило устойчивость стафилококков ко всем β -лактамам антибиотикам. MRSA второй волны несли SCCmec I типа и циркулировали на территории всей Европы вплоть до 1980-х годов [9]. Следующая волна связана с распространением мультирезистентных госпитальных штаммов (hospital associated MRSA, HA-MRSA), несущих SCCmec II, III типа. Такие MRSA вызвали пандемию во всём мире, продолжающуюся и по сегодняшний день [21]. Четвертая волна резистентности ассоциирована с двумя явлениями — это появление стафилококков со сниженной чувствительностью к гликопептидам и распространением внебольничных MRSA (community associated MRSA, CA-MRSA) в 1990 годах [22].

Эволюция резистентности MRSA сопровождалась появлением новых типов SCCmec, одни варианты пандемично распространились по всему миру, распространение других носит эндемичный характер.

Первый клинический изолят MRSA, штамм NCTC10442, обладал SCCmec I типа. По структурной организации этот тип кассет содержит *сcr*-комплекс I и B класс *tec*-комплекса (рис. 1, а). В состав SCCmec I входит ген *pls* (plasmin-sensitive protein), кодирующий фактор вирулентности и обуславливающий распространение клеток стафилококка в инфекционном очаге [23]. Других детерминант резистентности архаичные варианты SCCmec I не несли. Однако позже появились эпидемические клоны, вариант SCCmec IA с дополнительными плазмидами, проявляющие устойчивость ко многим препаратам — фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам и циркулирующие во многих регионах мира [9].

Кассеты SCCmec II, III типов наиболее «тяжёлые», их размер колеблется от 50—70 тыс. п. н.,

они содержат *tec*-комплекс A класса, однако имеют разные аллотипы *сcr*-генов (рис. 1, б, в). Как правило, в их состав входят плазмиды и транспозоны. Наиболее часто кассеты имеют транспозон *Tn554*, обуславливающий устойчивость к макролидам, линкозамидам (*ermA*), спектиномицину (*spc*). В свою очередь, интегрированные плазмиды несут другие детерминанты резистентности (устойчивость к аминогликозидам, тетрациклинам). В таких кассетах могут быть интегрированы также гены транспортных систем, участвующих в активном выведении металлов, солей ртути. Так, например, штамм 85/2082, выделенный в 1985 г. в Новой Зеландии, имеет SCCmec III типа с композитным строением кассеты (рис. 1, в), где дополнительно присутствует *mer*-комплекс, обуславливающий устойчивость к солям ртути (SCCmec-HG/mercury) [9, 16]. В состав кассет II типа входит комплекс *kdp*-генов, кодирующих двухкомпонентную транспортную систему и одновременно выполняющую роль регуляторной системы, которая влияет на многие факторы патогенности клетки стафилококка. Как правило, штаммы, несущие SCCmec II, III типа, мультирезистентны и обладают высоким уровнем устойчивости к оксациллину.

Кассеты SCCmec IV, V типов максимально упрощены (рис. 1, д), и их размер в хромосоме варьирует от 20—30 тыс. п. н. Такое упрощение в основном связано с отсутствием большого количества разных мобильных генетических элементов в J-областях, в отличие от кассет II и III типов. Структурные особенности генетической организации этих типов кассет описаны в таблице. Отличающимся от других типов кассет является V тип, типовой штамм WIS, выделенный в Австралии [24, 25]. Такой тип кассет имеет один ген рекомбиназы — *сcrC* (хотя описаны штаммы, несущие два аллеля этой рекомбиназы, например штамм TSGH17) и имеет C2 *tec*-комплекс.

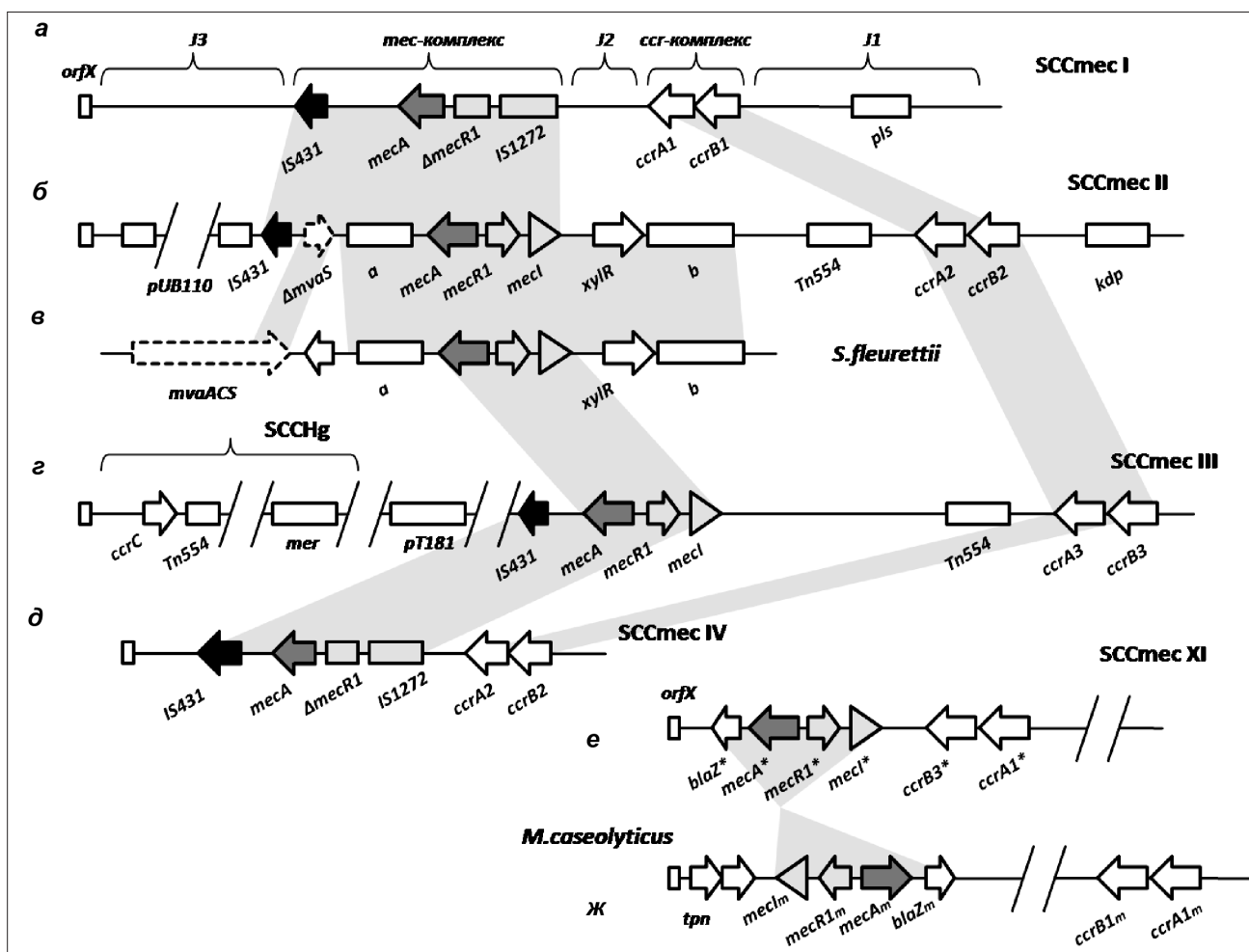


Рис. 1. Схемы генетической организации SCCmec I–IV (а, б, г, д), mec-комплексов SCCmec XI типа (е), и *S. fleurettii* (в), участка mec-транспозона *M. caseolyticus* (ж).

Серым цветом между SCCmec типами отмечены гомологичные функциональные и структурные области. (б): Отмечен гомологичный генетический бэкграунд между *S. fleurettii* и SCCmec II типа, включающий гены *mvaACS* (метаболизм мевалоната) — в SCCmec II имеется делетированная форма гена *mvaS*; участки *α* (метаболизм жирных кислот, *ugpQ*, *MaoC*) и *β* (комплекс генов, включающие металло-β-лактамазы, белки-детоксикаторы), *xyIR* (метаболизм ксилиты) имеют неизменённое строение; у *S. fleurettii* между *mvaACS* и областью *α* закодирован ген транспозазы, отсутствующий в SCCmec II. (е): Показано строение *ccr* и *mec*-комплекса SCCmec XI типа, инвертированный гомологичный участок отмечается в строении *mec*-транспозона *M. caseolyticus* (ж), *tpn* — гены транспозаз. Рисунок адаптирован по источникам: Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements (AAC, 2009), Tsubakishita S., et al. (AAC, 2010).

Еще одной особенностью является наличие в *J*-регионе рестриктазной модифицирующей системы первого типа (гены *hsdRSM*), по-видимому, данная система выполняет роль стабилизатора SCCmec, поскольку рассматриваемые кассеты обладают повышенной мобильностью. MRSA с SCCmec V наиболее часто встречаются в странах Азии, в Европе и США, такие изоляты описываются редко. Первые варианты стафилококков с IV типом SCCmec, напротив, были выявлены сразу в нескольких точках Земли: в Новой Зеландии, Канаде, США и Англии [26–30]. В отношении чувствительности к антибиотикам, такие штаммы стафилококков проявляют гетерогенность, как по уровню резистентности к оксацил-

лину, так и по спектру устойчивости к другим препаратам. У штаммов с SCCmec V описывают низкий уровень устойчивости к оксацилину (МПК: 4–32 мкг/мл), и они часто чувствительны к другим антибиотикам.

В 1992 г. в Португалии и некоторых других странах в детских стационарах доминировал так называемый «педиатрический клон» MRSA, имеющий SCCmec VI типа. Данный тип кассет имеет схожее строение с SCCmec IV типом, имеет небольшой размер. Изоляты MRSA с данным типом кассет являются эндемичными [31].

Необычное строение имеет SCCmec VII типа, впервые описанное у изолята JCSC6082, выделенного в Швеции от больной с абсцессом брюш-

ной стенки [32]. Этот тип кассеты отличается наличием *ccrC*-рекомбиназы и *C1-mec*-комплекса. *C1-mec*-комплекс ранее был описан у штамма *Staphylococcus haemolyticus* SH631, в *J*-регионе *SCCmec* VII обнаружен ген *hsdM* (ДНК-метиلاза), элемент рестриктазной модифицирующей системы [33].

SCCmec VIII типа описана среди HA-MRSA штаммов, выделенных в 2003—2005 годах, в основном в Канаде [34]. Структурные особенности *SCCmec* VIII отображены в таблице.

SCCmec VI, VII, VIII типов не имеют глобального распространения, и носят спорадический характер появления.

Описанные *SCCmec* IX (Канадский штамм JCSC6943), X (Таиландский штамм JCSC6945) типов были обнаружены у *S. aureus*, выделенных при инфекционных поражениях у домашнего скота [35]. Такие изоляты относятся к так называемой «ветеринарной» линии MRSA (livestock-associated MRSA, LA-MRSA). Гены *ccr*-комплекса IX типа гомологичны генам *SCCmec* I типа на 92—94%, окружающие *ccr*-комплекс генетические элементы гомологичны только на 58—68% *SCCmec* I типа. *SCCmec* X типа имеет уникальную комбинацию генов *ccr*-комплекса: *ccrA1* гомологичен гену *ccrA1* кассеты *SCCmec* I типа, а *ccrB6* гомолог рекомбиназы *S. saprophyticus* ATCC 15305. Вышеописанные *SCCmec*-кассеты также отличаются по генетическому строению других структурных элементов. Интересной особенностью является то, что в этих кассетах закодированы гены резистентности к действию тяжёлых металлов: кадмию (*cadDX*), меди (*copB*), арсенатам (*arsRBC*, *arsDARBC*). Следует также отметить, что описанные генетические детерминанты устойчивости к тяжёлым металлам имеют высокую степень гомологии с аналогичными структурами у коагулазоотрицательных стафилококков, встречающихся в природе.

В 2010 году в Ирландии были выделены клинические изоляты *S. aureus*, имеющие необычное строение *SCCmec*. Эти штаммы фенотипически проявляли низкий уровень устойчивости к оксациллину (МПК: 1—2 мкг/мл) и цефокситину, и что, самое главное, выявить традиционными ПЦР методами ген *mecA* не удавалось. После проведения секвенирования был открыт новый тип *SCCmec* XI типа, крайне отличающийся по строению от других типов кассет (рис. 1, е). В состав *SCCmec* XI типа входят изменённые гены *mec*-комплекса, степень гомологии аминокислотного состава белков *MecI*, *MecR1* составляет соответственно 66 и 45% в сравнении с таковыми у других описанных изолятов MRSA. Но что более интересно, ранее считавшийся консервативный ген *mecA* имеет также изменённый нуклеотидный состав, степень аминокислотной гомологии по

сравнению с другими MRSA составляет всего 63%. В *mec*-комплекс также входит ген *blaZ* (бета-лактамаза), имеющий также изменённый нуклеотидный состав. В *J1*-области закодирован арсенатный оперон, обуславливающий устойчивость к воздействию соединений мышьяка. Небольшой размер *SCCmec* XI типа предполагает высокую мобильность кассеты, а следовательно, и быстрое распространение [36]. Роль новых типов стафилококковых кассет в эпидемиологии и клинической значимости пока остается непонятной.

Важнейшим этапом в эволюции стафилококков является появление эпидемиологического кластера CA-MRSA.

CA-MRSA

Вплоть до 1990 г. MRSA был проблемой внутригоспитальных инфекций, но эта ситуация кардинально изменилась с появлением внегоспитальных MRSA. Наиболее часто CA-MRSA вызывают инфекции кожи и мягких тканей, однако особую значимость такие стафилококки приобрели после случаев смертей среди больных. Еще одной особенностью является крайне быстрое их распространение в человеческой популяции, сообщения о CA-MRSA инфекциях в прошлые два десятилетия во всем мире росли как снежный ком. В странах с низким уровнем госпитальных инфекций, вызванных MRSA, например, Северная Европа, CA-MRSA стали главной причиной распространения и развития стафилококковых инфекций [37]. «Новые» MRSA отличались двумя особенностями — чувствительностью к большинству не β -лактамных антибиотиков и выраженной вирулентностью, что отражалось в молниеносном распространении инфекционного очага с летальным исходом. В 2000 г. CDC было предложено обозначать CA-MRSA инфекции в случае выявления MRSA у амбулаторных пациентов или пациентов, находящихся в стационаре не более 48 часов. Помимо этого больные не должны иметь факторов риска развития госпитальной инфекции: гемодиализа, хирургического вмешательства, предшествующего длительного пребывания в стационаре в течение года, наличия инвазивных медицинских материалов, и раннего выявления MRSA [37]. Внебольничные MRSA имеют *SCCmec* IV и V, эти кассеты имеют самый маленький размер среди всех описанных типов, в связи с этим обладают повышенной мобильностью. Штаммы с *SCCmec* IV распространились по всему миру, и сегодня по частоте встречаемости занимают первое место [38, 39]. Первые описываемые изоляты CA-MRSA, выделенные в 1990 г. имели токсин Пантон-Валентайна (PVL), это лейкоцидин, вызывающий лизис фагоцитов, опосредует развитие дерматонекроза и геморра-

гий, летальность при развитии пневмонии может достигать 40–60% [40, 41]. Помимо PVL, у таких штаммов выявлялись и другие токсины, но отдельного внимания заслуживает впервые описанный у CA-MRSA генный комплекс ACME (arginine catabolic mobile element) [42, 43]. Гены мобильной системы ACME участвуют в процессах полного дезаминирования аргинина, что способствует снижению кислотности среды, особенно на таких субстратах, как кожа или слизистые оболочки. Хотя до конца роль этого комплекса остается неизученной, имеются данные, что такой новый метаболический путь способствует повышению колонизационной активности клеток, и соответственно быстрому росту и распространению [44–46]. Чувствительность CA-MRSA ко многим не беталактамам препаратам объясняется их появлением в человеческой популяции, где нет селективного давления антибиотиков.

Все вышеописанные отличительные особенности характерны для классических вариантов CA-MRSA. Однако на сегодняшний день нет четких границ между CA-MRSA и HA-MRSA штаммами. Это связано с генетическим популяционным движением от клонов CA-MRSA к HA-MRSA [37, 47]. Поясним это следующим явлением. Широко распространённые клоны штаммов HA-MRSA не появляются и не адаптируются в человеческой популяции, и могут распространяться только в госпитальной среде. Напротив, CA-MRSA, появившись во внегоспитальной среде, могут легко адаптироваться к внутригоспитальным условиям. Самым ярким примером является вирулентный клон MRSA USA300 — SCCmec IV, несущий PVL и ACME, который был ведущим возбудителем внебольничных стафилококковых инфекций на территории США в 1990–2000 годах. Но теперь USA300-SCCmec IV является одним из главных госпитальных клонов, которые распространились далеко за пределы США, при этом утратив гены вирулентности [48, 49]. Таким образом, CA-MRSA, несущие SCCmec IV, стали популяционным пулом, который пополняет HA-MRSA в госпитальной среде, что объясняет глобальное распространение этого типа кассет. Однако стоит подчеркнуть, что SCCmec IV появились и распространялись также среди HA-MRSA не зависимо от внебольничных стафилококков путём [50].

Одной из малоизученных проблем MRSA является их происхождение, а точнее появление у стафилококков SCCmec.

Происхождение *mecA* и SCC-элементов

Происхождение и резервуар стафилококковых *mec*-кассет и *mecA* остается загадкой и по сего-

дняшний день. По всей видимости, источником возникновения и эволюции SCCmec являются коагулазоотрицательные стафилококки (CNS), поскольку метициллинорезистентный фенотип обнаруживается среди этих бактерий, обитающих в природных биотопах. Такое свойство обуславливается наличием пенициллинсвязывающих белков, гомологичных *mecA* (гены *pbp* семейства *mecA*), но при этом у таких CNS отсутствуют полноценные элементы *mec*-кассет. Так, например, у чувствительного к оксациллину штамма *S. sciuri* PBP имеет высокую аминокислотную гомологию (88%) с PBP2a MRSA, что говорит о возможном межвидовом переносе гена *mecA*. Также подтверждением этого является опыт, когда выращивали на среде с метициллином изначально чувствительный штамм *S. sciuri*, который становился после нескольких пассажей устойчивым, при этом в гене *pbp* возникали точечные мутации, что приводило к изменению фенотипа и соответственно появлению устойчивости [51, 52]. Также высокой степенью аминокислотной гомологии с PBP2a обладают пенициллинсвязывающие белки *S. vitulinus* [53]. Но все эти находки, однако, не объясняют происхождение SCC-элементов.

Возможный кандидат — предшественник SCCmec является *Macrococcus caseolyticus* (*Staphylococcus caseolyticus*), комменсал кожных поверхностей животных, встречается также в пищевых продуктах. Среди *M. caseolyticus* выявляются и устойчивые к оксациллину изоляты. Так, у штамма из Китая (JCSC7096), устойчивого к оксациллину, описан *mec*-транспозон *Tn6045*, содержащий основные гены *mec*-комплекса, которые имеют 50–70% гомологию с таковыми элементами SCCmec II типа. Однако *ccr*-гены локализованы отдельно в хромосоме и являются, отличными от других генов рекомбиназ, аллелями. И самый главный момент, этот транспозон обладает «целевой» мобильностью, то есть способен «вырезаться» из хромосомы и встраиваться вблизи *orfX*, куда встраиваются и оригинальные SCCmec [54]. Если объединить *mec*-транспозон и *ccr*-гены, то в итоге получается полноценная мобильная SCCmec кассета. Несмотря на эти аргументы, структура SCC-подобных элементов JCSC7096 схожа со строением SCCmec XI типа и очень сильно отличается от архаичных штаммов MRSA (рис. 1, ж). Поэтому *M. caseolyticus* можно рассматривать как источник новых вариантов SCCmec, но не как предшественника.

Возможно генетическим шаблоном SCCmec является метициллиноустойчивый *S. fleurettii*, комменсал животных. У этого стафилококка *mecA* ген закодирован в *mec*-комплексе, имеющем полноценное строение А типа [53]. Нуклеотидная гомология составляет 99% с *mec*-комплексом А, входящего в состав всех трёх типов SCCmec: II, III, VIII. Также генетическое окруже-

ние (genetic background) *mec*-локуса *S.fleurettii* организовано аналогично кассете SCC*mec* II типа (рис. 1, в). В «генетический бэкграунд» входят комплексы генов «домашнего хозяйства» — метаболизм мевалоната, жирных кислот, белки семейства металло-β-лактамаз и другие элементы. Но, если у *S.fleurettii* структурная организация *mec*-локуса имеет относительно точную копию *mec*-комплекса SCC*mec* MRSA, то система мобильности полностью отсутствует. Наличие рекомбиназ способствовало бы быстрому распространению среди природных CNS метициллинорезистентного фенотипа через горизонтальный перенос генов, но естественно, этого не происходит. Таким образом, *S.fleurettii* — единственный описанный микроорганизм, имеющий максимальное генетическое сходство с MRSA в строении *mec*-комплекса.

Глобально распространённые генетические линии MRSA

Эволюция SCC*mec* и эволюция генома носит относительно независимый характер. Геном прокариотов функционально и структурно состоит из двух частей — это консервативное ядро (core genome), совокупность важнейших генов, участвующих в жизнедеятельности клетки: рибосомальных и генов домашнего хозяйства. Другая часть — вариабельный дополнительный геном (accessory genome), представляющий собой всю массу генетических элементов, привнесённых в ходе горизонтального переноса, сюда же относятся и SCC*mec* [55]. Все эволюционные связи и филогения прокариотов оцениваются по ядру генома. Определяя нуклеотидные замены сразу в нескольких генах домашнего хозяйства, и сравнивая их, можно оценить клональную генетическую принадлежность разных штаммов одного вида и их эволюцию. На этом принципе основан метод мультилокусного сиквенс-типирования MLST (multi-locus sequences typing). Для золотистого стафилококка выбрано семь таких генов. В качестве эпидемиологической единицы выступает сиквенс-тип ST (sequences type), сиквенс-типы объединяются в клональные комплексы CC (clonal complex) [56].

Анализируя клональную структуру популяции MRSA можно отметить, что среди эпидемиологически-значимых генетических линий преобладают SCC*mec* I—IV типов. В целом, в глобальной эпидемиологии MRSA можно выделить несколько важнейших ST, объединённых в семь клональных комплексов: CC1, CC5, CC8, CC22, CC30, CC45, CC80. Клоны MSSA, напротив, имеют значительно более разнообразные генетические комплексы, которые могут формировать внутриклональные кластеры в разных географических зонах. Так, среди изолятов

MSSA, вызывавших различные внутрибольничные и внебольничные инфекции, собранных с 1961—2004 г. по всему миру, 88% из них относились к 11 клональным комплексам: CC1, CC5, CC8, CC9, CC12, CC15, CC22, CC25, CC30, CC45, CC51/121 [38, 57, 58]. Современные MSSA схожи с клонами, которые циркулировали до 1940 года, в частности, ST5-линия, принадлежащая к CC5, уже существует более 2000 лет [59].

Первый изолят MRSA принадлежал к ST250 (клональный комплекс CC8). Эти клоны циркулировали на территории Англии и некоторых стран Европы до 1970 годов и являются архаичными типами, и на сегодняшний день почти не встречаются. В 1980 годах появляется генетически близкий клон ST247-Iberian, который циркулирует на территории Европы, Азии и в наши дни, и несёт SCC*mec* IA типа. Анализ более 3000 изолятов MRSA из Европы, США, Южной Америки показал, что около 70% из них принадлежат к важнейшим эпидемиологическим клонам: Iberian (ST247), Brazilian (ST239-SCC*mec* III), Hungarian (ST239-SCC*mec* III), New York / Japan (ST5-SCC*mec* II), Pediatric (ST5-SCC*mec* IV). Всю Северную Европу охватывают три клона — EMRSA-15 (ST22-SCC*mec* IV), EMRSA-16 (ST36-SCC*mec* II), Berlin (ST45-SCC*mec* IV) [60—63]. Все эти генетические линии чрезвычайно быстро распространяются и наиболее адаптированы к существованию в госпитальной среде. Мировой ведущий эпидемический клон ST239, возможно, впервые возникший в 1970—1980 гг. стал важнейшей причиной HA-MRSA инфекций на материках Азии и Южной Америки, где проживает более 50% человеческой популяции. Данный сиквенс-тип всегда ассоциирован с SCC*mec* III типа, не встречается у MSSA, и не обнаруживается среди CA-MRSA [62, 64].

Для классических вариантов внебольничных стафилококков характерны «свои» генетические линии. Одни из первых CA-MRSA относятся к ST80 — SCC*mec* IV, такие клоны были описаны в странах Европы, где были выделены от бездомных людей. MRSA с эндемичными типами кассет, например, у изолятов из Португалии, Швеции, несущие SCC*mec* VI и VII типов, принадлежат к клонам линии Pediatric (ST5, CC5) [31, 32].

Канадские HA-MRSA штаммы с SCC*mec* VIII типа относятся к ST8 (CC8) [34]. Штаммы LA-MRSA, несущие SCC*mec* IX, X типов относятся к «ветеринарной» линии CC398. Ранее считалось, что стафилококки CC398 вызывают заболевания только у животных, но в последнее время описаны случаи инфекций и у человека [35, 65]. Изоляты, с недавно охарактеризованным SCC*mec* XI типом, относятся к CC130, куда входят штаммы, относящиеся как к LA-MRSA, так и CA-MRSA [11, 36].

В России доминируют MRSA, несущие SCCmec IV типа и относящиеся к CC8 (ST8) [66–68]. Так, по нашим результатам (данные не опубликованы) из 250 штаммов MRSA, собранных из центральных регионов России в 2010–2012 гг., около 60% несут SCCmec IV типа. Помимо этого, другим доминантным клоном является HA-MRSA ST239 — SCCmec III, распространённый на всей территории страны [69]. Отличительной особенностью этих клонов является строение SCCmec III, которое характеризуется наличием дополнительной рекомбиназы *ccrC*, и что необычно, отсутствием *mer*-локуса. Подобные штаммы были впервые описаны в Румынии [70]. Порядка 10%, циркулирующих MRSA, по нашим данным, несут SCCmec I, SCCmec III/mercury. К сожалению, нет конкретных сведений о происхождении и эволюции Российского клона ST8-SCCmec IV. Вероятнее всего он относится к широко распространённому HA-MRSA ST8-SCCmec IV (EMRSA-2, EMRSA-6), циркулирующему в странах Европы [50]. Стоит отметить, что проблема молекулярной эпидемиологии и эволюции других генетических линий HA-MRSA и CA-MRSA в России остается неизученной и требует детального анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jevons M. «Celbenin»-resistant staphylococci. BMJ, 1961. 1 (5219): p. 124–125.
2. Matsuhashi M. et al. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1986; 167: 3: 975–980.
3. Brown D.F., Reynolds P.E. Intrinsic resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. FEBS Lett 1980; 122: 2: 275–278.
4. Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 6: 1549–1555.
5. Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 12: 4961–4967.
6. Ruppe E. et al. Diversity of staphylococcal cassette chromosome *mec* structures in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* strains among outpatients from four countries. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 2: 442–449.
7. Soderquist B., Berglund C. Methicillin-resistant *Staphylococcus saprophyticus* in Sweden carries various types of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec). Clin Microbiol Infect. 2009; 15: 12: 1176–1178.
8. Mallorqui-Fernandez G. et al. Staphylococcal methicillin resistance: fine focus on folds and functions. FEMS Microbiol Lett 2004; 235: 1: 1–8.
9. Ito T. et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 5: 1323–1336.
10. Zhang K. et al. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005; 43: 10: 5026–5033.
11. Garcia-Alvarez L. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2011; 11: 8: 595–603.
12. Rosato A.E. et al. *mecA-blaZ* corepressors in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 4: 1460–1463.
13. Chen L. et al. Multiplex real-time PCR for rapid staphylococcal cassette chromosome *mec* typing. J Clin Microbiol 2009; 47: 11: 3692–3706.

Заключение

Золотистый стафилококк — это убиквитарный патоген, распространённый повсеместно с очень быстрыми темпами эволюции антибиотикорезистентности. Так, изначально у стафилококков появились клеточные пенициллиназы и плазмидные детерминанты устойчивости, позже сформировался сложный генетический комплекс SCCmec, являющийся самым «успешным» механизмом для адаптации стафилококков. Под действием селективного давления антибиотиков происходит быстрая реорганизация стафилококковых *mec*-кассет, менее чем за пятьдесят лет, после внедрения метициллина, сформировалось одиннадцать типов и множество субтипов SCCmec. Строение SCCmec зависит и от биологической стратегии выживания стафилококков, что отчётливо отражается в популяционных особенностях HA-MRSA и CA-MRSA. Глобальные генетические линии MRSA представлены географически гомогенно, возможно, это связано с особенностями существования популяций внутри стационаров, где условия относительно одинаковые. CA-MRSA, напротив, имеют более разнообразные генетические линии, подобно MSSA.

14. Kondo Y. et al. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1: 264–274.
15. Hisata K. et al. Dissemination of methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children. J Clin Microbiol. 2005; 43: 7: 3364–3372.
16. Oliveira D.C., de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 7: 2155–2161.
17. Stephens A.J., Huygens F., Giffard P.M. Systematic derivation of marker sets for staphylococcal cassette chromosome *mec* typing. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 8: 2954–2964.
18. Shore A.C. et al. Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec*-associated DNA segments in multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and identification of *Staphylococcus epidermidis ccrAB4* in both methicillin-resistant *S.aureus* and MSSA. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 12: 4407–4419.
19. Wong H. et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates with a partial or complete absence of staphylococcal cassette chromosome elements. J Clin Microbiol 2010; 48: 10: 3525–3531.
20. Chambers H.F., Deleo F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. Nat Rev Microbiol 2009; 7: 9: 629–641.
21. Goering R.V. et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from global clinical trials. J Clin Microbiol 2008; 46: 9: 2842–2847.
22. Davis S.L. et al. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. J Clin Microbiol 2007; 45: 6: 1705–1711.
23. Josefsson E. et al. The surface protein Pls of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is a virulence factor in septic arthritis. Infect Immun 2005; 73: 5: 2812–2817.
24. Boyle-Vavra S. et al. Successful multiresistant community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage from Taipei, Taiwan, that carries either the novel staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec) type VT or SCCmec type IV. J Clin Microbiol 2005; 43: 9: 4719–4730.
25. Ito T. et al. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 7: 2637–2651.

26. Berglund C. et al. Genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying type IV SCCmec in Orebro County and the western region of Sweden. J Antimicrob Chemother 2009; 63: 1: 32–41.
27. Ma X.X. et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 4: 1147–1152.
28. Milheirico C., Oliveira D.C., de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for subtyping the staphylococcal cassette chromosome mec type IV in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 'SCCmec IV multiplex'. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1: 42–48.
29. Okuma K. et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J Clin Microbiol 2002; 40: 11: 4289–4294.
30. Takano T. et al. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3: 837–845.
31. Oliveira D.C., Milheirico C., de Lencastre H. Redefining a structural variant of staphylococcal cassette chromosome mec, SCCmec type VI. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 10: 3457–3459.
32. Berglund C. et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated in Sweden. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 10: 3512–3516.
33. Higuchi W. et al. Structure and specific detection of staphylococcal cassette chromosome mec type VII. Biochem Biophys Res Commun 2008; 377: 3: 752–756.
34. Zhang K. et al. Novel staphylococcal cassette chromosome mec type, tentatively designated type VIII, harboring class A mec and type 4 ccr gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 2: 531–540.
35. Li S. et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 6: 3046–3050.
36. Shore A.C. et al. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 8: 3765–3773.
37. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 3: 616–687.
38. Deurenberg R.H. et al. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 3: 222–235.
39. Oliveira D.C., Tomasz A., de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis 2002; 2: 3: 180–189.
40. Dohin B. et al. Pediatric bone and joint infections caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 11: 1042–1048.
41. Meyer F. et al. Analysis of the specificity of Pantone-Valentine leukocidin and gamma-hemolysin F component binding. Infect Immun 2009; 77: 1: 266–273.
42. Bartels M.D. et al. An unexpected location of the arginine catabolic mobile element (ACME) in a USA300-related MRSA strain. PLoS One 2011; 6: 1: e16193.
43. Diep B.A. et al. The arginine catabolic mobile element and staphylococcal chromosomal cassette mec linkage: convergence of virulence and resistance in the USA300 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 2008; 197: 11: 1523–1530.
44. Espedido B.A. et al. Carriage of an ACME II variant may have contributed to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 239-like strain replacement in Liverpool hospital, Sydney, Australia. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 6: 3380–3383.
45. Montgomery C.P., Boyle-Vavra S., Daum R.S. The arginine catabolic mobile element is not associated with enhanced virulence in experimental invasive disease caused by the community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genetic background. Infect Immun 2009; 77: 7: 2650–2656.
46. Shore A.C. et al. Characterization of a novel arginine catabolic mobile element (ACME) and staphylococcal chromosomal cassette mec composite island with significant homology to *Staphylococcus epidermidis* ACME type II in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* genotype ST22-MRSA-IV. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5: 1896–1905.
47. Witte W. et al. Emergence and spread of antibiotic-resistant gram-positive bacterial pathogens. Int J Med Microbiol 2008; 298: 5–6: 365–377.
48. Diep B.A. et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2006; 367: 9512: 731–739.
49. Li M. et al. Evolution of virulence in epidemic community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 14: 5883–5888.
50. Enright M.C. et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 11: 7687–7692.
51. Wielders C.L. et al. In-vivo transfer of mecA DNA to *Staphylococcus aureus* [corrected]. Lancet 2001; 357: 9269: 674–1675.
52. Wu S.W., de Lencastre H., Tomasz A. Recruitment of the mecA gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 2001; 183: 8: 2417–2424.
53. Tsubakishita S. et al. Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 10: 4352–4359.
54. Tsubakishita S. et al. Staphylococcal cassette chromosome mec-like element in *Micrococcus caseolyticus*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4: 1469–1475.
55. Chan V.L., Sherman P.M., Bourke B. Bacterial genomes and infectious diseases 2006, Totowa, N.J.: Humana Press. xiii: 270.
56. Enright M.C. et al. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2000; 38: 3: 1008–1015.
57. Deurenberg R.H., Stobberingh E.E. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol 2008; 8: 6: 747–763.
58. Lindsay J.A. et al. Microarrays reveal that each of the ten dominant lineages of *Staphylococcus aureus* has a unique combination of surface-associated and regulatory genes. J Bacteriol 2006; 188: 2: 669–676.
59. Nubel U. et al. Frequent emergence and limited geographic dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 37: 14130–14135.
60. Crum N.F. et al. Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Med 2006; 119: 11: 943–951.
61. Feng Y. et al. Evolution and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*: lessons learned from genotyping and comparative genomics. FEMS Microbiol Rev 2008; 32: 1: 23–37.
62. Gomes A.R., Westh H., de Lencastre H. Origins and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal lineages. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 10: 3237–3244.
63. Grundmann H. et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. PLoS Med 2010; 7: 1: e1000215.
64. Oliveira D.C., Tomasz A., de Lencastre H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated mec elements. Microb Drug Resist 2001; 7: 4: 349–361.
65. Salmenlinna S. et al. Human cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398, Finland. Emerg Infect Dis 2010; 16: 10: 1626–1629.
66. Afanas'ev M.V., Il'ina E.N., Govorun V.M., Salem A.-S.-A.-M., Sidorenko S.V. Molecular genetic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from Moscow clinics. Molecular Genetics, Microbiol Virol 2010; 25: 2: 66–70.
67. Дмтренко О.А. Молекулярно-генетические аспекты эпидемиологии внутрибольничных инфекций, вызванных представителями вида *Staphylococcus aureus*, устойчивыми к метициллину/оксациллину, Автореф. дис... д.м.н. 2008: М.: 43.
68. Vorobieva V. et al. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from the Arkhangelsk region, Russia: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, and distribution of Pantone-Valentine leukocidin genes. APMIS, 2008; 116: 10: 877–887.
69. Yamamoto T. et al. Comparative genomics and drug resistance of a geographic variant of ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged in Russia. PLoS One 2012; 7: 1: e29187.
70. Chen L. et al. Identification of a novel transposon (Tn6072) and a truncated staphylococcal cassette chromosome mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST239. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 8: 3347–3354.

Боцепревир и телапревир: клиническая эффективность, безопасность и лекарственные взаимодействия

А. В. НИКИТИН

Московский государственный машиностроительный университет, Москва

Boceprevir and Telaprevir: Clinical Efficacy, Safety and Drug-Drug Interactions

A. V. NIKITIN

Moscow State Machine Building University, Moscow

Ключевые слова: боцепревир, телапревир, эффективность, безопасность, лекарственные взаимодействия.

Key words: boceprevir, telaprevir, efficacy, safety, drug-drug interactions.

Лечение гепатита С является актуальной проблемой современной медицины. В настоящее время в мире насчитывается около 170 млн человек, являющихся носителями вируса гепатита С. У 30% больных гепатитом С развиваются осложнения, среди которых цирроз печени и печеночная недостаточность являются наиболее тяжёлыми; эти больные составляют также группу риска развития рака печени.

Комбинированная терапия с применением пегилированного интерферона альфа-2b и рибавирина является на сегодняшний день стандартом лечения больных гепатитом С генотипа 1. Устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как невыявляемый уровень вируса в крови больных в течение 6 месяцев после окончания курса лечения (обычно 48 недель), достигается у 40–50% больных. Повторная комбинированная терапия больных, ранее леченных интерфероном альфа-2b и рибавирином, но не достигших положительных результатов, имеет относительно ограниченную эффективность.

Поиск новых лекарственных средств для лечения гепатита С привел к созданию новых ингибиторов вирусной протеазы. В 2011 году FDA были разрешены к медицинскому применению сразу два новых ингибитора вирусной протеазы — боцепревир и телапревир.

Боцепревир (Victrelis, SHC 503034) был разработан компанией Merck&Co. Препарат является ингибитором сериновой протеазы NS3. Доклинические исследования III фазы HCV SPRINT-2 и HCV RESPOND-2 показали эффективность боцепревира при лечении гепатита С генотипа 1.

Так, в исследовании SPRINT-2 у больных европеоидной расы УВО составлял 40 и 67% при лечении интерфероном альфа-2b, рибавирином с плацебо и интерфероном альфа-2b, рибавирином в комбинации с боцепревиром соответственно в течение 44 недель.

В исследовании HCV RESPOND-2 были включены больные, не давшие ответа на предшествовавшую терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином. Комбинированное лечение интерфероном альфа-2b, рибавирином и боцепревиром в течение 44 недель позволило достичь УВО у 66% больных по сравнению с 21% в контроле (интерферон альфа-2b, рибавирин и плацебо). Исследования безопасности боцепревира в I-ю и Ib-фазы клинических исследований не выявили каких-либо отличий по сравнению с контролем.

В исследовании HCV SPRINT-2 наиболее частыми (свыше 10%) побочными реакциями были утомляемость, головная боль, нарушение вкуса, тошнота и анемия. Частота указанных осложнений была сравнима у больных, получавших интерферон альфа-2b, рибавирин и боцепревир, и в контроле. Однако лечение боцепревиром повышало частоту нарушений вкуса (27 и 9% соответственно) и анемии (уровни гемоглобина ниже 10 г/л в 55 и 34% случаев соответственно) по сравнению с контролем. Снижение концентраций гемоглобина ниже 8,5 г/л было редким и отмечалось у 16 из 491 больного. Анемия являлась наиболее частым осложнением у больных, получавших боцепревир (49%) по сравнению с 29% в контроле, что вызвало необходимость снижения дозы препарата у 21% больных по сравнению с 13% в контроле. Эритропоэтин применялся у 43% больных, леченных боцепревиром, и у 24% больных в контроле. Частота прекращения лечения из-за по-

© А. В. Никитин, 2012

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а. Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

бочных реакций составляла 9—19% и 8% у больных, получавших боцепревир, и в контроле соответственно.

В исследовании HCV RESPOND-2 частота анемии была 43% по сравнению с 20% в контроле. Эритропоэтин применялся у 41% больных, получавших боцепревир, и у 21% в контроле. Боцепревир чаще вызывал нарушения вкуса, сыпь и сухость кожи по сравнению со стандартной терапией [1].

Телапревир (VX-905, Incivek) разрабатывался компанией Janssen в сотрудничестве с компаниями Vertex и Mitsubishi Tanabe Pharma. Телапревир является ингибитором вирусной протеазы NS3/4A. Клинические исследования препарата PROVE 1, 2 и 3, ADVANCE, REALIZE и ILLUMINATE показали, что комбинированная терапия с добавлением теллапревира к интерферону альфа-2b и рибавирину повышает УВО у больных, впервые получавших противовирусную терапию, до 79% по сравнению с 46% при стандартном лечении интерфероном альфа-2b и рибавирином. У 60% больных, получавших теллапревир, излечение наступало через 24 недели по сравнению с 48 неделями в контроле. У больных с рецидивом гепатита С, получавших теллапревир, УВО составлял 86% по сравнению с 22% в контроле. В группе больных с частичным УВО, леченых теллапревиром, УВО составлял 59% по сравнению с 15% в контроле. У больных, не отвечающих на предыдущее лечение и ранее получавших теллапревир, УВО был 32% по сравнению с 5% в контроле.

Наиболее частыми побочными реакциями у больных, получавших теллапревир, были сыпь, зуд, анемия, утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница, диарея, гриппоподобные симптомы и повышение температуры. По результатам исследования PROVE 1, слабая и умеренная сыпь наблюдалась у 52% больных, получавших теллапревир; у 7% больных высыпания носили тяжёлый характер. В исследованиях PROVE 2 и PROVE 3 зуд и макулопапулёзная сыпь появлялись на 7—28-й дни лечения и чаще отмечались у больных, получавших теллапревир. В исследованиях III фазы в большинстве случаев сыпь излечивалась с применением кортикостероидов, однако у 13% больных лечение теллапревиром было прекращено из-за побочных реакций на препарат. Телапревир в комбинации с рибавирином утяжелял анемию; максимальное снижение концентрации гемоглобина в отдельных случаях достигало 3,9 г/л [2].

Рационализация лечения гепатита С с применением боцепревира и теллапревира тесно связана с изучением лекарственных взаимодействий этих препаратов. Как и большинство лекарственных средств, боцепревир и теллапревир метаболизируются

в печени и являются субстратами или ингибиторами цитохрома CYP3A4, Р-гликопротеина и белков-транспортёров. При совместном введении боцепревира и теллапревира с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми CYP3A4, могут существенно изменяться их фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Так, теллапревир повышает максимальную концентрацию в крови ($C_{\max}$) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) atorвастатина в 10,6 и 7,88 раз соответственно. Боцепревир увеличивает $C_{\max}$ и AUC правастатина в 1,6 и 1,5 раз соответственно, что связывают с подавлением белка-транспортёра органических анионов P1B1. Другим примером является влияние боцепревира и теллапревира на фармакокинетические показатели антигипертензивных средств. Телапревир повышает $C_{\max}$ и AUC амлодипина в плазме крови здоровых испытуемых в 1,27 и 2,79 раз соответственно. Боцепревир и теллапревир снижают клиренс циклоспорина и такролимуса. При этом AUC циклоспорина возрастает в 4,64 и 2,7 раз соответственно. Телапревир и боцепревир повышают AUC такролимуса в 70,3 и 17,1 раз соответственно. Телапревир увеличивает AUC и $C_{\max}$ мидазолама в 8,96 и 2,86 раз, AUC и $C_{\max}$ дигоксина — в 1,85 и 1,5 раз соответственно [3].

Применение теллапревира или боцепревира противопоказано совместно с лекарственными средствами, являющимися субстратами или ингибиторами CYP3A: антагонистами альфа-адренорецепторов (афлузозин), алкалоидами спорыньи (эрготамин и др.), средствами, влияющими на моторику ЖКТ (цисаприд), ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (симвастатин и др.), нейролептиками (пимозид), пероральными контрацептивами (дроспиренон), ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил и другие), седативными средствами (мидазолам, триазолам), с индукторами CYP3A: противосудорожными средствами (карбамазепин и другие), антибиотиками группы рифапицина (рифампицин и др.), препаратами растительного происхождения (зверобой).

С осторожностью боцепревир и теллапревир назначают совместно с лекарственными средствами — субстратами CYP3A: антиаритмическими средствами (амиодарон, дигоксин и др.), антидепрессантами (тразодон и др.), противогрибковыми средствами из группы азолов (кетоконазол и др.), блокаторами кальциевых каналов (амлодипин, верапамил и др.), кортикостероидами (метилпреднизолон и др.), ингибиторами протеазы ВИЧ (атазанавир), обратной транскриптазы ВИЧ (тенофовир), гормональными контрацептивами (этинилэстрадиол), иммунодепрессантами (циклоспорин, сиролимус, такролимус), ингаляционными бета-адреномиметиками (сальметерол), ма-

кролидными антибиотиками (кларитромицин, телитромицин, эритромицин), индукторами СYP3A — наркотическими анальгетиками (метадон), седативными средствами (золпидем) [4]. Так, телапревир в 9,3 и 5 раз повышает $C_{\max}$ и период полувыведения ($T_{1/2}$) соответственно такролимуса при однократном введении последнего здоровым испытуемым. Телапревир в 1,4 и 3,5 раз увеличивает $C_{\max}$ и $T_{1/2}$ соответственно циклоспорина.

Эти результаты необходимо учитывать при совместном применении телапревира и боцепревира с иммунодепрессантами у больных с трансплантированной печенью, в том числе у носителей ВИЧ, у которых применяются антиретровирусные препараты, являющиеся ингибиторами СYP3A4. Например, у ВИЧ-положительных больных с трансплантированной печенью, получающих ритонавир и лопинавир (ингибиторы СYP3A), доза такролимуса, необходимая для поддержания его минимальной терапевтической концентрации в крови, снижается до 0,5 мг в неделю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Foot B.S., Spooner L.M., Belliveau P.P. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1085—1093.
2. Smith L.S., Nelson M. Naik S., Woten J. Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 639—648.
3. Kiser J.J., Burton J.R., Anderson P.L., Everson G.T. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012; 55: 1620—1628.
4. Rangnekar A.S., Fontana R.J. Managing drug-drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Clinical Liver Disease* 2012; 1: 36—40.
5. www.clinicaltrials.gov

С другой стороны, вышеуказанные субстраты и индукторы СYP3A могут влиять на концентрации боцепревира и телапревира в плазме крови, что может вести к снижению их терапевтической эффективности, повышению частоты и выраженности побочных реакций. Так, рифампин (индуктор СYP3A) снижает AUC и $C_{\max}$ телапревира на 92 и 86% соответственно, тогда как кетоконазол (ингибитор СYP3A) повышает AUC и $C_{\max}$ телапревира на 62 и 24% соответственно [4].

В настоящее время завершены или планируются исследования лекарственных взаимодействий боцепревира с элтромбопагом, этравирином, препаратами зверобоя, амлодипином, дилтиаземом, телапревира — с бупренорфином, этравирином, эфавиренцем и элтромбопагом [5]. Эти исследования являются важным основанием рационализации клинического применения новых препаратов для лечения гепатита С.

ДОСТАТОЧНО ЛИ ТОЛЬКО ТЕСТИРОВАТЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИЛИ ВСЁ ЕЩЁ СЛЕДУЕТ НЕПОСРЕДСТВЕННО ОПРЕДЕЛЯТЬ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА И КАРБАПЕНЕМАЗЫ?

ARE SUSCEPTIBILITY TESTS ENOUGH, OR SHOULD LABORATORIES STILL SEEK ESBLs AND CARBAPENEMASES DIRECTLY? /D. M. LIVERMORE*, J. M. ANDREWS, P. M. HAWKEY, P.-L. HO, Y. KENESS, Y. DOI, D. PATERSON, N. WOODFORD // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 7: 1569—1577.

В последних рекомендациях EUCAST (European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing) утверждается, что при низких пограничных значениях результаты тестирования чувствительности могут рассматриваться как основополагающие, даже для штаммов, содержащих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы. Подобные рекомендации исходят из CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), но с более высокими пограничными значениями для цефтазидима и цефепима, чем в EUCAST. Эта точка зрения поддержана фармакодинамическими данными и опытами на животных, наряду с анализом серий клинических эпизодов. Авторы статьи утверждают, что подобные рекомендации вводят в заблуждение по трём причинам. Во-первых, число случаев, где цефалоспорины и карбапенемы были эффективны в отношении инфекций, обусловленных продуцентами БЛРС и карбапенемаз, имеющих низкие значения МПК, соответствует числу случаев неудачной терапии. Во-вторых, рутинное тестирование чувствительности менее точно, чем аналитическое исследование, и отнесение продуцентов БЛРС и карбапенемаз со значениями МПК 1—8 мг/л к той или иной категории чувствительности, зависит от того, кто и как тестировал их. В-третьих, EUCAST продолжает защищать необходимость определения БЛРС и карбапенемаз при решении эпидемиологических задач, но не лечебных, и эта позиция ведёт к тому, что некоторые лаборатории не определяют их вообще, в результате чего утрачивается информация по контролю за критическими инфекциями. Короче говоря, целесообразнее продолжать прямое определение БЛРС и карбапенемаз и, в случае их обнаружения, исключать из терапии антибиотики, служащие им субстратами.

* Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK, Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory, Health Protection Agency-Colindale, London, UK.

БЫСТРОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ENTEROBACTERIACEAE, ОБРАЗУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА.

RAPID DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM- β -LACTAMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE / P. NORDMANN*, L. DORTET, L. POIREL // JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY 2012; 50: 9: 3016—3022.

Увеличивается число сообщений о штаммах энтеробактерий, образующих подавляемые клавулановой кислотой бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Общепринятый метод определения БЛРС занимает от 24 до 48 час. Разработан биохимический тест NDP (Nordmann/Dortet/Poirel) для быстрого определения БЛРС у энтеробактерий, основанный на *in vitro* определении гидролиза цефалоспорины (цефотаксима), который подавляется при добавлении тазобактама. Активность БЛРС выражается в изменении цвета (от красного к жёлтому) pH-индикатора (красный фенольный) в результате образования в процессе гидролиза карбоксильной группы кислоты, который прекращается при добавлении тазобактама (положительный тест). Предложенный тест NDP был испытан при культивировании 215 продуцентов БЛРС и 40 штаммов, не продуцирующих БЛРС. Чувствительность и специфичность метода составила соответственно 92,6 и 100%. При детекции продуцентов СТХ-М бета-лактамаз чувствительность составила 100%. Несколько продуцентов БЛРС ($n=16$), сохраняющие чувствительность к цефотаксиму, не были определены. Метод был апробирован на потенциальных гемокультурах и показал исключительную чувствительность и специфичность (100%). Время определения не превышало одного часа, метод был эффективен по стоимости. Он может быть применён на любом медицинском оборудовании и удобен, в частности, для контроля за инфекцией.

* Service de Bactériologie-Virologie, INSERM U914 Emerging Resistance to Antibiotics, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique/Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine Paris Sud, K.-Bicêtre, France.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА И КАРБАПЕНЕМАЗЫ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* НЕПОСРЕДСТВЕННО В ГЕМОКУЛЬТУРАХ, ИСПОЛЬЗУЯ МИКРОЧИП НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ.

DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM β -LACTAMASE AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASE GENES DIRECTLY FROM BLOOD CULTURES BY USE OF A NUCLEIC ACID MICROARRAY /J. T. FISHBAIN*, O. SINYAVSKIY, K. RIEDERER, A. M. HUJER,

R. A. BONOMO// JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY 2012; 50: 9: 2901— 2904.

В связи с критическим ростом числа грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью настоятельно требуются современные технологии быстрой детекции генов бета-лактамаз расширенного спектра (*bla*_{ESBL}) и карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (*bla*_{KPC}). Был охарактеризован и оценён метод обнаружения *bla*_{ESBL} и *bla*_{KPC} генов непосредственно в положительных гемокультурах с помощью коммерческой системы микрочипов нуклеиновой кислоты. Из гемокультур, содержащих грамотрицательные бактерии, идентифицированные окрашиванием по Граму, была выделена бактериальная ДНК с помощью spin-колонок (BC-C) и быстрого лизиса водой (BC-W). Всего было протестировано 20 ESB/L/KPC-положительных, 20 ESB/L/KPC-отрицательных гемокультур, а также 20 не ферментирующих лактозу микроорганизмов. Двадцать штаммов, определённых тестированием фенотипа как ESB/L-положительные, были протестированы на твёрдой среде (SM), а ДНК была выделена на spin-колонке (SM-C). В результате полученные 140 экстрактов ДНК были количественно и качественно оценены отношением абсорбции 260/280 нм и анализом с микрочипом слепым методом. Совпадение результатов фенотипирования и данных, полученных с помощью микрочипов, составило 98,3% для образцов BC-W, 90% — BC-C и 95% — SM-C. При сравнении с результатами фенотипирования чувствительность и специфичность BC-C образцов была равна 88,9 и 100%, а для BC-W образцов — 94,4 и 100% соответственно. BC-W образцы демонстрировали самое высокое совпадение с результатами тестирования по фенотипу. Предложенный метод с применением микрочипов нуклеиновой кислоты позволит определять *bla*_{ESBL} и *bla*_{KPC} гены непосредственно в гемокультуре, что уменьшает время идентификации важных патогенов.

* Departments of Medicine and Graduate Medical Education, St. John Hospital and Medical Center, Detroit, Michigan, USA

КАРБАПЕНЕМАЗЫ ТИПА ОХА-48: ЛОЖНАЯ УГРОЗА.

OXA-48-LIKE CARBAPENEMASES: THE PHANTOM MENACE / L. POIREL*, A. POTRON, P. NORDMANN// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 7: 1597— 1606.

Растёт число сообщений о бета-лактамазах класса D типа ОХА-48, гидролизующих карбапенемы, среди видов энтеробактерий. К настоящему времени

идентифицировано 6 вариантов ОХА-48-подобных ферментов, самым распространённым является ОХА-48. Ферменты различаются несколькими аминокислотными замещениями или делециями (от 1 до 5 аминокислот). Ферменты гидролизуют с высокой степенью пенициллина, с низкой степенью — карбапенемы, умеренно — цефалоспорины широкого спектра и не чувствительны к ингибиторам бета-лактамаз. В сочетании с нарушениями проницаемости клеточной стенки продуценты ферментов типа ОХА-48 проявляют высокий уровень устойчивости к карбапенемам. Исключение составляет ОХА-163, гидролизующая цефалоспорины широкого спектра, в очень низкой степени — карбапенемы и чувствительная к ингибиторам бета-лактамаз. Гены типа *bla*_{OXA-48} всегда содержатся в плазмиде и ассоциативно идентифицируются с инсерционной последовательностью, принимающей участие в их приобретении и экспрессии. Распространение гена *bla*_{OXA-48} связано, главным образом, с диссеминацией отдельной способной к переносу 62 кб плазмиды типа IncL/M, не переносящей других дополнительных генов устойчивости. Карбапенемазы типа ОХА-48 обнаружены, главным образом, в странах Северной Африки, Средиземноморья, Турции и Индии, служащих им самым главным резервуаром. Однако к настоящему времени зарегистрировано появление продуцентов ОХА-48 в странах Европы и несколько вспышек вызванных ими инфекций в больницах. Поскольку многие продуценты ОХА-48 не проявляют устойчивости к цефалоспорином широкого спектра или демонстрируют сниженную чувствительность к карбапенемам, выявление и определение их представляется проблемным. Для предотвращения и контроля за их диссеминацией требуются адекватные методы скрининга и определения.

* Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ МК-7655, НОВОГО ИНГИБИТОРА БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ, В СОЧЕТАНИИ С ИМИПЕНЕМОМ ПРОТИВ УСТОЙЧИВЫХ К КАРБАПЕНЕМАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ.

IN VITRO ACTIVITY OF MK-7655, A NOVEL β -LACTAMASE INHIBITOR, IN COMBINATION WITH IMIPENEM AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA/ E. B. HIRSCH, K. R. LEDESMA, K.-T. CHANG, M. S. SCHWARTZ, M. R. MOTYL, V. H. TAM* //ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 7: 3753— 3757.

Устойчивые к карбапенемам бактерии представляют серьёзную проблему в терапии из-за не-

хватки активных антибиотиков. Клиническую апробацию проходит новый бета-лактамазный ингибитор МК-7655. При исследовании бактерицидной активности комбинации имипенема и МК-7655 в отношении устойчивых к имипенему бактериальных штаммов использовали апробированную в лаборатории математическую модель. Исследование динамики гибели бактерий (time-kill studies, TKS) под действием имипенема и МК-7655 было выполнено со штаммом *Klebsiella pneumoniae* KP6339, образующим KPC-2, а также с 3 штаммами *Pseudomonas aeruginosa* (PA24226, PA24227 и PA24228), характеризующимися делециями *OprD* порина и сверхэкспрессией *AmpC*. TKS выполняли, используя 25 комбинаций из клинически адекватных концентраций в формате 5×5. Бактериальную нагрузку на 24 часа измеряли в трёхкратной повторности и математически моделировали в трёхмерном изображении. Данные математического моделирования оценивали экспериментально на модельной инфекции с диализными мембранами (МИДМ), используя клинически релевантные режимы дозирования имипенема, с добавлением МК-7655 и без него. Комбинация имипенема и МК-7655 оказывала синергидный эффект на все штаммы. Индекс взаимодействия был равен: для KP6339, 0,50 (95% ДИ, 0,42—0,58); PA24226, 0,60 (95% ДИ, 0,58—0,62); PA24227, 0,70 (95% ДИ, 0,66—0,74); PA24228, 0,55 (95% ДИ, 0,49—0,61). На МИДМ комбинация имипенем+МК-7655 снижала бактериальную нагрузку на 24 ч, тогда как один имипенем был неэффективен в отношении всех штаммов. Длительная супрессия продолжительностью до 72 ч для 2 штаммов (KP6339 и PA 24227) достигалась дозами, адекватными 500 мг имипенема + 500 мг МК-7655, а для штамма PA24228 — при увеличении дозы имипенема до 1000 мг. Для определения оптимальных доз и комбинаций, которые могут быть применены в клинике, будут выполнены дополнительные исследования.

* University of Houston College of Pharmacy, Houston, Texas, USA.

ВЛИЯЕТ ЛИ ВЕЛИЧИНА МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПИПЕРАЦИЛЛИНА ДЛЯ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* НА КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД У ДЕТЕЙ С ПСЕВДОМОНАДНОЙ БАКТЕРИЕМИЕЙ?

DOES THE PIPERACILLIN MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION FOR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* INFLUENCE CLINICAL OUTCOMES OF CHILDREN WITH PSEUDOMONAL BACTEREMIA? / P. D. TAMMA*, A. E. TURNBULL, A. M. MILSTONE, A. J. HSU,

K. C. CARROLL, S. E. COSGROVE // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2012; 55: 6: 799—806.

Недавно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) определил в качестве пограничного значения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к пиперациллину ≤16 мкг/мл вместо ≤64 мкг/мл, основываясь, главным образом, на модельных фармакокинетических-фармакодинамических (ФК-ФД) исследованиях. Но прежде чем расширять число классов антибиотиков для лечения *P.aeruginosa* инфекций, необходимо выяснить, коррелируют ли результаты ФК-ФД моделирования с клиническими исходами у детей. Было выполнено ретроспективное (2001—2010 гг.) когортное исследование у детей с *P.aeruginosa* бактериемией, которым был назначен пиперациллин, и проведено сравнение основных характеристик исходного состояния и клинических исходов у детей с МПК возбудителя, равными ≤16 мкг/мл и 32—64 мкг/мл. Основным показателем исхода была 30-дневная смертность. По критериям включения в исследование приняли участие 170 детей с *P.aeruginosa* бактериемией, леченных пиперациллином. У 124 (72%) детей значение МПК пиперациллина было равно ≤16 мкг/мл, а у 46 (28%) детей — 32—64 мкг/мл. Существенных различий по основным исходным характеристикам между двумя группами не было. 30-дневная смертность составила 9 и 24% в группах с МПК ≤16 и 32—64 мкг/мл соответственно. Согласно данным многовариантной логистической регрессии, у детей с повышенным значением МПК пиперациллина был выше риск летального исхода, чем у детей с более низкими значениями МПК (OR, 3,21; 95% ДИ, 1,26—8,16). Полученные результаты об ассоциации более высоких значений МПК пиперациллина с повышенной смертностью подтверждают обоснованность рекомендаций CLSI по снижению пограничных значений пиперациллина в отношении *P.aeruginosa* до ≤16 мкг/мл. При значениях МПК пиперациллина в отношении *P.aeruginosa* ≥32 мкг/мл следует рассматривать альтернативную антибиотикотерапию.

* Johns Hopkins Medical Institutions, Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, 200 North Wolfe St, Ste 3155, Baltimore, Maryland 21287.

ВЫСОКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ИНГИБИТОРНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАНКОМИЦИНА ЯВЛЯЕТСЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ БАКТЕРИЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

HIGH VANCOMYCIN MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION IS A PREDICTOR OF MORTALITY

IN METICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTERAEMIA/Y. M. WI, J. M. KIM, E.-J. JOO, Y. E. HA, C.-I. KANG, K. S. KO, D. R. CHUNG, J.-H. SONG, K. R. PECK//INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 40: 2: 108—113.

Имеются сообщения о неблагоприятном исходе лечения ванкомицином бактериемии, обусловленной метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), несмотря на полную чувствительность возбудителя к антибиотику. В двух медицинских центрах Южной Кореи в 2009—2010 гг. было выполнено ретроспективное когортное исследование, включившее 137 эпизодов MRSA-бактериемии. Все 137 больных, включённых в исследование, были лечены ванкомицином. Штаммы, полученные от 13 (9,5%) из 137 больных, имели МПК ≥ 1 мкг/мл. 30-дневное кумулятивное выживание в этой группе больных составило 53,8%. Среди больных, инфицированных штаммами с МПК < 1 мкг/мл, этот показатель был равен 79,8%. (логарифмический ранговый критерий (log-rank test), $p=0,026$). Независимыми прогностическими факторами 30-дневной смертности больных с MRSA бактериемией были МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл [отношение рисков (HR) = 7,0; 95% ДИ 2,2—22,1; $p=0,001$], внутрибольничная бактериемия (HR = 5,4; 95% ДИ 1,4—20,1; $p=0,013$), быстрые фатальные сопутствующие заболевания (HR = 20,5; 95% ДИ 3,9—106,4; $p<0,001$), случаи септического шока (HR = 8,4; 95% ДИ 3,0—23,3; $p<0,001$), наличие осложнённых инфекций (HR = 5,6; 95% ДИ 2,0—15,8; $p=0,001$) и персистирующая бактериемия в течение 3 и более дней (HR = 4,2; 95% ДИ 1,4—12,7; $p=0,012$). У больных с высоким Pitt-индексом бактериемии (≥ 2) на выживание оказывало влияние продолжительность запаздывания с началом терапии ванкомицином (для умерших и выживших она составила 2,4 дня vs. 1,1 дня; $p=0,012$). Значение МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл играло существенную роль в показателе смертности больных MRSA-бактериемией. Полученные данные подтверждают, что при высоких значениях МПК ванкомицина необходимо рассматривать альтернативную анти-MRSA терапию больных с MRSA-бактериемией, особенно имеющих высокую балльную оценку по Pitt-шкале.

* Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Republic of Korea.

РОЛЬ ЗНАЧЕНИЯ МПК В ИСХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ К АНТИБИОТИКАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ

БАКТЕРИЯМИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ.

IMPACT OF ANTIBIOTIC MIC ON INFECTION OUTCOME IN PATIENTS WITH SUSCEPTIBLE GRAM-NEGATIVE BACTERIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS /M. E. FALAGAS*, G. S. TANSARLI, P. I. RAFAILIDIS, A. KAPASKELIS, K. Z. VARDAKAS//ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 8: 4214—4222.

Задачей исследования было проанализировать значение величины МПК в пределах чувствительности к антибиотикам в исходе лечения инфекций, обусловленных грамотрицательными бактериями. По ресурсам PubMed и Scopus электронных баз данных был произведён поиск, и было выявлено 13 статей (1469 больных), исследующих вышеназванную закономерность. В 10 из них исследовали беталактамы. Инфекции, вызванные штаммами *Salmonella enterica*, имеющими более высокие значения МПК, чаще ассоциировались с неблагоприятным исходом лечения, чем вызванные штаммами с низкими значениями МПК (относительные риски, [RR], 5,75; 95% ДИ, 1,77 до 18,71). Среди энтеробактерий, не относящихся к *Salmonella*, исход лечения не зависел от значения МПК (RR, 1,18; 95% CI, 0,71—1,97); однако среди больных, инфицированных бактериями с более высокими значениями МПК, общее число летальных случаев было выше (RR, 2,03; 95% CI, 1,05 to 3,92). Неблагоприятный исход лечения больных, инфицированных неферментирующими грамотрицательными бактериями наблюдался чаще в случае более высоких значений МПК (RR, 5,54; 95% CI, 2,72 до 11,27). Показатель смертности среди больных, инфицированных неферментирующими грамотрицательными бактериями, имеющими высокие значения МПК, был также выше, чем в случае низких значений МПК (RR, 2,39; 95% CI, 1,19 до 4,81). Несмотря на ограниченное число данных всё же есть основание предположить, что существует связь между высокими значениями МПК в пределах чувствительности и неблагоприятным исходом лечения больных с инфекциями, обусловленными грамотрицательными бактериями.

*Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* К ВАНКОМИЦИНУ: ВЛИЯНИЕ ВАНКОМИЦИНА, ДАПТОМИЦИНА И ТЕЛАВАНЦИНА НА РАЗЛИЧНУЮ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ УСТОЙЧИВОСТИ.

VANCOMYCIN TOLERANCE IN METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS*

AUREUS: INFLUENCE OF VANCOMYCIN, DAPTOMYCIN, AND TELAVANCIN ON DIFFERENTIAL RESISTANCE GENE EXPRESSION/ W. E. ROSE*, M. FALLON, J. J. M. MORAN, J. P. VANDERLOO//ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 8: 4422—4427.

Штаммы метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA), чувствительные к ванкомицину, но толерантные к его бактерицидному действию, снижают эффективность лечения. Сравнивали микробиологические характеристики клинических толерантного (VT-MRSA) и чувствительного (VS-MRSA) к ванкомицину штаммов, исследуя фенотип и генную регуляцию. Анализировали чувствительность к ванкомицину, даптомицину и телаванцину штаммов MRSA, собранных на протяжении 5 лет от леченных ванкомицином больных бактериемией, а также оценивали группу регуляторных (*agr*) генов и их функцию. Толерантность к ванкомицину определяли как величину отношения МБК/МПК, равную или более 32. Штаммы VT-MRSA и VS-MRSA различались по чувствительности к антибиотикам, их бактерицидной активности и экспрессии ключевых генов клеточной оболочки: *vraSR*, *dltA* и *mprF*. Все 115 штаммов были чувствительны к ванкомицину, даптомицину и телаванцину. Семь (6%) штаммов относились к VT-MRSA. Среди VT-MRSA штаммов с МБК/МПК ≥ 8 преобладали штаммы *agr* группы II. В отношении VT-MRSA штаммов, по данным «time-kill» исследований, бактерицидная активность ванкомицина была снижена, а активность даптомицина и телаванцина сохранялась. Значительно более высокая генная экспрессия у VT-MRSA наблюдалась после 72-часовой экспозиции с антибиотиком в субингибиторной концентрации. Самое заметное увеличение экспрессии *vraSR* ($p=0,002$ по сравнению с VS-MRSA штаммами) вызывал ванкомицин. Даптомицин и телаванцин также повышали экспрессию всех исследованных генов, в наибольшей степени экспрессию *mprF* ($p<0,001$). Более продолжительная экспозиция с антибиотиком (72 ч против 24 ч) приводила к существенному увеличению генной экспрессии у VT-MRSA. Хотя клиническая роль VT-MRSA штаммов ещё не полностью ясна, полученные данные дают основание полагать, что при сохранении чувствительности у них изменена регуляция генов в сторону адаптации к действию антибиотиков, что может происходить во время увеличения продолжительности экспозиции.

* Pharmacy Practice Division, University of Wisconsin-Madison School of Pharmacy, Madison, Wisconsin, USA.

КОМПЕНСАТОРНЫЕ МУТАЦИИ В *agrC* ЧАСТИЧНО ВОССТАНАВЛИВАЮТ ФИТНЕСС *IN VITRO* У *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, УСТОЙЧИВОГО К ИНГИБИТОРУ ПЕПТИД ДЕФОРМИЛАЗЫ.

COMPENSATORY MUTATIONS IN *agrC* PARTLY RESTORE FITNESS *IN VITRO* TO PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITOR-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* /A. ZORZET, J. M. ANDERSEN, A. I. NILSSON, N. F. MØLLER, D. I. ANDERSSON* //JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 8: 1835—1842.

Задачей исследования было выяснить, как на генетическом уровне можно восстановить состояние «фитнеса» при устойчивости к ингибитору пептид деформилазы, обусловленной *fnt* мутациями. Выделенные устойчивые мутанты были охарактеризованы по скорости роста *in vitro* и в опытах на нейтропенических мышах, МПК и последовательности ДНК. В результате серийных пассажей на культуральной среде были выделены более быстро растущие «компенсированные» мутанты, и выполнено полное секвенирование генома устойчивых и «компенсированных» мутантов. Мутанты *Staphylococcus aureus*, устойчивые к ингибитору пептид деформилазы, актинонину, имели мутации в *fnt* гене, обеспечивающие высокий уровень устойчивости к актинонину и сниженную скорость роста бактерий. «Компенсированные» мутанты, оставаясь полностью устойчивыми к актинонину, продемонстрировали возросшую скорость роста на протяжении 30—60 генераций. Секвенирование целого генома и локальное секвенирование ДНК предполагаемых мутированных генов выявило у большинства «компенсированных» штаммов нарушения в гене *agrC*. На модели инфекции инородного тела бедра мышей рост устойчивых и «компенсированных» мутантов был сходен с ростом дикого штамма. Итак, устойчивость к ингибиторам пептид деформилазы, вызванная *fnt* мутациями, снижает скорость роста, но эти издержки могут быть компенсированы за счёт мутаций в *agrC* гене. Мутанты, дефектные по *fnt* (при наличии и без компенсаторных *agrC* мутаций) хорошо растут на модельной инфекции животных, что даёт основание предполагать, что они могут быть возбудителями инфекций у человека.

* Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Uppsala, Sweden.

ИНГИБИТОР КВОРУМ СЕНСИНГА ФУРАНОН C-30 ПРЕПЯТСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ БИОПЛЁНКИ *STREPTOCOCCUS MUTANS* И ЕГО *luxS* МУТАНТНЫМ ШТАММОМ.

USE OF THE QUORUM SENSING INHIBITOR FURANONE C-30 TO INTERFERE WITH BIOFILM FORMATION BY *STREPTOCOCCUS MUTANS* AND ITS *luxS* MUTANT STRAIN /Z. HE, Q. WANG, Y. HU, J. LIANG*, Y. JIANG, R. MA, Z. TANG, Z. HUANG* //INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 40: 1: 30—35.

Streptococcus mutans является главным этиологическим агентом зубного кариеса. К его важным вирулентным факторам относится способность образовывать биоплёнки на поверхностях зубов. Оценивали колориметрическим методом (метод МТТ) действие фуранона С-30, ингибитора кворум сенсинга, на образование биоплёнки *S. mutans* и его *luxS* мутантом в 96-ячейковых микротитровальных чашках при 37°C в разных концентрациях фуранона С-30 (0,0, 2,0 и 4,0 мкг/мл) и различных временных интервалах (4, 14 и 24 час.). Структуру и толщину биоплёнок оценивали конфокальным лазерным сканирующим микроскопированием (КЛСМ). Экспрессию генов кворум сенсинга (*fif*, *smu630*, *brpA*, *gfpB*, *gtfB*, *vicR*, *comDE* и *relA*) исследовали ПЦР в реальном времени. Результаты показали, что синтетический фуранон С-30 может подавлять образование биоплёнки *S. mutans* и его *luxS*-мутантным штаммом, не влияя собственно на рост. При этом, по данным КЛСМ, размеры биоплёнки, образованной обоими штаммами, значительно снижены ($p < 0,05$), биоплёнки становятся более тонкими и слабоприкреплёнными по мере возрастания концентраций фуранона С-30. Экспрессия протестированных генов в биоплёнках при добавлении фуранона С-30 была подавлена. Таким образом, согласно полученным результатам, синтетический фуранон С-30 может эффективно подавлять образование биоплёнки *S. mutans* и его *luxS* мутантом.

*Shanghai Research Institute of Stomatology, Department of Endodontics, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, 639 Zhizaoju Road, Shanghai 200011, China.

ПОДАВЛЕНИЕ ЭЗОМЕПРАЗОЛОМ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЁНКИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* И *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

INHIBITION OF BIOFILM FORMATION BY ESOMEPRAZOLE IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AND *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* /V. SINGH, V. ARORA, M. J. ALAM, K. W. GAREY* //ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012; 56: 8: 4360—4364.

Staphylococcus aureus и *Pseudomonas aeruginosa* — нозокомиальные патогены, ответственные за образование биоплёнок. Ингибиторы протонной

помпы (ИПП), такие как эзомепразол, могут обладать дополнительными антимикробными свойствами. Изучали способность эзомепразола предотвращать плотный поверхностный рост бактерий и образование биоплёнки, а также проявлять синергидный бактерицидный эффект в сочетании со стандартными антибиотиками. Противоплёночную активность эзомепразола (0,25 мМ) определяли на 2 штаммах *S. aureus* и 2 штаммах *P. aeruginosa*. Биоплёнки получали в 96-луночных чашках Калгари. На протяжении 72-часовой экспозиции с эзомепразолом измеряли число КОЕ в плотно растущих колониях и биомассу. Бактерицидную активность после дополнительной 24-часовой обработки ванкомицином (*S. aureus*) и меропенемом (*P. aeruginosa*) с предварительной экспозицией с эзомепразолом или без неё также оценивали по числу КОЕ и биомассе. Штаммы *S. aureus* и *P. aeruginosa*, обработанные эзомепразолом, характеризовались снижением роста и биомассы ($p < 0,001$, каждый параметр). После 72-часовой экспозиции с эзомепразолом снижение КОЕ/мл у штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* составило 1-log_{10} по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а измеряемая абсорбция контрольных штаммов *P. aeruginosa* была на 100% выше абсорбции штаммов, обработанных эзомепразолом ($p < 0,001$). По сравнению с бактериями, обработанными только антибиотиками, клетки, обработанные эзомепразолом, характеризовались высокой степенью гибели и сниженной биомассой патогена ($p < 0,001$, каждый параметр). Ослабленный рост биоплёнки после 24-часовой экспозиции штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* с эзомепразолом наблюдали визуально при сравнении с необработанным контролем. Таким образом, было показано подавляющее действие эзомепразола в отношении образующих биоплёнки штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

* University of Houston, College of Pharmacy, Texas Medical Center, Houston, Texas, USA.

НОВЫЕ АНТИБИОТИКИ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ СИНТЕЗ РЕСПИРАТОРНОЙ АТФ У ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ.

NOVEL ANTIBIOTICS TARGETING RESPIRATORY ATP SYNTHESIS IN GRAM-POSITIVE PATHOGENIC BACTERIA /W. BALEMANS, L. VRANCKX, N. LOUNIS, O. POP, J. GUILLEMONT, K. VERGAUWEN, S. MOL, R. GILISSEN, M. MOTTE, D. LANÇOIS, M. DE BOLLE, K. BONROY, H. LILL, K. ANDRIES, D. BALD, A. KOUL* //ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 8: 4131—4139.

Появление бактерий, устойчивых к лекарствам, выявило недостаточность медицинских средств и

острую потребность в антибиотиках, нацеленных на новые мишени в бактериях. Такой мишенью у *Mycobacterium tuberculosis* является АТФ синтаза, активность которой может быть специфически заблокирована диарилхинолином ТМС207. Но активность ТМС207 ограничивается микобактериями и не влияет или слабо влияет на рост других грамположительных и грамотрицательных бактерий. Были идентифицированы диарилхинолины с активностью в отношении ключевых грамположительных патогенов и с антибактериальным спектром, более широким, чем у других лекарств диарилхинолинового класса. Новые соединения подавляют рост *Staphylococcus aureus* в состоянии как планктонного роста, так и метаболически покоящихся бактерий, растущих в форме плёнки. Эксперименты «time-kill» показали быстрое бактерицидное действие отдельных соединений. Мутации, приводящие к лекарственной устойчивости, были картированы в АТФ синтазе, а биохимическим анализом и исследованиями взаимодействия лекарства и мишени было установлено, что АТФ синтаза является мишенью данных соединений. Более того, резкое подавление экспрессии АТФ синтазы существенно подавляло рост *S.aureus*, свидетельствуя о решающей роли фермента в росте и метаболизме бактерии. Полученные данные являются обоснованием для использования соединений диарилхинолинового класса в качестве антибактериальных препаратов против ключевых грамположительных патогенов и для расширения антибактериального спектра соединений этого класса при сохранении в качестве мишени АТФ синтазы. Разработка соединений диарилхинолинового класса может представлять собой многообещающую стратегию в преодолении инфекций, вызванных грамположительными патогенами.

*Department of Antimicrobial Research, Janssen Infectious Diseases and Diagnostics BVBA, Johnson & Johnson, Turnhoutseweg, Beerse, Belgium.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОФАГОВОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СЕПСИСА И МЕНИНГИТА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ШТАММОМ *ESCHERICHIA COLI*, ОТНОСЯЩЕГОСЯ К КЛОНУ O25B: H4-ST131 И ОБРАЗУЮЩЕГО СТХ-М-15.

EFFICACY OF BACTERIOPHAGE THERAPY IN EXPERIMENTAL SEPSIS AND MENINGITIS CAUSED BY A CLONE O25B: H4-ST131 *ESCHERICHIA COLI* STRAIN PRODUCING CTX-M-15 /F. POUILLON, M. CHOMTON, H. BLOIS, C. COURROUX, J. NOELIG, P. BIDE, E. BINGEN, S. BONACORSI* / ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 7: 3568—3575.

Оценивали фаговую терапию экспериментальных инфекций, обусловленных возбудителем летального менингита новорожденных — штаммом S242 *Escherichia coli*, принадлежащим к широко распространённому клону O25b: H4-ST131 и образующим СТХ-М-15 бета-лактамазу расширенного спектра. Литический фаг EC200^{PP}, активный в отношении S242, был выделен из природной воды. После определения *in vitro* и *ex vivo* стабильности и фармакокинетических свойств EC200^{PP} на крысах провели оценку терапевтической эффективности одноразовой дозы 10⁸ PFU на модельных инфекциях сепсиса и менингита, характеризующихся 100% летальностью. Человеческая сыворотка частично нейтрализовала EC200^{PP}. В селезёнке и почках наблюдали высокую концентрацию фага, тогда как в моче и ЦНС титры были низкими. Тем не менее при модельном сепсисе после введения EC200^{PP} через 1 и 7 ч после инфицирования выживало соответственно 100 и 50% крыс. На модельной инфекции менингита в результате введения EC200^{PP} через 1 и 7 час после инфицирования выживание животных составило 100%. Наиболее отсроченное лечение ассоциировалось с селекцией фагоустойчивых мутантов S242. Однако типичный мутант был высокочувствителен к бактерицидной активности человеческой сыворотки и был авирулентен на животной модели. Таким образом, EC200^{PP} представляет собой высокоактивный терапевтический препарат при сепсисе и менингите, вызванных широко распространённым клоном *E.coli* O25: H4-ST131 со множественной лекарственной устойчивостью.

*Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Equipe d'accueil EA3105, and AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France.

Подготовлено Бондаревой Н. С.

ЦИКЛОФЕРОН®

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



www.polysan.ru



ЩИТ
И МЕЧ
ИММУННОЙ
ЗАЩИТЫ

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

Показания к применению:

Таблетки

(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



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

Staphylococcus aureus

Pseudomonas aeruginosa

Циласпен

имипенем+циластатин

порошок для приготовления
раствора для инфузий

500 мг + 500 мг
фл. №1

Bacteroides fragilis

Streptococcus faecalis



Фармакологическая группа: антибиотик — карбапенем + дегидропептидазы ингибитор.
Антибиотик с широким спектром действия, оказывает противомикробное, антибактериальное, бактерицидное действие.
Применяется у детей с 3-х месячного возраста.

Регистрационный номер: ЛСР-004732/10-260510
Производитель: Сандживани Парантерал Лимитед, Индия