

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 58



1-2'2013

Научно-практический журнал

ЦИКЛОФЕРОН®



- Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона
- Безопасность, надежность и доказанная эффективность
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

Самый быстрый индуктор интерферона

Корректор естественного иммунитета
Широкий спектр противовирусного действия

Форма выпуска:

раствор для инъекций
125 мг/мл в ампулах по 2 мл №5;
таблетки по 150 мг, покрытые
кишечнорастворимой оболочкой, № 10 (50)
линимент 5% тубы по 5 мл и 30 мл

Показания к применению:

Таблетки

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

Инъекции

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

Линимент

(Рег№ 001049/01):
вагиниты, парадонтиты,
герпетическая инфекция
кожи и слизистых оболочек

Противопоказания:

беременность, период лактации,
повышенная чувствительность к
компонентам препарата,
детский возраст до 4-х лет,
декомпенсированный цирроз печени

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ

 ПОЛИСАН

191119, Россия, Санкт-Петербург,
Лиговский пр. д. 112.
Тел: + 7 (812) 710-82-25
E-mail: marketing@polyan.ru

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 объединённый каталог
«Пресса России»:*

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

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

Установочный тираж 5000 экз.
© ГНЦА 2013

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

Том 58

1—2'2013

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

Кам Ань Ха, Грамматикова Н. Э.,
Василенко И. А., Кедик С. А.
Сравнительная оценка антибактериальной активности
полигексаметиленгуанидина гидрохлорида
и полигексаметиленгуанидина сукцината
в опытах *in vitro*

В помощь практикующему врачу

Евдокимова А. Г., Жуколенко Л. В., Евдокимов В. В.
Новые подходы к лечению инфекции *Helicobacter pylori*
(по материалам IV Маастрихтского Консенсуса,
Флоренция, 2010)
Суханов Д. С., Павлова М. В.,
Яблонский П. К., Виноградова Т. И.
Сравнительная эффективность клинического применения
реамберина, ремаксола и адemetионина у больных
туберкулёзом органов дыхания с лекарственными
поражениями печени

Обзоры

Гомберг М. А.
Бактериальный вагиноз и трихомониаз:
ведущие мировые руководства по тактике ведения
и принципах терапии таких пациентов
Лысенко И. М., Романцов М. Г.
Повторная респираторная заболеваемость детей
Тандура С. Н., Зарубаев В. В.,
Анфимов П. М., Киселев О. И.
Противогриппозный химиопрепарат Дейтифорин

Original Papers

- 3** Kam An Cha, Grammatikova N. E.,
Vasilenko I. A., Kedik S. A.
Comparative *in vitro* Antibacterial
Activity of Polyhexamethylene Guanidine
Hydrochloride and Polyhexamethylene Guanidine Succinate

Guidelines for Practitioners

- 8** Evdokimova A. G., Zhukolenko L. V., Evdokimov V. V.
New Approaches to Therapy of *Helicobacter pylori*
Infection (by the Materials of the Maastricht
Consensus-IV, Florence, 2010)
13 Sukhanov D. S., Pavlova M. V.,
Yablonsky P. K., Vinogradova T. I.
Comparative Efficacy of Clinical Use
of Reamberin, Remaxol and Ademetionine
in Patients with Tuberculosis of the Respiratory Organs
and Liver Drug-Injury

Reviews

- 19** Gomborg M. A.
Bacterial Vaginosis and Trichomononiasis.
Fundamental World Guidelines on Management
and Therapy of the Patients
27 Lysenko L. M., Romantsov M. G.
Recurrent Respiratory Diseases in Children
36 Tandura S. N., Zarubaev V. V.,
Anfimov P. M., Kiselev O. I.
Deitiforine, an Antiinfluenza Chemotherapeutic

По страницам журналов 49 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.

Сравнительная оценка антибактериальной активности полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и полигексаметиленгуанидина сукцината в опытах *in vitro*

КАМ АНЬ ХА¹, Н. Э. ГРАММАТИКОВА², И. А. ВАСИЛЕНКО¹, С. А. КЕДИК¹

¹ Московский государственный университет тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

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

Comparative *in vitro* Antibacterial Activity of Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride and Polyhexamethylene Guanidine Succinate

CHA KAM AN, N. E. GRAMMATIKOVA, I. A. VASILENKO, S. A. KEDIK

M. V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Engineering, Moscow

I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, Moscow

Инфекционные заболевания глаз являются одной из причин временной нетрудоспособности и как следствие могут вызывать слепоту. Ранее были предложены полигексаметиленгуанидина (ПГМГ) гидрохлорид и ПГМГ фосфат в качестве антибактериального компонента в составе глазных капель. Представлена модифицированная форма ПГМГ в виде соли сукцината, сохраняющая антибактериальные свойства и обладающая меньшей токсичностью. Изучена сравнительная оценка по спектру антибактериальной активности ПГМГ сукцината и известного соединения ПГМГ гидрохлорида.

Ключевые слова: заболевания глаз, полигексаметиленгуанидина гидрохлорид, полигексаметиленгуанидина сукцинат, антибактериальная активность.

Eye infection is one of the temporary invalidity causes that can lead to blindness. The former antibacterial components of eye drops were polyhexamethylene guanidine hydrochloride and polyhexamethylene guanidine phosphate. Polyhexamethylene guanidine in the form of succinate with preserved activity and lower toxicity is described. The antibacterial activity spectra of polyhexamethylene guanidine succinate and polyhexamethylene guanidine hydrochloride were comparatively estimated.

Key words: eye infection, polyhexamethylene guanidine hydrochloride, polyhexamethylene guanidine succinate, antibacterial activity.

В настоящее время инфекционные заболевания глаз являются одной из причин временной нетрудоспособности (80%) и как следствие могут вызывать слепоту (10—30%) [1]. В зависимости от локализации инфекционного агента выделяют основные клинические формы глазных инфекций: конъюнктивит (66,7% от общего числа воспалительных заболеваний глаз), блефарит (23,3%), воспалительные поражения роговицы (4,2%), невриты (5,8%) [2]. На современном фармацевтическом рынке существует многообразие антибиотиков с высокой антимикробной эффективностью, которые можно использовать в офтальмологии, однако их применению в течение длительного времени приводит к возникновению резистентных микроорганизмов. При бактериальной инфекции рого-

вицы, вызванной *Pseudomonas*, чувствительны к ампициллину только 20% штаммов, к цефалексину — 14% [3]. При инфекции переднего отдела глаза, вызываемого *S. epidermitis* и *S. aureus*, устойчивость к ампициллину определена для 67,3% изолятов, рокситромицину — у 42,1%, к азитромицину — у 38,9% и хлорамфениколу — у 28,6% [4]. Среди возбудителей конъюнктивита — *S. aureus* и *Haemophilus influenzae* — резистентны к тетрациклину 20,7% [5].

Инфекции глаз часто сопровождаются развитием хронических форм. Один из факторов, влияющих на развитие хронического процесса, это микробные биоплёнки (группы клеток, заключённые в защитную матрицу полисахаридного полимера). Микроорганизмы, существующие в виде биоплёнок, более устойчивы к различным антимикробным агентам, чем планктонные культуры, и для лечения таких персистирующих форм требуются более высокие концентрации антиби-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 119571 Москва, проспект Вернадского, д. 86. МИТХТ им. М. В. Ломоносова

отиков, что может вызывать нежелательные токсические эффекты [6, 7].

Несмотря на успехи в лечении глазных инфекций с применением антибактериальных препаратов и их комбинаций, необходимо совершенствовать подходы к их терапии.

Ранее были предложены полигексаметиленгуанидина (ПГМГ) гидрохлорид и ПГМГ фосфат в концентрации 0,2 и 0,5% в качестве антибактериального компонента в составе глазных капель [8]. Минимальная подавляющая рост микроба концентрация обоих препаратов составляет для *S.aureus* 0,6 мкг/мл, для *P.aeruginosa* — 9,7 мкг/мл, для *E.coli* — 0,3 мкг/мл [9]. ПГМГ гидрохлорид относится к соединениям на основе гуанидиновой группы. По литературным данным, ПГМГ гидрохлорид обладает выраженной дезинфицирующей активностью как в отношении бактерии, дрожжей, так и в отношении вегетативных клеток и спор грибов [9]. По оценке общетоксических, специфических отдалённых эффектов действия ПГМГ гидрохлорида. установлено, что он относится к III классу умеренно опасных веществ при введении в желудок и к IV классу при нанесении на кожу по ГОСТ 12.1.007-76. Вероятно, поэтому применение ПГМГ гидрохлорида в глазных каплях вызывало раздражение в предварительных опытах на кроликах. Одним из возможных путей снижения токсичности образцов ПГМГ является удаление остаточного высокотоксичного гексаметилендиамина (ГМДА) [10, 11]. Публикации, рассматривающие роль биоцидов в селекции резистентных штаммов к основным антимикробным препаратам, показывают, что роль четвертичных соединений в возникновении перекрестной резистентности не доказана [12].

Нами предложена модифицированная форма ПГМГ в виде соли сукцината, сохраняющая антибактериальные свойства и обладающая меньшей токсичностью. В соответствии с этим была разработана технология получения высокоочищенного ПГМГ сукцината для применения в качестве антибактериального средства в составе лекарственных средств в виде глазных капель.

В задачи исследования входила сравнительная характеристика ПГМГ сукцината и известного соединения ПГМГ гидрохлорида по спектру антибактериальной активности.

Материал и методы

Штаммы микроорганизмов. В работе использованы клинические штаммы микроорганизмов из коллекции ООО «Олфарм» и эталонные штаммы.

Препараты: ПГМГ сукцинат, порошок, серия 30.03.12; ПГМГ гидрохлорид (Полисефт) кристаллический; изготовлен в соответствии с ТУ 9392-001- 32963622-99, серия 13.12.11; Сульфациламид натрия кристаллический, серия 200212060, производитель: ООО «Славянская аптека».

Методы. Сравнение минимальной подавляющей рост микроорганизмов концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) ПГМГ сукцината, ПГМГ гидрохлорида и сульфацила натрия («Альбуцид») проводили в отношении тест-микроорганизмов и клинических изолятов, в том числе потенциальных возбудителей глазных инфекций.

Исследования осуществляли микрометодом серийных двукратных разведений в бульоне Мюллера-Хинтон (Oxoid) в соответствии с рекомендациями «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2 1890 - 04) [13] диапазон исследуемых концентраций составлял $(128-1,5) \times 10^{-5}$ мкг/мл. Минимальную бактерицидную концентрацию определяли высевом из лунок планшетов, в которых отсутствовал видимый рост микроорганизмов, на агаризованную питательную среду без препаратов. Анализ МБК проводили после 24–72 ч при соответствующих температурных режимах инкубации по наличию или отсутствию роста.

Сравнение бактерицидной эффективности осуществляли суспензионным методом в соответствии с руководством Р 4.2. 2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности» [14].

Изучение нейтрализующего действия сыворотки двух препаратов осуществляли с использованием тест-микроорганизмов *S.aureus* ATCC 29213 и ATCC 43300 (MRSA), *E.coli* ATCC 27952, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *C.albicans* 608M, *C.tropicalis* 30.1.9 и *C.kruzei* 600M (клинические изоляты), *B.subtilis* ATCC 6633, *A.niger* 37a (ГНЦА).

Суспензии микроорганизмов в титре 10^5 КОЕ/мл в количестве 0,5 мл переносили в 4,5 мл лошадиной сыворотки и добавляли 0,5 мл исследуемого препарата. Через 5 мин по 0,1 мл суспензии переносили в 5 мл жидкой питательной среды и на поверхность питательной агаризованной среды (Биотехновация). После инкубации в течение 48–72 часов при 37°C (для грибных культур — 25–30°C) результаты оценивали по наличию или отсутствию роста.

Изучение воздействия на биоплёнку *P.aeruginosa* осуществляли методом, основанным на определении плотности бактериальной культуры по количеству красителя, связавшегося с клетками тест-микроорганизма. По оптической плотности при спектрофотометрии элюента определяли количество красителя, связавшегося с клетками, и соответственно плотность биоплёнки *P.aeruginosa* в присутствии препаратов относительно контроля без препаратов [15, 16].

Действие изучаемых образцов осуществляли на биоплёнках клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa* 71. Данный микроорганизм был отобран в процессе отработки метода среди клинических изолятов *P.aeruginosa*. Формирование биоплёнок *P.aeruginosa* 71 осуществляли в 96 луночных полистироловых планшетах для иммунологических исследований. Тест-культуру *P.aeruginosa* 71 выращивали на питательной агаризованной среде (Биотехновация) в течение ночи. Суспензию *P.aeruginosa* 71 готовили по стандарту мутности 2.0 McFarland в жидкой питательной среде (Биотехновация), что соответствует 10^9 КОЕ/мл, вносили в лунки планшета в количестве 100 мкл и инкубировали при 37°C в течение 24 ч. Формирование биоплёнок проводили в три цикла. По окончании каждого цикла из лунок удаляли суспензию планктонной культуры, оставляли прикрепленные биоплёнки в лунках, приливали свежую питательную среду и вновь инкубировали.

При испытании воздействия препаратов на сформированные биоплёнки, после удаления планктонной суспензии вносили 100 мкл исследуемых растворов ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината с концентрацией 0,05 и 0,2% в количестве 100 мкл, в контрольные лунки добавляли 100 мкл воды. Экспозицию с препаратами осуществляли при комнатной температуре в течение 30 мин. По окончании экспозиции биоплёнки окрашивали 0,03% раствором метиленовой сини в течение 10 мин, несвязанный с клетками краситель смывали дистил-

Сравнительная антибактериальная активность антисептиков (мкг/мл), ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината*

Препарат	МПК (мкг/мл)			
	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Октенидин	1,0	1,0	2,0	3,9
Хлоргексидин*	0,2	0,5	15,6	15,6
Хлоргексидин диацетат	1,0—2,0	4,0	—	—
Алексидин*	0,5	2,0	31,3	15,6
ПГМГ гидрохлорид	1,0	2,0	1,0	4,0
ПГМГ сукцинат	0,5	2,0	1,0	8,0

Примечание. * — по данным Bailey et al 1984 [17].

лированной водой до полного обесцвечивания промывного раствора. Для оценки интенсивности окраски и соответственно плотности биоплёнки, краситель экстрагировали из клеток смесью ацетон — этанол в соотношении (1:3), окрашенный экстракт переносили в чистый планшет. Интенсивность окраски экстракта (оптическую плотность) определяли спектрофотометрически (на приборе Labsystems bioscreen) при длине волны 540 нм. Плотность биоплёнок, полученных в присутствии исследуемых веществ, оценивали по отношению к контролю (биоплёнки обработанной дистиллированной водой), принятой за 100%.

Результаты исследования

Проведённые сравнительные исследования показали, что препараты ПГМГ гидрохлорид и ПГМГ сукцинат схожи по антимикробному спектру, являются высокоэффективными в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Определено, что значения МПК и МБК для большинства клинических штаммов совпадают и составляют 0,125—8,0 мкг/мл. Значения МПК сульфацида натрия значительно выше, диапазон концентрации составляет 32—128 мкг/мл в зависимости от штамма.

Сравнительная оценка полученных данных антимикробной активности ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината с антисептиками аналогичного действия, представленная в табл. 1, показала, что эффективность исследуемых препаратов схожа с октенидином, применяемым в медицине. Для подавления роста *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* требуются более высокие концентрации хлоргексидина, чем аналогичные по воздействию концентрации ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината.

Одна из характеристик лекарственных форм — бактерицидная эффективность, свойство, связанное с фармакокинетическими параметрами. Для офтальмологических препаратов, в частности глазных капель, эффективность лекарственной формы определяется взаимодействием с компонентами слёзной жидкости и временем контакта препарата с инфицированной поверхностью глаза [18].

Так как МБК ПГМГ сукцината лежит в диапазоне 0,125—8,0 мкг/мл, а биодоступность глазных капель не более 5% [5], возможная терапевтическая концентрация ПГМГ сукцината для использования в составе глазных капель состав-

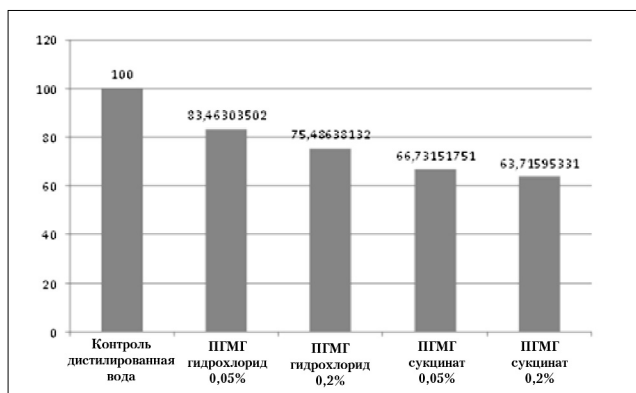
ляет не менее 160 мкг/мл (0,016%). Исследования показали, что ПГМГ гидрохлорид и ПГМГ сукцинат 0,05 и 0,2% схожи при сравнении одинаковых концентраций и значительно превышают бактерицидную эффективность. Экспериментальные данные доказывают быстрое действие солей полигексаметиленгуанидина. Нет различия по эффективности препаратов в отношении клинических изолятов *Candida tropicalis* 30.1.9, *Candida albicans* 608M, *Candida kruzei* 600M и в отношении контрольных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *S.aureus* ATCC 2921, *S.aureus* (MRSA) ATCC 43300, *E.coli* ATCC 2592. Возможно, в дальнейших исследованиях необходимо рассмотреть более широкий диапазон концентраций и, возможно, в сторону уменьшения.

Раствор ПГМГ сукцината обладает более выраженным спороцидным эффектом по отношению к *Aspergillus niger*, чем ПГМГ гидрохлорида. Губительное воздействие в отношении *Aspergillus niger* оказывает экспозиция в течение 5 и 1 мин (для растворов ПГМГ сукцината 0,05 и 0,2% соответственно), 15 и 5 мин (для растворов ПГМГ гидрохлорида 0,05 и 0,2% соответственно).

Связывание лекарственных препаратов с белками, входящими в состав слёзной жидкости, может изменить химическую структуру активного начала, и следовательно частично или полностью инактивировать его действие [19, 20].

Экспериментальные данные изучения активности ПГМГ сукцината и ПГМГ гидрохлорида в отношении микроорганизмов, использованных в исследовании, в присутствии сыворотки показали, что эффективность препаратов не снижается. Можно предположить, что изучаемые препараты при применении в составе глазных капель будут сохранять свою эффективность.

Влияние на биоплёнку *P.aeruginosa*. Одна из проблем, возникающих при применении различных антибактериальных агентов (биоцидов, антибиотиков), — это способность бактерий, состоящих из представителей одного вида или ассоциации микроорганизмов, образовывать биоплёнку, в которых они защищены от воздействия любых антимикробных препаратов и способны аккумулировать экзо- и эндотоксины, что характеризует их как высоковирулентные [21].



Динамика изменения плотности биопленки *Pseudomonas aeruginosa* после воздействия ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината выраженная в процентах от контроля (вода).

Интерес к препаратам, способным предотвращать развитие биоплёнок или нарушать их структуру, в настоящее время вызывает большой интерес во всем мире [22].

В задачу исследований входило изучение влияния ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината на микробную пленку *Pseudomonas aeruginosa*, микроорганизма, наиболее часто образующего биоплёнки как на биологических, так и на других поверхностях, наряду со *Staphylococcus aureus* и грибами *Candida spp.*

Результаты изучения влияния ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината на способность разрушать сформированные микробные плёнки представлены на рисунке.

Из приведенных данных видно, что все исследованные концентрации ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината приводят к деструкции сформированной микробной плёнки *Pseudomonas aeruginosa*. Препарат ПГМГ сукцинат значительно превосходит ПГМГ гидрохлорид по дезинтеграции биоплёнок. При этом ПГМГ гидрохлорид оказы-

вает дозозависимый эффект (ПГМГ гидрохлорид 0,05% снижает плотность на 16%, ПГМГ гидрохлорид 0,2% — на 24%). Действие ПГМГ сукцината в меньшей степени зависит от концентрации. Исследованные концентрации ПГМГ сукцината 0,2 и 0,05% разрушают плёнку *Pseudomonas aeruginosa* на 36 и 33% соответственно.

Из полученных данных можно сделать вывод, что биологическое действие значительно усиливается при воздействии ПГМГ в виде соли сукцината (по сравнению с гидрохлоридом).

Заключение

Проведённые исследования показали, что вновь синтезированное соединение ПГМГ сукцинат по спектру антимикробной активности схоже с ПГМГ гидрохлоридом и составляют 0,125—8,0 мкг/мл, значительно превосходит по антимикробной активности сульфациламид натрия. Это определяет возможность снижение предлагаемой концентрации ПГМГ сукцината для офтальмологии до 0,05%.

Сравнительная оценка ПГМГ гидрохлорида и ПГМГ сукцината с известными антисептиками, относящимися к четвертичным аммонийным соединениям, показала, что ПГМГ гидрохлорид и ПГМГ сукцинат в отношении *E.coli* и *S.aureus* (МПК 4 мкг/мл) превосходят хлоргексидин (МПК 15,6 мкг/мл) и алексидин (МПК 15,6 мкг/мл) и схожи с октенидином (МПК 3,9 мкг/мл).

ПГМГ сукцинат значительно превосходит ПГМГ гидрохлорид по дезинтегрирующему действию на сформированные биоплёнки *P.aeruginosa*. ПГМГ гидрохлорид оказывает дозозависимое воздействие (ПГМГ гидрохлорид 0,05% разрушает биоплёнки на 16%, ПГМГ гидрохлорид 0,2 на 24%). Действие ПГМГ сукцината в меньшей степени зависит от концентрации. Исследованные концентрации ПГМГ сукцината 0,2 и 0,05% разрушают биоплёнку на 36 и 33% соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майчук Ю. Ф. Терапия инфекционных заболеваний глаз. Офтальмологический журнал 1996; 4: 193—202.
2. Timothy L. et al. Besifloxacin: a novel anti-infective for the treatment of bacterial conjunctivitis. Clin Ophthalmol 2010; 4: 215—225.
3. Майчук Ю. Ф. Современные возможности лечения конъюнктивитов. Труды XVII Рос нац конгресса «Человек и лекарство». Москва 2011; 2: 215—225.
4. Белоусов Ю. Б. Антибиотикотерапия сегодня. Вопр врач практ 2010; 9: 54—57.
5. Bharathi M. J., Ramanishnan R., Vasu S. et al. In vitro efficacy of antibacterials against bacterial isolates from corneal ulcers. Indian J Ophthalmol 2002; 2: 109—114.
6. Rybak M. J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis 2006; 1: 35—39.
7. Tally F. P., Zeckel M., Wasilewski M. M. et al. Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections. Exp Opin Investigat Drugs 1999; 8: 1223—1238.
8. Абрикосова Ю. Е. Разработка и исследование офтальмологических лекарственных форм с антисептиками гуанидинового ряда. Диссертация кандидата фармацевтических наук: 15.00.01. М.: 2005; 186.
9. Кузнецова Л. С. «Полисепт». Полимерный биоцид пролонгированного действия. М.: МГУП 2001; 170.
10. Воинцева И. И., Гембицкий П. А. Полигуанидины — дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. М.: 2009; 304.
11. Тарасевич В. А., Макашун В. Н., Белясова Н. А., Антоновская Л. И., Добыш В. А. Синтез и биоцидные свойства производных полигексаметиленгуанидина. Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі 2010; 3: 78—83.
12. Peter Gilbert and Andrew J. McBain. Potential impact of increased use of biocides in consumer products on prevalence of antibiotic resistance. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 2: 189—208.
13. «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2 1890-04)., Клинический микробиологический журнал 2004; 6: 54.
14. Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности». Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации 2010; 617.
15. Hu J., Garo E. et al. Bacterial biofilm inhibitors from *Diospyros* sp. Nat Prod 2006; 69: 118—120.

16. *Rhani-Juy Abad F., Abdi-Ali A., Gharavi S.* Antibiofilm activities of certain biocides in *Pseudomonas aeruginosa*. Iran. J Microbiolol Decembar 2009; 1: 4: 23—27.
17. *Bailey D. M. et al.* Bispyridinamines: a new class of topical antimicrobial agents as inhibitors of dental plaque. J Med Chem 1984; 27: 1457—1464.
18. *Urtti A., Salminen L.* Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol 1993; 37: 435—457.
19. *Chrai S. S., Robinson J.R.* Binding of sulfisoxazole to protein fractions of tears. J Pharmaceut Science 1976; 6: 3: 437—439.
20. *Craig W. A., Ebert S. C.* Protein binding and its significance in antibacterial therapy. Source Department of Medicine, University of Wisconsin Madison. Infect Dis Clin North Am 1989; 3: 3: 407—414.
21. *Николаев Ю. А., Плакунов В. К.* Биопленка — «город микробов» или аналог многоклеточного организма. Микробиология 2007; 76: 2: 149—163.
22. *Bos R., van der Mei H. C., Busscher H. J.* Physico-chemistry of initial microbial adhesive interactions — its mechanisms and methods for study. FEMS Microbiol Rev 1999; 23: 179—230.

Новые подходы к лечению инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам IV Маастрихтского Консенсуса, Флоренция, 2010)

А. Г. ЕВДОКИМОВА, Л. В. ЖУКОЛЕНКО, В. В. ЕВДОКИМОВ

Кафедра терапии №1 МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

New Approaches to Therapy of *Helicobacter pylori* Infection (by the Materials of the Maastricht Consensus-IV, Florence, 2010)

A. G. EVDOKIMOVA, L. V. ZHUKOLENKO, V. V. EVDOKIMOV

A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatologic University, Moscow

Приводятся Европейские рекомендации по эрадикации *Helicobacter pylori*. Рост резистентности к кларитромицину диктует необходимость рационального использования в качестве терапии первой линии квадротерапию и последовательную терапию, с включением в схемы лечения препаратов, активных с отношении возбудителя с низким уровнем резистентности. Рекомендуются новые схемы лечения у больных с аллергией на препараты пенициллинового ряда.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

European recommendations for eradication of *Helicobacter pylori* are presented. The increase of the resistance to clarithromycin requires the necessity of rational use of quadritherapy as the first line treatment and sequential therapy including drugs active against the pathogen with low resistance. New treatment regiments for patients with allergy to penicillin are recommended.

Key words: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication.

Со времени открытия *Helicobacter pylori* прошло более 30 лет [1—3]. Благодаря данному открытию были принципиально пересмотрены подходы к диагностике, терапии и профилактике ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. *H.pylori* является спиралевидной, грамотрицательной, оксидазо- и каталазоположительной микроаэрофильной бактерией, имеет на одном из полюсов от 2 до 6 мономерных жгутиков. К факторам вирулентности, выделяемым *H.pylori*, относят уреазу, муциназу, протеазу, липазу, медиаторы воспаления и эндотоксины. *H.pylori* обладает способностью формировать на своей поверхности биоплёнку. Предполагают, что это увеличивает её выживаемость в кислой и агрессивной среде желудка, а также способствует её невосприимчивости к антибактериальным препаратам и защите от иммунного ответа хозяина [4, 5]. В неблагоприятных условиях, *H.pylori* может превращаться в кокковую форму, что способствует её выживанию и является важным фактором в эпидемиологии и распространении бактерии [4, 6].

По современным представлениям, *H.pylori* является важным звеном в развитии хронического

гастрита типа В, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка [7—10].

С целью исследования патогенеза *H.pylori*-ассоциированных заболеваний, в 1987 году была создана Европейская группа по изучению инфекции *H.pylori* — European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSg), которая обобщала накопленные знания и выработала рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, обусловленных *H.pylori* [8—10]. Первые рекомендации были разработаны в городе Маастрихт в 1996 г. и получили название — «Первый Маастрихтский консенсус». По мере получения новых данных о *H.pylori*, каждые пять лет проводится пересмотр документа. По традиции все согласительные совещания стали носить название Маастрихтских консенсусов. Под эгидой EHSg были проведены конференции и выработаны рекомендации Маастрихт-II (2000 г.) и Маастрихт-III (2005 г.). Последний пересмотр прошел в 2010 г. в городе Флоренция (Маастрихт-IV). Полный текст рекомендаций был опубликован в феврале 2012 г. в журнале Gut на английском языке [7]. С переводом рекомендаций на русский язык можно ознакомиться в спецвыпуске «Вестника практического врача» [11].

Консенсус 2010 г. расширил показания к проведению эрадикационной терапии. Имеются до-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. За.
Редакция журнала

казательства связи хеликобактерной инфекции с развитием железодефицитной анемии неуточненной этиологии (в 40%), идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (в 50%) и дефицита витамина В12. Выявлена взаимосвязь *H.pylori* и ряда неврологических заболеваний: инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона. Однако полученных данных недостаточно для установления четкой причинно-следственной связи [7–11].

Основное направление исследований последних лет — разработка и сравнение эффективности различных комбинаций и режимов дозирования антибактериальных средств в схемах эрадикации, что связано с проблемой, давно обозначившейся при терапии других инфекций — снижении чувствительности *H.pylori* к антимикробным препаратам.

Определение чувствительности культуры *H.pylori* к антибиотикам, после безуспешного лечения является известной рекомендацией ещё со времен Консенсуса 2005 года (Маастрихт-II) [12].

Маастрихт-III (2005 г.) рекомендовал использование в качестве антихеликобактерной терапии первой линии (тройное) сочетание:

ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе (омепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг, рабепразол — 20 мг, или эзомепразол — 20 мг)

+

кларитромицин (КЛР) 500 мг

+

амоксациллин (АМК) 1000 мг или метронидазол (МТР) 400 или 500 мг.

Все препараты назначались 2 раза в день, принимались за 20–30 мин до еды (МТР во время еды), длительностью не менее 10–14 дней.

В качестве терапии второй линии (квадротерапии):

висмута трикалия дицитрат (ВСМ) 120 мг 4 раза в день

+

тетрациклин (ТТР) 500 мг 4 раза в день

+

метронидазол (МТР) 500 мг 3 раза в день

+

ИПП в стандартной дозе.

В ряде случаев допускалось использование квадротерапии в качестве терапии первой линии. При неэффективности рекомендовался подбор антибактериальной терапии с учётом чувствительности *H.pylori*.

Необходимо принимать во внимание, что влияние уровня резистентности (частоты выделения устойчивых штаммов в популяции) *H.pylori* на эффективность антибактериальных препаратов разных групп, включённых в схемы эрадикации, проявляется в разной степени. Снижение частоты эрадикации в случае резистентности *H.pylori* к

КЛР составляет 35–70%, МТР — 0–30%, левофлоксацину (ЛФК) — 40–60%, АМК менее 1%, ТТР — менее 1%, в отношении препаратов висмута — описаны единичные случаи выделения резистентных штаммов [13].

В конце 1980-х годов появились работы, описывающие рост резистентности *H.pylori* к МТР, однако это не оказывало существенного влияния на исход лечения, частота эрадикации снижалась не более чем на 25%. Использование высоких доз МТР и продление сроков терапии позволило сохранить приемлемый уровень эффективности лечения [14, 15]. Механизм антибактериального действия МТР до конца не изучен. Показано его повреждающее действие на бактериальную ДНК, развитие устойчивости реализуется в основном через мутацию гена *rdxA*.

Ситуация изменилась в 1990-е годы, когда четко обозначилась проблема развития устойчивости к КЛР — одному из основных препаратов схем эрадикации. Важной особенностью нового IV Маастрихтского консенсуса является выбор тактики лечения с учётом уровня резистентности *H.pylori* к антибактериальным препаратам. Пограничным значением высокой резистентности к КЛР является 15–20%.

Еще в 2004 г. F. Megraud опубликовал результаты метаанализа, где показал, что при стандартной тройной терапии эрадикация достигается 87,8% случаев, если штаммы *H.pylori* чувствительны к КЛР. В противном случае эрадикация достигается только в 18,3% [16].

Таким образом, важное значение при выборе оптимальной схемы антихеликобактерной терапии приобретают данные, полученные в эпидемиологических исследованиях по изучению резистентности *H.pylori*. Так, в III Европейском многоцентровом исследовании антибиотикорезистентности *H.pylori* (2008–2009 г.), включавшем 2204 штамма из 32 европейских центров 18 стран ЕС, проводилось определение чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам: КЛР, АМК, левофлоксацину, МТР, ТТР и рифабутину [17, 18]. Достоверно подтверждено наличие региональных различий резистентности *H.pylori* (низкий уровень устойчивости в северных странах по сравнению с восточными и южными).

Резистентность *H.pylori* к КЛР в России варьирует в различных регионах. По данным исследования 2002 года, в Москве она составляла 13,8%, в Санкт-Петербурге — 13,3%, в Абакане — 0%, а к МТР — 55,5, 40 и 79,4% соответственно [19]. По данным исследований последних лет, резистентность *H.pylori* к КЛР в России нарастает и составляет — 25–35%, что согласуется с данными, полученными в III Европейском многоцентровом исследовании.

Представляет интерес обсуждение в рамках IV Маастрихтского консенсуса, причин роста популяционной устойчивости *H.pylori* к КЛР. Установлена достоверная связь между увеличением частоты макролидорезистентных штаммов и широким потреблением макролидов с длительным периодом полувыведения (азитромицин), в частности при респираторных инфекциях. Таким образом, рост устойчивости *H.pylori* к КЛР происходит параллельно с ростом устойчивости к азитромицину [19].

Резистентность *H.pylori* к АМК встречается крайне редко, не превышает в популяции 1% [20]. Высокая активность АМК против *H.pylori* реализуется за счёт связывания с пенициллинсвязывающими белками и нарушением синтеза микробной стенки.

В IV Маастрихтском консенсусе предложены различные подходы к назначению терапии, в зависимости от устойчивости микроорганизма к КЛР. В основу этих рекомендаций легли данные более 100 метаанализов эффективности различных схем антихеликобактерной терапии, проведённых с 1992 по 2010 гг. [12, 17, 18, 20, 21].

При резистентности к КЛР эффективность стандартной трехкомпонентной схемы эрадикации (включающей КЛР) значительно снижается и составляет не более 10–30%. В случае отсутствия эффекта на первичную терапию, при выборе второй линии терапии в процессе проведения эндоскопии необходимо стандартное определение чувствительности к антибиотикам, что связано с высокой вероятностью резистентности к антибактериальным препаратам. При отсутствии ответа на терапию второй линии исследование чувствительности к антибиотикам проводится во всех случаях. Культуральный метод идентификации чувствительности *H.pylori* к КЛР рекомендуется в регионах, где частота резистентности штаммов *H.pylori* превышает 15–20%. При этом было отмечено, что при невозможности культурального исследования чувствительности, для определения резистентности к КЛР, а также антибиотикам фторхинолонового ряда целесообразно применять молекулярные методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

Таким образом, IV Маастрихтский консенсус несколько расширил показания для определения чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам:

- перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой резистентностью к КЛР (выше 15–20%);
- перед назначением терапии второй линии при проведении эндоскопического исследования — во всех регионах;
- в случае неэффективности терапии второй линии.

В соответствии с новыми рекомендациями, выбор схемы антихеликобактерной терапии диктуется уровнем резистентности *H.pylori* к антибактериальным препаратам в данном регионе [7, 8, 10, 12, 22, 23].

I. Если резистентность к КЛР не превышает 15–20%, то в качестве терапии первой линии может быть использована стандартная тройная терапия:

- ИПП + КЛР + АМК или ИПП + КЛР + МТР или
- стандартная квадротерапия с препаратом висмута: ИПП+МТР+ТТР+ВСМ

В настоящее время схемы с АМК и МТР считаются эквивалентными. Дозировки препаратов остаются прежними.

Нововведением IV Маастрихтского соглашения является введение регламентированных схем лечения для пациентов с аллергией на препараты пенициллинового ряда. В таких случаях схема с АМК исключается, возможна тройная терапия с левофлоксацином (ЛФК): ИПП + КЛР+ ЛФК.

В качестве терапии второй линии используется стандартная квадротерапия с препаратом висмута (ИПП+МТР+ТТР+ВСМ). При неэффективности проводится индивидуальный подбор препарата на основе чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам — терапия третьей линии (табл. 1).

II. В регионах с высокой резистентностью к КЛР в качестве терапии первой линии рекомендуется только терапия с препаратом висмута — квадротерапия (ИПП+МТР+ТТР+ВСМ). В

Таблица 1. Схемы эрадикации для регионов с низким уровнем распространённости штаммов *H.pylori*, резистентных к кларитромицину

Терапия	Схемы лечения
Первая линия	• ИПП + КЛР + АМК или МТР
Вторая линия	• Квадротерапия на основе препаратов висмута
Третья линия	• Квадротерапия на основе препаратов висмута
При аллергии на бета-лактамы антибиотики	• Индивидуальный подбор препарата на основе чувствительности <i>H.pylori</i> к антибиотикам • ИПП + КЛР + МТР • «Терапия спасения»: ИПП + КЛР+ ЛФК

Примечание. Квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП+МТР+ТТР+ВСМ. КЛР — кларитромицин; АМК — амоксициллин; ВСМ — висмута трикалия дицитрат; ТТР — тетрациклин; МТР — метронидазол; ЛФК — левофлоксацин.

Таблица 2. Схемы эрадикации для регионов с высоким уровнем распространённости штаммов *H.pylori*, резистентных к кларитромицину

Терапия	Схемы лечения
Первая линия	• Квадротерапия на основе препаратов висмута • Последовательная терапия • Квадротерапия без препаратов висмута
Вторая линия	ИПП + левофлоксацин + АМК
Третья линия	Индивидуальный подбор препарата на основе чувствительности <i>H.pylori</i> к антибиотикам
При аллергии на бета-лактамы антибиотики	Квадротерапия на основе препаратов висмута

Примечание. Квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП+МТР+ТТР+ВСМ. Квадротерапия без препаратов висмута: ИПП+КЛР+АМК+МТР. Последовательная терапия: ИПП+АМК (5 дней), ИПП+КЛР+МТР (5 дней).

странах, где данный препарат недоступен (Франция), в качестве альтернативной терапии следует рассматривать последовательную эрадикационную терапию:

- ИПП+АМК (5 дней), затем ИПП+КЛР+МТР (5 дней)
- или
- квадротерапию, не содержащую препаратов висмута: ИПП+КЛР+АМК+МТР.

Последовательная (sequential) антихеликобактерная терапия в предыдущих консенсусах не обсуждалась, однако серия успешных исследований последних лет, позволила включить её в последние рекомендации. Последовательное назначение антибактериальных препаратов позволяет преодолеть устойчивость *H.pylori* к КЛР и снизить побочные эффекты от применения антибактериальных препаратов.

В качестве терапии второй линии рекомендуется тройная терапия с левофлоксацином: ИПП + ЛФК + АМК.

При отсутствии эффекта для продолжения лечения необходимо определение чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам (табл. 2).

В материалах консенсуса подчеркивается быстрый рост левофлоксацинорезистентных штаммов *H.pylori*.

Консенсус 2010 года показал, что пролонгация тройной терапии с 7 до 10–14 дней повышает уровень эрадикации в среднем на 5%, а не на 12%, как считалось ранее.

Для оценки эффективности антихеликобактерной терапии используются стандартные неинвазивные тесты (дыхательный тест с мочевиной и анализ кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител), серологические методы не рекомендуются. Результат эрадикации определяется как минимум через 4 недели после окончания лечения [24].

В последние годы изучается эффективность применения высоких дозировок ИПП в стандартных схемах эрадикации.

КЛР и АМК оказывают антибактериальный эффект при пониженной секреции желудочного сока. На эффективность тетрациклина уровень pH

практически не влияет, как и эффективность МТР не зависит от значения pH. Таким образом, увеличение дозировки ИПП, целесообразно проводить в схемах, включающих КЛР и АМК. По данным ряда исследований, применение удвоенной дозы ИПП при проведении тройной терапии (омепразол 40 мг 2 раза) в течение 7 дней позволяет достичь частоты эрадикации *H.pylori*, сравнимую с 14-дневным курсом лечения. Разумеется, что 7-дневный вариант с высокой дозой ИПП является фармакоэкономически оптимальным [25, 26].

В комментариях экспертов IV Маастрихтского консенсуса указывается, что использование высоких доз новых генераций ИПП (эзомепразола или рабепразола по 40 мг 2 раза в день) повышает частоту эрадикации на 8–10% в сравнении со стандартной дозировкой [7, 11, 21].

Отмечено, что включение некоторых видов пробиотиков и пребиотиков в стандартную тройную терапию значительно снижает частоту побочных эффектов от применения антибактериальных препаратов, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения [7].

Заключение

В свете современных рекомендаций отправной точкой выбора схемы эрадикации используется уровень популяционной резистентности *H.pylori* к КЛР. Не рекомендуется использование трехкомпонентной схемы — терапии первой линии, при повышении уровня резистентности в популяции выше 15–20%. В некоторых странах Европы и в России она составляет 25–32%.

Рост резистентности к КЛР диктует необходимость рационального использования в качестве терапии первой линии квадротерапии и последовательной терапии, с включением в схемы лечения препаратов с низким уровнем резистентности *H.pylori* (препараты висмута, ТТР, АМК).

Рекомендуются новые схемы лечения с применением левофлоксацина у больных с аллергией к препаратам пенициллинового ряда и для регионов, где препараты висмута недоступны. Для усиления антибактериального эффекта КЛР рекомендуется использовать вы-

сокие дозы ИПП в протоколах тройной терапии первой линии. Кроме того, возможно включение пробиотиков и пребиотиков в

стандартную тройную терапию с целью снижения частоты побочных эффектов антибактериальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blaser M. J. «An Endangered species in the stomach». *Scient Amer* 2005; 292 (2): 38—45.
2. Mozorov I. A. *Helicobacter pylori* was discovered in Russia in 1974. In: Barry Marshall. «Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists. Who Discovered Helicobacters?» Victoria, Australia: Blackwell Science Asia, 105—118.
3. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 8390: 1311—1315.
4. Stark R. M., Gerwig G. J., Pitman R. S. et al. Biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Lett Appl Microbiol* 1999; 28: 121—126.
5. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Inter J Gastroenterol Hepathol* 2004; 53: 1374—1384.
6. Chan W. Y., Hui P. K., Leung K. M. et al. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Amer J Clin Pathol* 1994; 102: 4: 503—507.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — Maastricht IV / Florence Consensus Report *Gut*. 2012; 61: 646—664.
8. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Кочетов С. А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Мaaстрихт IV, Флоренция, 2010). *Вест практ врач. Спецвыпуск* 2012; 1: 23—30.
9. Мубаракишина О. А., Щербова З. Р. Современные подходы к лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Мед вест* 2012; 27: 604: 14.
10. Пиманов С. И., Лея М., Макаренко Е. В. Рекомендации консенсуса Мaaстрихт-4 по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции: обсуждение на Европейской гастроэнтерологической неделе. *Consil med* 2012; 8: 14: 11—21.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morian C., European *Helicobacter pylori* Study group (Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori*, EHSG). Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* — отчет о согласительной конференции Мaaстрихт IV. Флоренция. *Вест практ врач. Спецвыпуск*. 2012; 1: 6—22.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772—781.
13. Megraud F. Antimicrobial resistance and approaches to treatment. In: Sutton P., Mitchell H. M., editors. *Helicobacter pylori* in the 21st Century. Wallingford, UK: CABI; 2010.
14. Goodwin C. S., Marshall B. J., Blincow E. D. et al. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and *in vitro* studies. *J Clin Pathol* 1988; 41: 2: 207—210.
15. Meyer J. M., Silliman N. P., Wang W. et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993—1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1: 13—24.
16. Megraud F. *Pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374—1384.
17. Glupczinski Y. European multicenter study on *H. pylori* susceptibility. *Helicobacter pylori* from basic research to clinical issues. Villars-sur-Ollon, Switzerland; 2011.
18. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2012; doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254.
19. Саблин О. А., Ильчишина Т. А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. *Cons Med. Гастроэнтерология. Приложение* 2009; 2: 9—13.
20. Graham D. Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 8: 1143—1153.
21. Рафальский В. В. Рекомендации Мaaстрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности. *Вест практ врач. Спецвыпуск*. 2012; 1: 24—36.
22. Ткаченко Е. И., Барышникова Н. В., Денисова Е. В. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. *Экспер клин гастроэнтерол* 2009; 5: 73—76.
23. Корниенко Е. А., Суворов А. Н., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Барышникова Н. В. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. *Справ поликлин врач* 2010; 12: 54—56.
24. Маев И. В., Голубев Н. Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита. *Рус мед журн*. 2010; 28: 1702—1706.
25. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta analysis: high dose proton pump inhibitors use. Standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Al Pharmacol Ther* 2008; 28: 868—877.
26. Makarenka A. V., Pimanov S. I. Eradication rate after randomized treatment in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10: 535.

Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулёзом органов дыхания с лекарственными поражениями печени

Д. С. СУХАНОВ¹, М. В. ПАВЛОВА², П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{2,3}, Т. И. ВИНОГРАДОВА²

¹ ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

² ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет Минобрнауки России, Санкт-Петербург

Comparative Efficacy of Clinical Use of Reamberin, Remaxol and Ademethionine in Patients with Tuberculosis of the Respiratory Organs and Liver Drug-Injury

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

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

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg

St. Petersburg State University, St. Petersburg

Проведена оценка эффективности реамберина, ремаксола, S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и 5% раствора глюкозы у больных туберкулёзом органов дыхания с проявлениями лекарственной гепатотоксичности, подтверждённой повышением активности индикаторных ферментов печени и уровня оксида азота. Установлено выраженное положительное влияние ремаксола на проявления цитолитического синдрома, что выявлялось в снижении активности АлАТ и АсАТ. При этом адеметионин превосходил ремаксол по влиянию на холестатические проявления, уступая ему по влиянию на цитолитические проявления. Реамберин уступал ремаксолу по влиянию на активность АлАТ и АсАТ, превосходя адеметионин, при этом его влияние на уровень маркёров холестаза из всех изучаемых препаратов превосходило только влияние 5% раствора глюкозы. По сравнению с реамберин, адеметионин и 5% раствором глюкозы ремаксол способствует повышению интегральных показателей антиоксидантной защиты организма (общая антиоксидантная способность и общий антиоксидантный статус), что частично объясняет выраженный гепатозащитный эффект данного препарата.

Ключевые слова: лекарственная гепатотоксичность, противотуберкулёзные препараты, ремаксол, S-аденозил-L-метионин, реамберин.

The efficacy of reamberin, remaxol, S-adenosyl-L-methionine (ademethionine) and 5% glucose solution was estimated in the treatment of patients with tuberculosis of the respiratory organs and drug hepatotoxicity signs confirmed by higher activity of liver indicative enzymes and nitrogen oxide levels. Remaxol showed a pronounced positive effect on the cytolytic syndrome signs, evident from lower activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase. At the same time ademethionine was superior to remaxol in the effect on the cholestatic signs and inferior in the effect on the cytolytic signs. By the effect on the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, reamberin was inferior to remaxol and superior to ademethionine, its effect on the cholestasis markers level vs. the other drugs being superior only to that of 5% glucose solution. As compared to reamberin, ademethionine and 5% glucose solution, remaxol promoted higher integral indices of the host antioxidant protection (total antioxidant capacity and total antioxidant status), that partially explained the drug pronounced hepatoprotective effect.

Key words: drug hepatotoxicity, antituberculosis drugs, remaxol, S-adenosyl-L-methionine, reamberin.

Введение

Патология печени у больных туберкулёзом отличается разнообразием этиологических и патогенетических факторов, среди которых выделяют специфические и неспецифические изменения. Первое место в ряду неспецифических изменений занимают лекарственные поражения печени [1, 2]. Известно, что практически все используемые

во фтизиатрии этиотропные препараты обладают гепатотоксическим действием различной степени выраженности, а по риску возникновения поражения печени противотуберкулёзные препараты занимают лидирующие позиции среди всех антибактериальных средств, что делает необходимым применение гепатопротекторных препаратов у больных туберкулёзом [3].

По мнению В. А. Хазанова (2009), в основе большинства внутриклеточных патологических процессов лежит митохондриальная дисфункция, оптимальным способом коррекции которой

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. СЗГМУ им. И. И. Мечникова

является активация сукцинатоксидазного окисления, обладающего мощной энергопродукцией. Введение экзогенного сукцината способствует нормализации аэробного окисления в митохондриях, устраняет разобщение окислительного фосфорилирования и угнетение микросомальных процессов [4].

В клинической практике положительно зарекомендовали себя препараты антигипоксического действия на основе янтарной кислоты. Одним из сукцинатсодержащих препаратов является раствор Na,N-метилглюкамина сукцината (реамберин), позиционируемый как дезинтоксикационное средство антигипоксического действия при ряде патологических состояний [5].

Созданный на его основе новый сукцинатсодержащий гепатопротекторный препарат ремаксол доказал свою эффективность в ряде доклинических и клинических исследований [6]. Входящий в его состав метионин, способный в присутствии янтарной кислоты к превращению в организме в S-аденозил-L-метионин (адеметионин), участвует в биологических реакциях транسمетилирования, обеспечивающих текучесть и поляризацию мембран за счёт увеличения содержания фосфолипидов, и транссульфатирования, восстанавливающих пул эндогенного глутатиона [7, 8].

Цель работы — сравнительное изучение клинической эффективности реамберина, ремаксала и экзогенного адеметионина при поражении печени противотуберкулёзными препаратами.

Материал и методы

На базе отделения терапии туберкулёза лёгких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии и противотуберкулёзного диспансера г. Пушкина обследовано 180 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания. Среди больных преобладали мужчины — 62,2%, средний возраст — $36,5 \pm 4,8$ года. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, впервые выявленный инфильтративный или диссеминированный туберкулёзный процесс, наличие лекарственного поражения печени с уровнем активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) более 1,5 максимальных норм. Критерии исключения: наличие положительных серологических маркёров хронических вирусных гепатитов, генерализованный туберкулёз, хронический алкоголизм и наркомания. Доминирующей клинической формой был инфильтративный туберкулёз, который регистрировали у 73,8% больных, при этом распад определялся в 61,6% случаев, а бактериовыделение — у 52,7% больных.

Методом рандомизации больные, участвующие в исследовании, были разделены на 4 группы ($n=45$ в каждой группе): основная группа 1 (ОГ1) — пациенты, получавшие реамберин по 400,0 мл, основная группа 2 (ОГ2) — пациенты, получавшие ремаксол по 400,0 мл, основная группа 3 (ОГ3) — пациенты, получавшие адеметионин по 400,0 мг и группа сравнения (ГС) — пациенты, получавшие 5% раствор глюкозы в объёме 400,0 мл. Изучаемые препараты назначали внутривенно капельно 1 раз в сутки курсом 10 дней. Больные исследуемых групп существенно не отличались по возрастному-половому составу и характеристике туберкулёзного процесса.

Наблюдаемым больным назначалась противотуберкулёзная терапия в соответствии с действующими стандартными

режимами, при этом в 83,9% случаев использовался режим 1/3 с применением четырёх этиотропных препаратов основного ряда, в остальных случаях использовались режимы 2б и 4 с применением препаратов основного и резервного ряда. По этиотропному лечению больные исследуемых групп значимо не различались.

Для подтверждения лекарственного поражения печени определялся уровень ближайшего стабильного метаболита эндогенного оксида азота — нитрита сыворотки крови по реакции Грисса (тест-системы производства R&D Systems). Эффективность гепатопротекторной терапии оценивали по динамике клинических проявлений лекарственной гепатотоксичности, активности индикаторных цитолитических печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы — АлАТ, аспартатаминотрансферазы — АсАТ) и биохимических маркёров холестаза (общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза — ГГТП). У больных исследуемых групп проводилась оценка показателей антиоксидантной защиты сыворотки крови: общей антиоксидантной способности (ОАС, тест-системы производства Sauman Chemichal) в миллимолярных эквивалентах тролюкса и общего антиоксидантного статуса (ОАСт, тест-системы производства Immundiagnostik) фотометрическим методом. Для оценки уровня внутрилабораторной нормы показателей антиоксидантной защиты и нитрита сыворотки крови взяты ретроспективные данные 20 здоровых лиц.

При оценке полученных результатов использовали непараметрический *T*-критерий Вилкоксона для зависимых выборок и *U*-критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Для оценки корреляционных связей использовали коэффициент (*r*) ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке сроков возникновения лекарственной гепатотоксичности установлено, что 45,6% всех её случаев регистрируется в течение первого, а 29,4% — до конца второго месяца терапии, что совпадает с данными А. А. Возненко [9].

Уровень эндогенного нитрита сыворотки крови у пациентов исследуемых групп составил $72,57 \pm 8,4$ мкмоль/л, что в 4,5 раза превышало аналогичный показатель здоровых лиц, свидетельствуя в пользу лекарственного поражения печени [10,11]. Статистически значимых различий уровня нитрита сыворотки между пациентами исследуемых групп обнаружено не было (табл. 1).

До начала терапии клинические проявления лекарственной гепатотоксичности определялись у 20,0, 24,4, 26,8 и 20,0% пациентов ОГ1, ОГ2, ОГ3 и ГС соответственно. Доминирующим синдромом был диспепсический (тошнота, рвота, боли и тяжесть в правом подреберье, чувство горечи во рту) — у 15,7, 24,4 и 22,2% пациентов ОГ1, ОГ2, ОГ3 и 15,7% пациентов ГС соответственно. В 15,7, 22,2 и 17,8% случаев у пациентов ОГ1, ОГ2, ОГ3 соответственно он протекал изолированно, у остальных обследованных — сочетался с астеновегетативным синдромом (резкая слабость, утомляемость), только у 2 (4,4%) пациентов ОГ1 и ОГ3 выявлялся изолированный астеновегетативный синдром. У пациентов ГС изолированное течение диспепсического синдрома наблюдалось в 13,3 %

Таблица 1. Исходный уровень нитрита сыворотки крови у больных исследуемых групп

Показатель	ОГ1 (реамберин) n=45	ОГ2 (ремаксол) n=45	ОГ3 (адеметионин) n=45	ГС (5% глюкоза) n=45	Контроль (здоровые лица) n=20
Концентрация нитрита сыворотки крови, мкмоль/л	69,24±7,9*	75,63±8,1*	70,98±6,9*	68,74±7,6*	16,2±1,8

Примечание. * — различия статистически значимы по сравнению с группой здоровых лиц, $p<0,01$.

Таблица 2. Динамика маркёров цитолитического синдрома у обследованных пациентов

Показатель	ОГ1 (реамберин) n=45	ОГ2 (ремаксол) n=45	ОГ3 (адеметионин) n=45	ГС (5% глюкоза) n=45	p
АлАТ, МЕ/л:					
до начала терапии	196,9±20,1	198,1±21,3	207,3±21,9	176,2±19,8	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	78,3±9,1*/-128,7	65,6±7,1**/-153,6	92,4±9,9*/-111,9	123,5±12,8*/-61,3	$p_{2-3}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,01$ $p_{3-4}<0,05$
АсАТ, МЕ/л:					
до начала терапии	153,3±16,1	139,4±14,8	144,3±16,2	126,5±13,0	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	47,5±5,4*/-92,4	50,4±5,5*/-89,3	62,6±7,3*/-71,6	88,3±9,2/-44,6	$p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Коэффициент де Ритиса, АсАТ/АлАТ:					
до начала терапии	0,81±0,08	0,75±0,08	0,72±0,08	0,77±0,08	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	0,67±0,07*/-0,14	0,85±0,09*/+0,10	0,74±0,08/+0,02	0,79±0,09/+0,02	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$

Примечание. Здесь и табл. 3, 4: * — различия статистически значимы по сравнению с показателем до начала терапии, $p<0,05$ (Т-критерий Вилкоксона); ** — различия статистически значимы по сравнению с показателем до начала терапии, $p<0,01$ (Т-критерий Вилкоксона).

случаев, изолированный астеновегетативный синдром регистрировался в 4,4% случаев. Умеренная гепатомегалия отмечалась только у пациентов ОГ2 (4,4%) и ОГ3 (2,2%), во всех случаях она сочеталась с диспепсическим синдромом.

Исчезновение клинических проявлений лекарственного поражения печени у больных в ОГ1, ОГ2 и ОГ3 отмечались в среднем: диспепсического синдрома — на 2—3-й день, астеновегетативного — на 4—5-й день, гепатомегалии — на 7—8-й день. Сравнивая влияние растворов реамберина, ремаксолола, адеметионина и 5% глюкозы на клиническую картину лекарственной гепатотоксичности, отмечено уменьшение на 2—3 дня длительности клинических проявлений диспепсического, астеновегетативного синдромов у больных, получавших сукцинатсодержащие растворы и адеметионин.

При оценке цитолитического синдрома до начала лечения активность АлАТ у больных была повышена в 5,2 (ОГ1 и 2), 5,4 (ОГ3) и 4,6 раз (ГС) по сравнению с максимальным уровнем фермента здоровых лиц (табл. 2).

По окончании терапии активность фермента снизилась в 2,5 и 2,2 раза у 73,3 и 68,9% больных ОГ1 и ОГ3 соответственно, в то время как в ОГ2 показатель снизился в 3 раза у 88,9% пациентов. В группе сравнения снижение активности АлАТ в

1,4 раза наблюдалось в 51,1% случаев. При этом конечная активность фермента у больных ОГ2 была в 1,4 и 1,9 раза ниже таковой в ОГ3 и ГС соответственно. Индивидуальная динамика снижения показателя у больных на фоне терапии ремаксолом превосходила таковую в 1,2 раза у больных ОГ1 (реамберин), в 1,4 раза у больных ОГ3 (адеметионин) ($p<0,05$) и в 2,5 раза у больных ГС ($p<0,01$). Нормализация активности фермента регистрировалась у больных ОГ1, ОГ2, ОГ3 и ГС в 26,6, 31,1, 17,7 и 13,3% случаев соответственно (см. табл. 2).

Изначально повышенная активность АсАТ регистрировалась у 88,8, 93,3, 82,2% больных ОГ1, ОГ2, ОГ3 и у 84,4% больных группы сравнения (уровень фермента превышал аналогичный уровень здоровых лиц в 4,3, 3,9, 4 и 3,5 раза соответственно). На фоне терапии реамберин и ремаксолом активность фермента снизилась в 3,2 и 2,8 раза (у 86,6 и 88,8% пациентов соответственно) (см. табл. 2). В группе больных, получавших адеметионин, активность АсАТ снизилась в 2,3 раза у 77,8% пациентов, а у больных группы сравнения снижение в 1,4 раза активности фермента регистрировалось в 64,4% случаев. Индивидуальная динамика снижения показателя у больных основных групп в 2,1, 2 и 1,6 раза превышала таковую больных, получавших 5% раствор глюкозы ($p<0,05$). Нормализация активности АсАТ по

Таблица 3. Динамика маркёров холестаза у обследованных пациентов

Показатель	ОГ1 (реамберин), n=45	ОГ2 (ремаксол), n=45	ОГ3 (адеметионин), n=45	ГС (5% глюкоза), n=45	p
Общий билирубин, мкмоль/л:					
до начала терапии	15,3±1,7	16,7±1,7	17,5±1,7	17,9±1,9	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	16,4±1,7/-1,2	14,5±1,5/-2,6	11,1±1,0*/-7,3	17,1±1,8/-1,1	$p_{1-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Прямой билирубин, мкмоль/л:					
до начала терапии	5,62±0,6	5,91±0,6	6,18±0,6	5,93±0,6	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	4,90±0,50/-0,89	4,95±0,5*/-1,17	3,22±0,4*/-3,14	5,55±0,6/-0,51	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,01$
Щелочная фосфатаза, Ед/л:					
до начала терапии	93,6±9,9	86,7±8,9	94,3±9,9	90,3±9,0	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	90,7±9,3/-9,4	72,2±7,6/-12,8	80,1±8,7/-17,5	95,7±9,7/+6,9	$p_{1-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,01$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,01$
ГГТП, Ед/л:					
до начала терапии	106,7±10,1	102,4±9,9	109,3±9,9	101,2±10,2	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	90,1±8,8/-18,9	81,9±8,7*/-26,5	59,4±6,2**/-53,8	97,7±10,0/-5,8	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,01$

окончании терапии отмечена в 62,3, 55,6, 55,6 и 35,6% случаев у больных ОГ1, ОГ2, ОГ3 и ГС соответственно.

Исходные значения коэффициента де Ритиса у обследованных пациентов были снижены на 11,0—20,9% по сравнению с нижней границей уровня здоровых лиц без статистически значимых межгрупповых различий (см. табл. 2). На фоне проводимой терапии у больных ОГ3 и ГС значения показателя существенно не менялись (прирост на 2,6—2,8% от исходного), в то время как у пациентов ОГ2 (на фоне применения ремаксол) показатель вырос на 13,3%. У пациентов ОГ1 значение коэффициента де Ритиса снизилось на 17,3% от исходного, что говорит об ускоренном темпе снижения активности АсАТ по сравнению с АлАТ под действием реамберина.

Гипербилирубинемия при отсутствии клинических проявлений желтухи исходно наблюдалась у 13,3% пациентов ОГ1 и ГС, 17,8% больных ОГ2 и в 22,2% случаев в ОГ3 при нормальных средних показателях уровня билирубина (табл. 3). По окончании терапии сохранение повышенного уровня общего билирубина регистрировалось в 6,7% случаев больных ОГ2 и ГС, в 4,4% случаев больных ОГ1, а у больных ОГ3 показатель снизился в 20,0% случаев, оставаясь повышенным у 2,2% пациентов. При этом темпы снижения уровня билирубина на фоне терапии адеметионином в 6,1 раза превышали таковые у больных, получавших реамберин и раствор глюкозы и в 2,8 раза у больных, получавших раствор ремаксол ($p<0,01$) (см. табл. 3).

Важным критерием холестаза является прямая (конъюгированная) фракция билирубина (ПБР), синтез которого с глюкуроновой кислотой в гепатоците наблюдается в процессе конъю-

гации и экскретируется в жёлчь. При нарушении экскреции происходит увеличение концентрации внутриклеточного прямого билирубина и его обратная диффузия в системный кровоток (внутрипечёночный холестаз).

До начала терапии у больных всех исследуемых групп регистрировались случаи увеличения уровня прямой фракции билирубина: в ОГ1 — 17,8%, ОГ2 — 24,4%, ОГ3 — 31,1% и ГС — 22,2% случаев. На фоне терапии наиболее значимое (в 1,9 раза) снижение показателя отмечено в группе пациентов, получавших адеметионин, при этом индивидуальная динамика уменьшения концентрации ПБР у пациентов данной группы превосходила таковую в 3,5, 2,7 ($p<0,05$) и 6,1 ($p<0,01$) раза в ОГ1, ОГ2 и ГС соответственно (см. табл. 3). Тенденция к снижению уровня ПБР отмечалась во всех случаях, однако нормализация показателя регистрировалась только у 11,1% пациентов ОГ1, у 15,6% — в ОГ2 и 4,4% — в ГС, при этом у больных на фоне терапии адеметионином показатель снизился в 26,7% случаев, оставаясь повышенным только у 2 (4,4%) пациентов.

Активность щелочной фосфатазы у обследованных превышала верхнюю границу уровня здоровых в 26,7% (ОГ1), 36,6% (ОГ2), 24,4% (ОГ3) и 22,2% (ГС) случаев, при этом показатель превышал аналогичный у здоровых на 30,0 — 38,0% у пациентов ОГ1-2 и ГС, в ОГ3 рост активности фермента достигал 1,7 раза (см. табл. 3). У большинства обследованных больных повышение активности щелочной фосфатазы сочеталось с ростом уровня прямого билирубина. На фоне проводимой терапии у больных основных групп отмечена тенденция снижения уровня фермента, максимально выраженная в группе пациентов,

Таблица 4. Динамика показателей антиоксидантной системы сыворотки крови у обследованных пациентов

Показатель	ОГ1 (реамберин) n=45	ОГ2 (ремаксол) n=45	ОГ3 (адеметионин) n=45	ГС (5% глюкоза) n=45	Контроль (здоровые лица) n=20	p
Общая антиоксидантная способность, мМ:						
до начала терапии	0,089±0,006	0,095±0,008	0,099±0,007	0,097±0,08	0,97±0,06	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	0,099±0,007/+0,013	0,14±0,01**/+0,06	0,10±0,01*/+0,02	0,095±0,09/0		p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₄ <0,01
Общий антиоксидантный статус, мкмоль/л:						
до начала терапии	278,3±15,9	282,9±19,4	305,6±19,4	294,1±17,1	309,6±15,17	
по окончании терапии/ индивидуальная динамика	310,8±17,3/+37,6	339,1±21,8**/+74,8	320,9±22,7/+22,6	290,4±19,8/-7,4		p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,01

получавших адеметионин (индивидуальная динамика снижения показателя превосходила таковую в 1,9 ($p<0,05$) и 1,4 раза у пациентов, получавших реамберин и ремаксол соответственно); у больных группы сравнения, напротив, регистрировалась тенденция к повышению средней активности щелочной фосфатазы. Нормализация уровня фермента отмечена в 15,6, 26,7, 22,2 и 8,9% случаев ОГ1, ОГ2, ОГ3 и ГС соответственно.

Наиболее чувствительным маркером холестаического синдрома является активность секреторного фермента гепатоцитов — γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Активность ГГТП у обследуемых пациентов, изначально повышенная в 1,8—2 раза, имела тенденцию к снижению у больных основных групп ОГ1, ОГ2 и ОГ3, при этом темпы снижения показателя у больных на фоне терапии адеметионином в 2—2,8 раза превышали аналогичные в группах, получавших сукцинатсодержащие растворы ($p<0,05$), а введение 5% раствора глюкозы значимо не меняло данный показатель (см. табл. 3). Исходно повышенная активность ГГТП регистрировалась у 51,1, 46,7 и 42,2% больных основных групп, у пациентов же группы сравнения показатель превышал норму в 46,7% случаев. По окончании терапии снижение активности фермента у больных ОГ1 и ОГ2 отмечено в 26,7 и 31,1% случаев соответственно (нормализация — у 13,3 и 22,2% пациентов), а в группе пациентов, получавших адеметионин, снижение и нормализация показателя регистрировалось в 35,6% случаев, активность фермента превышала норму у 3 (6,7%) пациентов, сочетаясь в 2 случаях с прямой гипербилирубинемией. На фоне терапии 5% раствором глюкозы (группа сравнения) тенденция к снижению показателя регистрировалась лишь в 15,6% случаев, а нормализация отмечена у 6,7% пациентов, при этом среднее конечное значение уровня ГГТП превышало аналогичный показатель больных, получавших адеметионин, в 1,6 раза ($p<0,01$).

При оценке динамики ОАС сыворотки крови у обследованных больных установлен рост показателя на 11,2 и 10,1% у больных ОГ1 и ОГ3 соот-

ветственно, при этом повышение ОАС у больных на фоне терапии ремаксолом (ОГ2) составило 47,4% от исходной величины (табл. 4). Индивидуальная динамика роста показателя в данной группе превышала в 4,6 и 3 раза аналогичные показатели больных ОГ1 и ОГ3 соответственно ($p<0,01$). Повышение ОАС у больных исследуемых групп регистрировалось в 37,8 и 33,3% случаев в ОГ1 и ОГ3, в 73,3% случаев больных ОГ2 и только в 20,0% случаев у больных ГС.

Исходный показатель ОАС у больных исследуемых групп статистически значимо не отличался от среднего уровня здоровых лиц (см. табл. 4). У больных основных групп показатель по окончании терапии превышал таковой у здоровых лиц, при этом индивидуальная динамика увеличения уровня ОАС на фоне терапии ремаксолом в 3,3 ($p<0,01$) и 2 ($p<0,05$) раза превышала аналогичный показатель в группах больных, получавших адеметионин и реамберин соответственно. Важно отметить, что у больных на фоне применения 5% раствора глюкозы оба показателя (ОАС и ОАС) значимо не менялись, оставаясь соответственно в 1,5 раза и на 14,5% ниже аналогичных у больных ОГ2 (получавших ремаксол). Частотные характеристики повышения ОАС у больных исследуемых групп соответствовали таковым по показателю ОАС: 42,2% (ОГ1), 77,8% (ОГ2), 35,6% (ОГ3) и только 17,8% у пациентов ГС.

При анализе корреляционных связей активности ферментов цитолиза и холестаза и показателей антиоксидантной защиты были установлены: тесная обратная корреляция активности АлАТ и ОАС ($r=-0,74$), АлАТ и ОАС ($r=-0,7$); средняя обратная корреляция активности АсАТ и ОАС ($r=-0,59$), АсАТ и ОАС ($r=-0,62$); умеренная обратная корреляция активности ГГТП и ОАС ($r=0,53$), ГГТП и ОАС ($r=0,41$), что говорит о значимом вкладе антиоксидантного эффекта изучаемых препаратов в снижение проявлений лекарственных поражений печени (прежде всего с проявлениями синдрома цитолиза) у больных туберкулезом органов дыхания.

Выводы

1. Максимальный гепатопротекторный эффект по влиянию на проявление цитолитического синдрома при лекарственных поражениях печени у больных туберкулёзом органов дыхания отмечен при использовании ремаксол.

2. Применение адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных туберкулёзом лёгких показано в случае повышения уровня

биохимических маркёров холестаза, при этом данный препарат уступает ремаксолу по влиянию на цитолитические проявления.

3. По сравнению с реамберином, адеметионином и 5% раствором глюкозы ремаксол способствует повышению интегральных показателей антиоксидантной защиты организма, что частично объясняет выраженный гепатозащитный эффект данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борзакова С. Н., Аксенова В. А., Рейзис А. Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулёзом. Туб бол легк 2010; 8: 3—12.
2. Senaratne W. V., Pinidiyapathirage M. J., Perera G. A. et al. Anti-tuberculosis drug induced hepatitis — a Sri Lankan experience. Ceylon Med J 2006; 51: 2: 9—14.
3. Суханов Д. С., Оковитый С. В. Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулёзными препаратами. СПб.: 2012.
4. Хазанов В. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. Экспер клин фармакол 2009; 34: 61—64.
5. Реамберин (пострегистрационные клинические исследования (1999—2005). Рефераты опубликованных в печати научных статей. СПб.: 2005.
6. Коваленко А. Л., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражениях печени различного генеза. Фарм промыш 2010; 4: 58—61.
7. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека 2007; 13: 14—18.
8. Суханов Д. С., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. Экспер клин фармакол 2011; 10: 34—39.
9. Возненко А. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулёзом органов дыхания и пути их преодоления. Автореф дисс. ... к. м. н. М.: 2012.
10. Saad E. I., El-Glowilly S. M., Sherhaa M. O., Bistawroos A. E. Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of alpha-lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats. Food Chem Toxicol 2010; 48: 7: 1869—1875.
11. Лебедев В. В., Бондаренко И. Н., Авдеева М. Г. и др. Клиническое значение уровня оксида азота в дифференциальной диагностике острых, хронических вирусных и токсических поражений печени. Инфекц бол 2010; 8: 1: 19—24.

Бактериальный вагиноз и трихомониаз: ведущие мировые руководства по тактике ведения и принципах терапии таких пациентов

М. А. ГОМБЕРГ

Кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва
Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

Bacterial Vaginosis and Trichomoniasis. Fundamental World Guidelines on Management and Therapy of the Patients

M. A. GOMBERG

A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatologic University, Moscow
Moscow Research and Practical Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow

Синдром вагинальных выделений — одна из самых частых причин обращения женщин к врачу. Чаще всего с выделениями из влагалища ассоциируют 3 заболевания: бактериальный вагиноз, трихомониаз и кандидоз. В обзоре рассматриваются современные подходы к лечению пациенток с бактериальным вагинозом и трихомониазом, разными по этиологии и патогенезу, но в то же время схожими в плане терапии заболеваниями. Анализ проведён согласно принципам, изложенным в двух ведущих мировых руководствах.

Ключевые слова: синдром вагинальных выделений, бактериальный вагиноз, трихомониаз, терапия.

The vaginal discharge is one of the most frequent symptoms requiring medical advice. Vaginal discharges are mainly associated with three diseases: bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis. The review is concerned with up-to-date approaches to the treatment of females with bacterial vaginosis and trichomoniasis, diseases different by the etiology and pathogenesis, but at the same time similar with respect to the treatment. The analysis is in compliance with the principles of the two fundamental world guidelines.

Key words: vaginal discharge syndrome, bacterial vaginosis, trichomoniasis, therapy.

Синдром вагинальных выделений — одна из самых, если не самая частая причина обращения женщин к врачу. Считается, что у большинства женщин в течение жизни такая проблема встречается.

Чаще всего с выделениями из влагалища ассоциируют три заболевания: бактериальный вагиноз (БВ), трихомониаз (Т) и кандидоз (К). Из этих трёх заболеваний только Т относят к инфекциям, передаваемым половым путём (ИППП). Причём Т считается одним из самых распространённых ИППП. И в России именно это заболевание на протяжении многих лет является наиболее частой официально регистрируемой ИППП. Несмотря на то что БВ и К не являются ИППП и соответствующей регистрации не подлежат, в наиболее авторитетных международных рекомендациях по ведению пациентов с ИППП, а именно, в Руководстве Центра по контролю заболеваемости США (CDC) и согласованном с ВОЗ Европей-

ском руководстве Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI) все эти три заболевания — БВ, Т и К — рассматривают в общем разделе. В европейском варианте (IUSTI) этот раздел назван «Руководство по ведению пациенток с синдромом патологических вагинальных выделений» [1], а в материалах CDC — «Заболевания, характеризующиеся выделениями из влагалища» [2]. И это совершенно справедливо, поскольку, несмотря на различные причины, возникающие патологические выделения из влагалища, их клинические проявления, как правило, сходны. Более того, схожими оказываются и принципы терапии этих трёх заболеваний. Препаратами выбора во всех трёх случаях оказались лекарственные средства из группы азолов. Причём самую частую причину выделений — бактериальный вагиноз не относят к числу ИППП и трихомониаз — самую частую регистрируемую ИППП лечат, как правило, одними и теми же лекарственными средствами.

В данном обзоре рассматриваются современные подходы к лечению пациентов с этими двумя столь разными по этиологии и патогенезу, но в то же вре-

© М. А. Гомберг, 2013

Адрес для корреспонденции: 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1. МГМСУ им. А. И. Евдокимова

мя столь схожими в плане терапии заболеваниями. Анализ проведён согласно принципам, изложенным в этих двух ведущих мировых руководствах.

Этиология трихомониаза и бактериального вагиноза

Если по поводу этиологии трихомониаза никаких вопросов не возникает — это *Trichomonas vaginalis* — жгутиковое простейшее, паразитирующее на слизистых оболочках половых органов, то в отношении этиологии бактериального вагиноза вопросов более чем достаточно.

Главную роль в развитии БВ играют анаэробные бактерии, причём именно группа, и достаточно большая, микроорганизмов, а не один определённый возбудитель, как это бывает при подавляющем большинстве инфекционных заболеваний. В связи с этим БВ рассматривается как полимикробный вагинальный синдром. БВ, будучи безусловно инфекционным заболеванием, противоречит между тем постулатам Коха, согласно которым каждому инфекционному заболеванию должен соответствовать единственный, вызывающий это заболевание микроорганизм [3]. БВ — наиболее частая причина патологических вагинальных выделений среди женщин репродуктивного возраста, встречается он и у женщин в период менопаузы, а вот у детей обнаруживается крайне редко [4—7].

Несмотря на то что БВ — самая частая причина выделений или неприятного запаха из влагалища, в проводившемся в США репрезентативном исследовании национального масштаба большинство женщин с БВ подобных симптомов заболевания не имели (СДС) [6].

При развитии БВ во влагалище происходит активное размножение анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, что приводит к замещению нормальной лактофлоры и повышению рН.

Чаще всего среди микроорганизмов, ассоциированных с БВ, называют *Gardnerella vaginalis*, различные микоплазмы, анаэробные грамотри-

цательные палочки (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides* spp.), пептострептококки, три группы некультивируемых микроорганизмов из рода клостридий, так называемые «бактерии, ассоциированные с БВ» (BVAB 1,2 и 3), а также *Atopobium vaginae*, которые также весьма трудно культивировать [1].

Проблема некультивируемости микроорганизмов очень важна при выборе соответствующей терапии, поскольку в отсутствие возможности получения чистой культуры микроорганизмов невозможно определить их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Лабораторная диагностика

Нет существенных различий в принципах диагностики причин выделений из влагалища, приведённых в руководствах CDC и IUSTI, однако последние представляются более соответствующими диагностическим методам, используемым в России.

Диагноз трёх самых распространённых причин выделений из влагалища — БВ, К или Т может быть подтвержден только с помощью специальных тестов. В Европейском руководстве IUSTI рекомендуемые диагностические приёмы представлены в виде таблицы (см. таблицу). Как указано в этих рекомендациях, непосредственно после получения материала, по возможности, следует проводить микроскопию нативного препарата [1].

Лабораторная диагностика трихомониаза [8—11]

А. Прямое обнаружение *T. vaginalis* при микроскопии нативного или окрашенного акридиновым оранжевым мазка из заднего свода влагалища (чувствительность 40—70%). Микроскопическое исследование необходимо проводить как можно быстрее после получения материала, так как трихомонады быстро теряют подвижность в препарате.

Диагностические исследования при наличии патологических вагинальных выделений

Объект исследования	Бактериальный вагиноз	Вульвовагинальный кандидоз	Трихомониаз
рН вагинальных выделений	>4,5	Любое значение	>4,5
Микроскопия нативного препарата	Ключевые клетки (у 95% пациенток)	Псевдогифы (у 40—60% пациенток) Бластоспоры (добавление КОН к нативному препарату позволяет разрушить клетки эпителия, что облегчает визуализацию гифов и спор грибов)	Жгутиковые простейшие (у 40—80% пациенток)
Микроскопия препарата, окрашенного по Граму	См. Баллы Ньюджента и Хэй-Айсон	Споры, псевдогифы (у ≥60% пациенток с клиническими проявлениями)	
Аминотест (появление «рыбного» запаха при добавлении 10% раствора КОН к выделениям)	Положительный	Отрицательный	Чаще положительный

В. Микробиологическое выделение культуры *T.vaginalis* (чувствительность $\geq 95\%$).

С. Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) для выявления ДНК *T.vaginalis*. Чувствительность и специфичность МАНК составляет $\approx 100\%$.

Диагностика БВ [12—15]

А. Клинические критерии (критерии Амсея). Наличие 3 из 4 критериев позволяет установить диагноз БВ:

- гомогенные серо-белые выделения;
- pH вагинальных выделений $> 4,5$;
- «рыбный» запах (непосредственно выделений или при добавлении 10% КОН);
- наличие «ключевых» клеток при микроскопии нативного препарата;

В. Баллы Ньюджента основаны на микроскопии мазка, окрашенного по Граму, с оценкой соотношения различных морфотипов. В настоящее время считается «золотым стандартом» в диагностике БВ. Ответ выдается в виде баллов от 0 до 10. Нормальное состояние биоценоза влагалища соответствует 0—3 баллам, 4—6 баллов — промежуточное состояние, более 6 баллов — БВ. При анализе не учитываются морфотипы, не связанные с БВ; клиническая интерпретация промежуточных состояний затруднена.

С. Критерии Хэй-Айсон также основаны на микроскопии мазка, окрашенного по Граму, но позволяют более полно отразить состояние вагинальной флоры, чем баллы Ньюджента. Ответ выдается в виде степени нарушения микрофлоры от 0 до 4.

Лечение

В Европейских рекомендациях с самого начала оговаривается важное правило: поскольку трихомониаз относится к числу ИППП, то на пациентов с этим заболеванием распространяется важное для таких инфекций правило: их необходимо обследовать и на другие ИППП, а также привлечь к обследованию и лечению половых партнеров этих пациентов.

Что касается пациенток с бактериальным вагинозом, то им следует разъяснить, что, несмотря на связь между частотой развития БВ и половой активностью, БВ не является ИППП, и соответственно лечить половых партнеров не обязательно [1].

Показания к лечению трихомониаза:

- положительный результат исследования на *T.vaginalis* вне зависимости от наличия/отсутствия клинических признаков воспаления;
- лечение половых партнеров пациентов с подтвержденным трихомониазом.

Показания к лечению бактериального вагиноза:

- наличие жалоб;
- положительный результат микроскопии (даже в отсутствие симптомов) у ряда беременных женщин (преждевременные роды и/или самопроизвольный аборт во втором триместре беременности в анамнезе);
- подготовка к хирургическим вмешательствам;
- возможно назначение терапии пациенткам без жалоб при получении положительного результата микроскопии; после лечения такие пациентки могут отмечать изменение характера вагинальных выделений;
- лечение половых партнеров не показано [1].

Лечение бактериального вагиноза и трихомониаза настолько сходно, что и в Европейских рекомендациях и в рекомендациях CDC схемы лечения приводятся в одном разделе. Уровень доказательности в приводимых этими рекомендациями схемах самый высокий из всех возможных (Ia A) [16—23].

Выбор схем лечения:

- метронидазол по 400—500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5—7 дней
- или
- метронидазол 2 г внутрь однократно
- или
- тинидазол 2 г внутрь однократно.

Последние две схемы лечения являются первоочередными рекомендациями и в руководстве CDC. Что касается не одномоментного лечения, а более длительного применения метронидазола, то CDC рекомендуют такой режим в качестве альтернативного, причём по более чёткой схеме: по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней [2].

Во время лечения метронидазолом и тинидазолом следует исключить приём алкоголя из-за возможности развития дисульфирамоподобной реакции. После завершения лечения необходимо воздерживаться от приёма алкоголя в течение 24 часов при лечении метронидазолом и 72 часов при лечении тинидазолом [1].

Очевидно, что схема терапии, при которой препарат принимается однократно, и дешевле длительного курса того же препарата, и приверженность пациента лечению при одномоментном лечении выше. В то же время, по некоторым данным, и частота неэффективности терапии при однократном приёме выше, чем при более продолжительном курсе лечения, в особенности при одновременном лечении партнёров [1].

Что касается лечения бактериального вагиноза, то и в Европейских рекомендациях, и в Руководстве CDC приводятся всего два препарата: метронидазол и клиндамицин (внутри или местно), которые демонстрируют одинаковую эффективность при сравнении результатов через 1 неделю терапии.

Побочные реакции наблюдаются при введении препаратов во влагалище реже, чем при системном лечении, что связано с тем, что биодоступность при местном применении составляет 50% от дозы, принимаемой внутрь. Была показана одинаковая эффективность при приёме метронидазола внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и вагинально по 500 мг на ночь 7 дней (через 4 недели эффективность составила 74 и 79% соответственно).

С помощью рандомизированного контролируемого исследования сравнивали эффективность двух путей приёма метронидазола через 1 месяц после лечения, и она составила 71% для обоих путей введения препарата.

В ряде РКИ сравнивалась эффективность применения клиндамицина вагинально в виде крема и метронидазола внутрь. Клиническое выздоровление наступало в 66–83% случаев при вагинальном использовании клиндамицина, в 68–87% случаев при приёме метронидазола внутрь. Кроме того, при сравнении эффективности применения метронидазола внутрь, 0,75% крема с метронидазолом и 2% крема с клиндамицином вагинально были получены близкие по значению показатели (85, 75 и 86% соответственно). Кроме того, не было обнаружено различий в частоте возникновения побочных реакций [1].

Руководство CDC рекомендует при бактериальном вагинозе проводить лечение только при наличии симптоматики. Кроме облегчения связанных с заболеванием субъективных ощущений такое лечение приводит к снижению риска получения ИППП, в частности *C.trachomatis* или *N.gonorrhoeae* [24], ВИЧ, и других вирусных ИППП.

Выбор схемы при лечении БВ согласно Руководству CDC [2]:

метронидазол внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней

или

метронидазол 0,75% гель по 5,0 г на ночь интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней

или

клиндамицин 2% крем по 5,0 г на ночь интравагинально в течение 7 дней.

Как в Рекомендациях IUSTI, так и в Руководстве CDC приведены и альтернативные схемы лечения БВ, которые также не отличаются большим разнообразием предлагаемых для лечения препаратов.

Альтернативные схемы лечения бактериального вагиноза [1]:

метронидазол 0,75% гель вагинальный 1 раз в сутки в течение 5 дней

или

клиндамицин 2% крем вагинальный 1 раз в сутки в течение 7 дней

или

клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Что касается CDC, то в этом руководстве представлены следующие альтернативы [2]:

тинидазол 2 г внутрь 1 раз в день в течение 2 дней

или

тинидазол 1 г внутрь 1 раз в день в течение 5 дней

или

клиндамицин внутрь по 300 мг 2 раза в день в течение 7 дней

или

клиндамицин овули по 100 мг интравагинально на ночь 3 дня подряд.

Как в креме с клиндамицином, так и в геле с метронидазолом содержатся минеральные масла, снижающие прочность презервативов. В связи с этим не рекомендуется использование барьерных методов контрацепции во время применения данных препаратов (вагинально).

Вопрос об альтернативной терапии, прежде всего, возникает тогда, когда лечение по схемам первого выбора оказывается неэффективным.

Что делать, если терапия трихомониаза оказалась неэффективной?

Высокая степень резистентности *T.vaginalis* к нитроимидазолам встречается крайне редко и в большинстве случаев неэффективность лечения может быть преодолена повышением дозы метронидазола или назначением тинидазола.

Алгоритм действий при неэффективности терапии трихомониаза согласно Рекомендациям CDC следующий [2]:

— если эта неэффективность проявилась после однократного назначения метронидазола в дозе 2,0 г, прежде всего, следует исключить реинфекцию;

— если речь идет именно о неэффективности самого лечения, а реинфекция исключена, то рекомендуется назначить метронидазол повторно, но уже в повышенной дозе — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;

— если и такое лечение не приводит к излечению, следует назначить метронидазол или тинидазол, но уже по 2 г в течение 5 дней.

И только в том случае, когда и такая терапия не приводит к излечению, дальнейшую тактику надо обсудить со специалистом. В идеале такая консультация должна включать определение чувствительности *T.vaginalis* к метронидазолу и тинидазолу. CDC предлагает провести такое тестирование, и в тексте рекомендаций приводится телефон и электронный адрес, с помощью которых можно связаться с соответствующим отделом CDC.

Рекомендации IUSTI в отношении тактики ведения пациентов при рецидивировании трихомониаза [25—28]:

- прежде всего, следует убедиться, что пациент полностью получил назначенную ему схему лечения и исключена вероятность выведения метронидазола из организма вследствие рвоты;
- исключить возможность повторного инфицирования от нового партнёра или реинфекции от нелеченого прежнего полового партнёра;
- повторный курс стандартной терапии в большинстве случаев оказывается эффективным при персистенции и/или рецидиве инфекции.

Если и повторный курс терапии оказывается неэффективным в отсутствие возможности повторного инфицирования, то следует:

- исключить герпесвирусную инфекцию (в случае её обнаружения тактика будет, естественно, другая);

- перед тем как вновь назначить метронидазол, провести эмпирическую терапию эритромицином или амоксициллином с целью элиминации бета-гемолитического стрептококка (микроорганизмы в вагинальном отделяемом могут вступать во взаимодействие с нитрогруппой метронидазола, снижая его эффективность) [1].

Возможные варианты терапии при неэффективности описанных выше схем:

- 1) метронидазол 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней + метронидазол 1 г во влагалище или прямую кишку 1 раз в сутки в течение 7 дней;
- 2) метронидазол (тинидазол) 2 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3—5 дней;
- 3) метронидазол внутривенно в высоких дозах;
- 4) ниморазол 2 г внутрь + свечи с сульфонамидом 2 раза в сутки в течение 10 дней

Лечение хронического рецидивирующего бактериального вагиноза [29—31]

Считается, что у значительной части пациенток после лечения БВ через 3—12 месяцев после терапии, вне зависимости от выбора препаратов, может возникнуть рецидив. В одном из плацебо-контролируемых рандомизированных исследований было показано, что назначение метронидазола интравагинально 1 раз в неделю после окончания основного курса терапии эффективно снижает вероятность развития повторного эпизода БВ (отсутствие рецидивов у 70% пациенток в исследуемой группе, у 30% — в контрольной группе). Однако после прекращения поддерживающей терапии метронидазолом только у 35% женщин не наблюдалось развитие рецидивов в течение последующих 3 месяцев (у 20% в контрольной группе) [19].

В ряде исследований показана эффективность применения вагинальных пробиотиков для

предотвращения развития рецидивов в течение 6 месяцев, а также вагинального геля с молочной кислотой.

Ведение половых партнёров при выявлении трихомониаза

Очевидно, что на эффективности лечения сказывается возможность получения терапии половыми партнёрами.

Как уже говорилось выше, лечение половых партнёров при трихомониазе является обязательным, в то время как половых партнёров пациенток с бактериальным вагинозом лечить нет необходимости. При трихомониазе от половой жизни рекомендуется воздерживаться до окончания терапии и допускается только в отсутствие симптоматики у обоих половых партнёров. Согласно рекомендациям CDC при трихомониазе допускается передача через пациентов препаратов для лечения их половых партнёров [32, 33].

В качестве таких препаратов мужчинам-партнёрам женщин с Т, рекомендуется передавать тинидазол для его назначения однократно в дозе 2 г или метронидазол из расчёта по 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней [1].

Рекомендации IUSTI с очень высоким уровнем доказательности (Ib A) предлагают проводить половым партнёрам пациентов с трихомониазом полное обследование и на другие ИППП, а также назначать курс лечения трихомониаза, вне зависимости от результатов лабораторных исследований, и воздержание от половых контактов без барьерных методов защиты до проведения контрольных исследований после лечения [34, 35].

Лечение беременных

Показано, что трихомониаз способен неблагоприятно повлиять на исход беременности. Несмотря на некоторые публикации, свидетельствующие о возможности осложнения и от назначения метронидазола во время беременности, доказательной базы для такого заключения нет [36, 37]. Всем беременным с трихомониазом при наличии симптоматики лечение показано независимо от стадии беременности, а при отсутствии симптомов назначение метронидазола до 37-й недели беременности можно только после разъяснения пациентке потенциального риска.

Назначать метронидазол внутрь в дозе 2 г однократно можно на любой стадии беременности [2].

Согласно Рекомендациям IUSTI метронидазол во время беременности по безопасности относят к категории В (исследования на животных не показали тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось). В связи с этим препарат

может использоваться на любых сроках беременности и во время лактации, но при этом стоит избегать высоких доз метронидазола [38—40].

Многочисленные исследования и метаанализ не выявили тератогенного или мутагенного эффекта метронидазола в отношении новорождённых при его назначении во время беременности [40—42]. Что касается тинидазола, то его безопасность во время беременности не доказана. Тинидазол во время беременности относят к категории С (исследования на животных показали наличие тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось) [38—40].

При назначении метронидазола кормящим женщинам для предупреждения попадания препарата в организм ребенка рекомендуют воздержаться от кормления во время приёма и до 24 часов после его окончания. В случае назначения тинидазола воздерживаться от кормления рекомендуют в течение 3 дней после приёма последней дозы [1].

Что касается лечения бактериального вагиноза у беременных, то пероральная терапия беременных является предпочтительной, поскольку только такое лечение может предупредить развитие субклинически протекающей восходящей инфекции [2].

Рекомендуемые схемы лечения беременных с бактериальным вагинозом [2]:

метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней [43]

или

метронидазол 250 мг внутрь 3 раза в день в течение 7 дней [44, 45]

или

клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней [43].

Почему именно 5-нитроимидазолы являются препаратами выбора при терапии трихомониаза и бактериального вагиноза?

Нитроимидазолы (5-НИМЗ) — единственный класс препаратов, рекомендованный для лечения трихомониаза при приёме внутрь или парентерально, поскольку большинство штаммов *T.vaginalis* чувствительны к данным препаратам (IUSTI). При трихомониазе, в отличие от БВ, может поражаться не только влагалище, но и уретра, а также вестибулярные железы. Соответственно, при Т необходимо назначать системное лечение. В частности, метронидазол в виде геля не рекомендован для лечения Т, но может быть использован при лечении БВ [1].

Эффективность метронидазола при Т и БВ настолько очевидна, что даже при наличии аллергии на метронидазол показано проведение десенсибилизации с последующим применением того же метронидазола, а не замена препарата [46]. И метронидазол, и тинидазол относятся к нитроимидазолам. Если развивается аллергическая реакция немедленного типа к нитроимидазолам, то проводят десенсибилизацию к метронидазолу. Возможно местное лечение препаратами не из группы нитроимидазолов, но эффективность такого лечения очень низка (менее 50%) [46—48].

В Рекомендациях CDC также как и в Европейском руководстве говорится о том, что нитроимидазолы являются единственным классом препаратов, показанным для пероральной и парентеральной терапии Т. На американском фармацевтическом рынке для лечения Т из препаратов этой группы зарегистрированы только метронидазол и тинидазол. Эффективность этих препаратов при Т оценивается в 90—95% и 86—100% соответственно [2].

Как видно из вышеприведённых инструкций, никакие другие препараты, кроме метронидазола и тинидазола, для лечения трихомониаза в США не рекомендованы. Рецидивы заболевания, действительно, могут быть связаны со снижением чувствительности к метронидазолу, но встречается оно достаточно редко. Так, при трихомониазе неэффективность лечения из-за снижения чувствительности *T.vaginalis* к метронидазолу отмечают не более чем в 2—5% случаев [49, 50].

Что касается российского опыта, то Е. Н. Падеевская (2004) отмечала, что в нашей стране наиболее широкое распространение и применение в медицинской практике, исходя из антимикробных и оптимальных фармакологических и токсикологических свойств, получили три препарата группы 5-НИМЗ — метронидазол, тинидазол и орнидазол. Механизм противомикробного и противопротозойного действия всех 5-НИМЗ одинаков. И хотя кроме этих трёх препаратов применяются и другие лекарственные средства из группы 5-нитроимидазолов, в частности секнидазол, ниморазол, тернидазол, сатранидазол, используются они не так широко, так как не обладают существенными (принципиальными) преимуществами по спектру действия и степени активности. Причём для лечения БВ и Т из всех 5-нитроимидазолов в первую очередь и с успехом применяется именно метронидазол (Трихопол производства Польша АО, Польша). И это несмотря на то, что метронидазол в клинической практике используется с начала 60-х годов прошлого века [51].

ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. Diseases Characterized by Vaginal Discharge. MMWR 2010; 59: 12: 56—63
- Sherrard J., Donders G., White D., Skov Jensen J. S. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS 22: 8: 421—429.
- Hale L. P., Swidsinski A., Mendling W. Bacteria associated with bacterial vaginosis. N Engl J Med 2006; 354: 202—203.
- Oliveira F.A., Pflieger V., Lang K. et al. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural North-East Brazil: a population-based study. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007; 102 (6): 751—756.
- Fang X., Zhou Y., Yang Y., Diao Y., Li H. Prevalence and risk factors of trichomoniasis, bacterial vaginosis, and candidiasis for married women of child-bearing age in rural Shandong. Jpn J Infect Dis 2007; 60 (5): 257—261.
- Koumans E. H., Sternberg M., Bruce C. et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001—2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. Sex Transm Dis 2007; 34 (11): 864—869.
- Dan M., Kaneti N., Levin D., Poch F., Samra Z. Vaginitis in a gynecologic practice in Israel: causes and risk factors. Isr Med Assoc J 2003; 5 (9): 629—632.
- Bickley L. S., Krisher K. K., Punsalang A. et al. Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount and culture for detection of *Trichomonas vaginalis* in women attending a public sexually transmitted disease clinic. Sex Trans Dis 1989; 127—131.
- Gelbart S. M., Thomson J. L., Osypowski et al. Growth of *Trichomonas vaginalis* in commercial culture media. J. Clin. Microbiol 1990; 28, 962—964.
- Madico G., Quinn T. C., Rompalo A. et al. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection by PCR using vaginal swab samples. J Clin Microbiol 1998; 36: 3205—3210.
- Crucitti T., Van Dyck E., Tehe A. et al. Comparison of culture and different PCR assays for detection of *Trichomonas vaginalis* in selfcollected swab specimens. Sex Transm Infect 2003; 79: 393—398.
- Landers D. V., Wiesenfeld H. C., Heine R. P. et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. Am J Obstet Gynecol 2004; 190 (4): 1004—1010.
- Amsel R., Totten P. A., Spiegel C. A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74 (1): 14—22.
- Ison C. A., Hay P. E. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. Sex Transm. Infect 2002; 78 (6): 413—415.
- Nugent R. P., Krohn M. A., Hillier S. L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29 (2): 297—301.
- Oduyebo O. O., Anorlu R. I., Ogunsoola F. T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in nonpregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD006055.
- Schindler E. M., Thamm H., Ansmann E. B. et al. Treatment of bacterial vaginitis. Multicenter, randomized, open study with tinidazole in comparison with metronidazole. Fortschr Med 1991; 109 (5): 138—140.
- Voorspoels J., Casteels M., Remon J. P., Temmerman M. Local treatment of bacterial vaginosis with a bioadhesive metronidazole tablet. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 105 (1): 64—66.
- Hanson J. M., McGregor J. A., Hillier S. L. et al. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. J Reprod Med 2000; 45 (11): 889—896.
- Brandt M., Abels C., May T. et al. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 141 (2): 158—162.
- Paavonen J., Mangioni C., Martin M. A., Wajszczyk C. P. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. Obstet Gynecol 2000; 96 (2): 256—260.
- Mikamo H., Kawazoe K., Izumi K. Comparative study on vaginal or oral treatment of bacterial vaginosis. Chemotherapy 1997; 43 (1): 60—68.
- Schwebke J. R., Desmond R. A. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. Clin Infect Dis 2007; 44 (2): 213—219.
- Schwebke J. R., Desmond R. A. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 517—516.
- Das S., Huegnsberg M., Shahmanesh M. Treatment failure of vaginal trichomoniasis in clinical practice. Intl J STD & AIDS. 2005; 16: 284—286.
- Crowell A. L., Sanders-Lewis K. A., Secor W. E. In vitro metronidazole and tinidazole activities against metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003; 47: 1407—1409.
- Sobel J. D., Nyirjesy P., Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. Clinical Infectious Diseases 2001; 33: 1341—1346.
- Mannen-Tobin A., Wilson J. D. Management of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* — a new approach. Intl J STD & AIDS 2005; 16: 488—490.
- Sobel J. D., Ferris D., Schwebke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194 (5): 1283—1289.
- Marcone V., Calzolari E., Bertini M. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. New Microbiol 2008; 31 (3): 429—433.
- Simoes J. A., Bahamondes L. G., Camargo R. P. et al. A pilot clinical trial comparing an acid-buffering formulation (ACIDFORM gel) with metronidazole gel for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. Br J Clin Pharmacol 2006; 61 (2): 211—217.
- Kissinger P., Schmidt N., Mohammed H. et al. Patient-delivered partner treatment for *Trichomonas vaginalis* infection: a randomized controlled trial. Sex Transm Dis 2006; 33: 445—450.
- Schwebke J. R., Desmond R. A. A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women. Sex Transm Dis 2010; 37: 392—396.
- Lyng J., Christensen J. A double blind study of treatment with a single dose tinidazole of partners to females with trichomoniasis. Acta Obstet Gynecol Scand 1981; 60: 199—201.
- Dykens J. R. Single dose metronidazole treatment for trichomonal vaginitis — patient and consort. N Eng J Med 1975; 293: 23—24.
- Klebanoff M. A., Carey J. C., Hauth J. C. et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. N Engl J Med 2001; 345: 487—493.
- Kigozi G. G., Brahmabhatt H., Wabwire-Mangen F. et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1398—1400.
- Burtin P., Taddio A., Adburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 525—529.
- Czeizel A. E., Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 322—327.
- Caro-Paton T., Carvajal A., de diego I. M. et al. Is metronidazole teratogenic: a meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 179—182.
- Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 2 (1): 525—529.
- Piper J. M., Mitchel E. F., Ray W. A. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. Obstet Gynecol 1993; 82: 348—352.
- Ugwumadu A., Reid F., Hay P. et al. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. Obstet Gynecol 2004; 104: 114—119.
- Hauth J. C., Goldenberg R. L., Andrews W. W. et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. N Engl J Med 1995; 333: 1732—1736.
- Morales W. J., Schorr S., Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 345—347.
- Kurohara M. L., Kwong F. K., Lebherz T. B., Klaustermeyer W. B. Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 279—280.

47. Pearlman M. D., Yashar C., Ernst S. et al. An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reaction to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 934—936.
48. Helms D. J., Mosure D. J., Secor W. E. et al. Management of *Trichomonas vaginalis* in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 370—377.
49. Schmid G., Narcisi E., Mosure D. et al. Prevalence of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in a gynecology clinic. *J Reprod Med* 2001; 46: 545—549.
50. Schwebke J. R., Barrientes F. J. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4209—4210.
51. Падейская Е. Н. 5-Нитроимидазолы — антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций. *Consilium-Medicum* 2004; 6: 1.

Повторная респираторная заболеваемость детей

И. М. ЛЫСЕНКО¹, М. Г. РОМАНЦОВ²

¹ УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

² ГОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

Recurrent Respiratory Diseases in Children

L. M. LYSENKO, M. G. ROMANTSOV

Vitebsk State Medical University, Belarus Republic, Vitebsk

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

В обзоре, посвящённом повторной респираторной заболеваемости детей охарактеризована категория «часто болеющие дети» с повторными ОРЗ и представлена характеристика возбудителей. Описаны факторы, способствующие повторной респираторной заболеваемости, включающие генетически обусловленные причины (нарушения в состоянии здоровья матери); показана генетическая детерминированность повторных и рецидивирующих заболеваний, связанных с группами крови. Уделяется внимание развитию иммунного дисбаланса, проявляющегося изменениями в клеточном, гуморальном иммунном ответе и в факторах неспецифической резистентности, которые характеризуют изменения местного иммунитета у этой категории детей, формирующие развитие хронической патологии. Указывается на влияние атопических состояний и аллергических заболеваний на тяжесть респираторной патологии. Описана взаимосвязь и механизмы развития нейроэндокринной и иммунной систем. Показана коррекция нарушений иммунной резистентности часто болеющих детей циклофероном, что способствует снижению заболеваемости и длительности эпизодов повторных ОРЗ в течение года.

Ключевые слова: часто болеющие дети, повторная заболеваемость, вирусы, группы крови, иммунный дисбаланс, нейроэндокринная система, циклоферон.

The review deals with recurrent respiratory diseases in children. The concept of frequently ill children is characterized and the properties of the pathogens are described. The factors promoting development of recurrent respiratory diseases, including hereditary predisposition (mother health condition) are indicated and the genetic determination of the recurrent diseases associated with the blood group is shown. Development of immune dysbalance evident of changes in the cellular humoral immune response and in the factors of nonspecific resistance, that characterize changes in the local immunity in such children leading to chronic pathologic processes, is concerned. The effect of the atopic conditions and allergic diseases on the severity of respiratory pathology is stated. Interaction and mechanisms of development of neuroendocrine and immune systems are described. Cycloferon is shown to be useful in correction of impaired immune resistance in frequently ill children that promotes less frequent episodes and shorter terms of recurrent acute respiratory diseases per year.

Key words: frequently ill children, recurrent diseases, viruses, blood group, immune dysbalance, neuroendocrine system, cycloferon.

Более половины всей детской заболеваемости обусловлено группой часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей, которые составляют 1/8—1/4 часть детского населения. Уровень повторной респираторной заболеваемости (ПРЗ) наиболее высок в первые 5 лет жизни, в школьном возрасте он остается относительно стабильным у детей с ПРЗ, в то время как у эпизодически болеющих детей (ЭБД) он имеет значительную тенденцию к снижению. В целом у дошкольников с ПРЗ зарегистрировано 1/4—1/3 всех случаев заболеваний и половины от всех дней нетрудоспособности по уходу за больным ребенком. Многоаспектный анализ заболеваемости часто болеющих детей показал,

что у мальчиков её уровень существенно выше в возрастном периоде от 1 года до 6 лет, а заболеваемость в школьном возрасте выше у девочек [1, 2].

Возбудители повторных инфекций

В мире ежегодно гибнет от ОРЗ и их осложнений 2,2 млн человек, более частую этиологическую значимость представляют вирусы. Исследования (1996—2009 гг.) Центра по гриппу и ОРЗ, в которых были протестированы более 2000 изолятов респираторных вирусов (выделено 185 вирусов у детей из 20 разных городов) показали, что в 48,9% случаев были выделены аденовирусы, в 14,3% — вирусы герпеса, в 11,4% — РС-вирусы, в 14,6% — вирусы Коксаки В и в 9,4% случаев — вирусы ЕСНО. Это распределение не может с высокой достоверностью свидетельствовать о фактической заболеваемости детей соответствующими инфекциями, так как часто вирусы невозможно выделить и изо-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Витебский ГМУ

лизовать. РС-инфекция чаще диагностировалась у больных младше 3 лет, герпесная — в возрасте от 1 года до 3 лет, аденовирусная — у детей первого года жизни, Коксаки В — от 4 до 14 лет. Доля гриппа А и В в структуре ОРЗ оказалась наиболее высокой у школьников 7—14 лет (20,9—13,5%), парагриппа — у детей младше 3 лет (13,4%), адено- и РС-вирусной инфекции — у пациентов 3—6 лет (8,2%) [3, 4].

Важную роль в заболеваемости ЧДБ детей играет энтеровирус, с наибольшей заболеваемостью в зимне-весенний период. Вирусный генез ОРЗ опасен в связи с возрастающей вероятностью дальнейшего бактериального инфицирования. ОРЗ является первопричиной многих случаев бронхолёгочной патологии, в том числе той, которая рецидивирует благодаря ассоциации с новым этиологическим фактором бактериального генеза. Если в порядке очередности два первых места у детей с ПРЗ занимают вирусные инфекции, то на третьем, четвертом и пятом местах находятся пневмонии, бронхиты и ангины, этиология которых в основном бактериальная. Среди основных возбудителей выделяют стафилококк, стрептококк и палочку Пфейфера. В свою очередь, бактериальные агенты часто сосуществуют с грибковыми, причём последние, развиваясь на фоне измененной вирусом иммунологической реактивности, сами провоцируют рецидивы заболеваний. Подавление системы иммунитета усугубляется, частота рецидивов — возрастает, а традиционные методы терапии утрачивают эффективность [1, 3, 4].

Значение здоровья родителей

Нарушение здоровья матери, как вследствие генетически обусловленных факторов, так и прямого токсического воздействия на плод, представляет непосредственный риск появления ПРЗ у детей. Выявлена следующая закономерность у матерей, родивших детей из группы ЧДБ: осложнения беременности в виде токсикоза первой и второй половины, преждевременное отхождение вод, слабость родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты — в 68% случаев. При этом токсикоз беременных наблюдался в два раза чаще, ревматизм, аллергические реакции и заболевания — в три раза чаще, чем у здоровых. Особенно опасны заболевания, перенесённые женщиной в третьем триместре беременности: они оказывают существенное влияние на плод и могут явиться одной из важных причин формирования в дальнейшем частой заболеваемости у ребенка [5—8].

На формирование группы ЧДБ детей определено влияет возраст матери: часто дети с ПРЗ рождаются от матери старше 30 лет, у которых высок процент невынашивания беременности, а также после предшествующих медицинских

абортов. Наименее опасным, оптимальным детородным возрастом считают 19—25 лет. Малая масса тела при рождении и недоношенность предрасполагают к повторным респираторным заболеваниям из-за лабильности иммунных и эндокринных процессов. Установлено, что среди ЧДБ более 10% недоношенных и более 40% рожденных с массой тела до 3 кг. У таких детей часто определяют признаки врожденной дистрофии, раннее формирование очагов хронической инфекции. Более чем у половины выявляются признаки внутриутробного инфицирования, клинически проявляющиеся в возрасте до трёх месяцев, а со второго полугодия жизни — рецидивирование респираторных инфекций.

Генетическая и патогенетическая основа ПРЗ

Работы, связанные с определением генетической детерминированности частых рецидивирующих респираторных заболеваний, немногочисленны. Дети с группой крови АВ (IV) чаще болеют ОРЗ, а с группой А (II) — преимущественно хроническими болезнями бронхиальной системы. У мальчиков вирусемия наблюдается чаще и бывает более стойкой. Дети с группой крови А (II) и особенно мальчики раннего возраста являются группой повышенного риска по возникновению хронических заболеваний лёгких и персистирующих вирусных инфекций. Существует наследственная предрасположенность к рецидивирующим инфекционным заболеваниям, о чем говорит большое число случаев сочетания частой заболеваемости ОРЗ и часто болеющих родителей в определённых семьях. Установлена закономерность: в семьях, в которых родители страдают хроническими заболеваниями, достоверно чаще встречаются дети с хронической патологией. При оценке значения простудных заболеваний членов семьи было выявлено, что доля часто болеющих ОРЗ среди детей с наличием данного фактора в разных возрастных группах колеблется от 60 до 80%. Здесь следует учитывать эпидемиологическую обстановку в квартире, где совместно проживают родители и дети [5, 8, 9].

В развитии рецидивирующих заболеваний органов дыхания выделяют роль желудочно-пищеводного рефлюкса (ЖПР) у 64% детей с респираторной патологией, а у 8,4% из них он был основной причиной болезни. Одной из анатомо-функциональных особенностей часто болеющих ОРЗ детей является чрезвычайно распространённая у них тимомегалия, её выделяют более чем у 20% детей. При этом функция вилочковой железы может оставаться нормальной, быть повышенной или инертной. Каждый случай индивидуален по взаимоотношениям с органами эндокринной системы. Поэтому патогенетическая основа повторной заболеваемости очень вариабельна и

многоформна. У ЧДБ нередко сочетание рецидивирующих воспалений среднего уха и аденоидных вегетаций, довольно часто встречаются бактериальные синуситы, изолированные или с поражением других отделов дыхательных путей. Такого характера синуситы нередко провоцируются стоматогенными очагами инфекции [3, 10–12].

Значения нарушений в системе иммунитета

Длительные и часто рецидивирующие повторные заболевания являются одной из причин, приводящих к иммунологическому дисбалансу. ПРЗ являются следствием приобретённых нарушений в системе иммунитета, таких как затяжная гипои́ммуноглобулинемия и вторичная комбинированная иммунная недостаточность, что, в свою очередь, ведет к снижению сопротивляемости к инфекциям, формирует склонность к рецидивирующим воспалительным заболеваниям, их переходу в хронические формы [5, 13–17].

Сведения о состоянии иммунного статуса у ЧДБ детей приведены рядом авторов, отмечающих в раннем возрасте недостаточность гуморального иммунитета типа дис- и гипоглобулинемии (у 72 из 1000 обследованных). При определении уровня иммуноглобулинов у 8% детей выявляется тот или иной дефект. При наиболее широком обследовании иммунологической системы дефекты её установлены в 50% случаев. По данным В. Ю. Альбицкого и А. А. Баранова, у ЧДБ наблюдается снижение уровня IgG. Недостаточность субкласса IgG2 у больных с патологией бронхолегочной системы может сопровождаться рецидивирующими воспалениями. Таким образом, IgG2 в большей степени обеспечивает резистентность дыхательных путей, как к вирусным, так и к бактериальным инфекциям. Недостаточность IgG2 способствует развитию повторных респираторных заболеваний. Отмечено колебание уровня IgM в зависимости от периода и тяжести заболевания, что можно объяснить также разной степенью антигенной стимуляции. Важная роль в существовании ряда защитных механизмов, способных распознавать, обезвреживать и удалять вредно действующие факторы, находящиеся в системе дыхательного аппарата, принадлежит иммунологическим реакциям, которые осуществляются лимфатической тканью, рассеянной в стенках бронхов, содержащей преимущественно В-лимфоциты, через плазматические клетки, вырабатывающие IgA.

IgA является одним из основных защитных механизмов респираторного тракта, способствуя специфическому антимикробному действию. Снижение уровня этого иммуноглобулина отрицательно сказывается на течении бронхолегочного процесса и не компенсируется повышением концентрации

IgG и IgM. Низкий уровень IgA не только влияет на течение воспалительного процесса, но и является причиной отсутствия эффекта от лечения. Частые заболевания верхних и нижних дыхательных путей, обострения хронических процессов нередко протекают на фоне достоверного снижения уровня IgA. А низкий уровень IgA создает опасность для развития аллергических заболеваний и индуцирует появление IgE. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о транзиторном дефиците IgA у детей 2–4 лет, которые отражают задержку созревания одного из важных звеньев иммунитета, обеспечивающего защиту от вирусных и бактериальных антигенов.

Повторные инфекции верхних дыхательных путей преимущественно вирусной природы не характерны для гуморальных иммунологических дефицитов. Наиболее важными факторами, способствующими развитию рецидивов инфекции дыхательных путей, являются депрессия иммунной системы и повреждение мукоцелиарной системы вирусами и бактериями, определившими, что у ЧДБ детей выявлены нарушения противовирусного иммунитета в виде понижения антителообразования к большинству антигенов. У таких пациентов, как в острый период, так и при выздоровлении, титры гуморальных антител были значительно ниже, чем можно объяснить высокую восприимчивость детей к респираторным вирусам. В результате взаимодействия антигена с антителом происходит образование первичных иммунных комплексов, которые являются важным звеном в патогенезе, обеспечивающим восстановление и формирование специфической невосприимчивости при повторной инфекции. Нормальная реакция организма отражает синтез и связь циркулирующих иммунных комплексов с антигеном с последующим включением разных механизмов защиты. Временная циркуляция иммунных комплексов является частью физиологического иммунологического процесса. С другой стороны, персистирование ЦИК происходит либо вследствие продолжающейся антигенной стимуляции, либо в результате снижения функции рецепторов клеток. Доказано, что при повторных инфекционно-аллергических заболеваниях уровень ЦИК повышается. Комплемент — медиатор многих иммунологических реакций, он принимает активное участие в защите респираторного тракта от действия инфекции. Отсутствие или снижение одного или нескольких компонентов системы комплемента обуславливают повышенную восприимчивость организма к острым заболеваниям респираторного тракта [3, 5, 8, 18, 19].

Одним из факторов неспецифической защиты организма является лизоцим. Наличие лейкоцитарного лизоцима — важное условие функциональной полноценности фагоцитов. Лизоцим

является активатором многих иммунологических механизмов антителообразования. Установлено его активирующее влияние на пролиферативную способность лимфоцитов. Уровень лизоцима сыворотки крови в большинстве случаев зависит от числа лейкоцитов в крови. Выходу лизоцима из лейкоцитов способствует насыщение организма витаминами А, Е, С, В. Антибактериальные препараты, особенно антибиотики, задерживают его в лейкоцитах. Дисбактериоз кишечника также способствует снижению его активности.

Отмечается рост аллергических заболеваний у детей, их тяжесть состояния влияет на частоту повторных респираторных заболеваний. Отмечена важная роль реактинзависимых IgE-антител в развитии аллергических заболеваний и повторных острых заболеваний респираторного тракта. Группа детей часто и длительно болеющих респираторными инфекциями гетерогенна и большую часть её составляют дети, страдающие различными аллергическими проявлениями. Причём определение уровня общего IgE у ЧДБ детей имеет большое диагностическое и прогностическое значение [3]. Прогнозирование предрасположенности ребенка к аллергии возможно пренатально по уровню IgE в амниотической жидкости.

В развитии любого инфекционно-воспалительного процесса существенную роль играет состояние клеточного иммунитета. У детей с ОРЗ в период острых проявлений болезни отмечено снижение количества Т-клеток и угнетение их функциональной способности. Дети, у которых в начале заболевания отмечено снижение количества Т-лимфоцитов, имеют склонность к развитию осложнений. Низкие уровни Т-клеток, а также их угнетение под влиянием инфекции, видимо, являются одной из причин частой респираторной заболеваемости, что может рассматриваться как признак вторичного иммунодефицита. Одновременно в остром периоде выявлено снижение количества Т-супрессоров по сравнению с их содержанием у эпизодически болеющих детей. Кроме того, отмечено повышение количества О-лимфоцитов и макрофагосуппрессирующих факторов на фоне снижения уровня В-лимфоцитов. В результате блока и повреждения рецепторов происходит утрата иммунной компетенции частью Т- и В-клеток или происходит усиленный выброс некомпетентных в иммунном отношении лимфоцитов из лимфоидных органов или костного мозга. С другой стороны, уменьшение количества Т-клеток может рассматриваться и как защитно-приспособительная реакция организма, в результате которой появляется возможность усиленной продукции иммуноглобулинов и антител.

При повторных респираторных заболеваниях происходит нарушение интерферонообразования, причиной которого может быть снижение

активности неферментных катионных белков нейтрофилов комплемента и В-лизинов. При уменьшении выработки гормонов и медиаторов тимуса могут происходить изменения тимусзависимого иммунитета. Причиной незавершенности нормальных фаз воспалительного процесса персистенции вирусных инфекций, обострения хронических очагов инфекции может быть нарушение функции Т-лимфоцитов. В отечественной и иностранной литературе уделяется большое внимание субпопуляциям Т-лимфоцитов человека, несущим на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту IgG и Fc-фрагменту IgM. Они способствуют осуществлению иммунорегуляторных функций Т-лимфоцитов человека.

Для часто болеющих детей с atopическими состояниями и аллергическими заболеваниями характерно функциональное изменение Т-лимфоцитов, снижение их количества в периферической крови, наблюдающееся за счёт уменьшения Т-лимфоцитов. Аналогичные результаты получены с использованием моноклональных антител, они показывают снижение ОКТ-8 клеток у ЧДБ лиц с atopической бронхиальной астмой или atopическим дерматитом. У ЧДБ детей отмечалось снижение Т-активных клеток по сравнению со здоровыми детьми, аналогичная зависимость отмечена у больных бронхиальной астмой [5].

При частых заболеваниях респираторного тракта выявляются изменения и местного иммунитета, что влияет на длительность, степень тяжести и прогноз заболевания, характер осложнений. Устойчивость организма к инфекциям зависит в большей степени от состояния местных иммунных механизмов. Резистентность слизистых оболочек определяет титр секреторных антител, концентрации иммуноглобулинов, интерфероновую активность лейкоцитов, количество лизоцима, вирусных ингибиторов, образующихся локально в этой области. Важную роль в секрете верхних дыхательных путей играет IgG. Отмечено увеличение концентрации IgG в секрете у детей, страдающих ОРЗ.

При тонзиллитах, отитах в остром периоде воспалительного процесса возрастает содержание IgM в респираторном тракте. Секреторный компонент IgA (sIgA) является доминирующим классом иммуноглобулинов в секретах респираторного и желудочно-кишечного трактов. IgA усиленно секретируется при местном воспалении, отличается от сывороточного наличием секреторного компонента и является одним из важных средств защиты дыхательного аппарата. Низкие уровни IgA или его отсутствие в слюне являются обычной формой первичных иммунодефицитов и встречаются у детей с рецидивирующими инфекциями и atopическими заболеваниями. Несмотря на то что секреторные иммуноглобулины являются лишь частью общего механизма защиты организма про-

тив инфекции, снижение секреторного IgA может свидетельствовать об иммунодефиците в ответ на вирусную инфекцию при рините или ОРЗ. Размножение и локализация вируса в слизистой респираторного тракта вызывает нарушения местного иммунитета. Напряжённость специфического иммунитета возрастает при повторных контактах с вирусом и бактериями, что свидетельствует о наличии иммунной памяти в механизме продукции сывороточных антител. Этим объясняется большая устойчивость детей старшего возраста к вирусным заболеваниям. Недостаток местных антител может привести к «носителству» даже при наличии системного иммунитета, а локальная вирусная инфекция может продолжаться без клинических проявлений заболевания [19, 20].

Большая роль в устойчивости слизистых оболочек к инфекции придается лизоциму, который синтезируется в респираторном тракте клетками моноцитарно-макрофагального ряда и бронхиальных желез. Лизоцим действует совместно с IgA-антителами и комплементом. Синтез sIgA и лизоцима контролируется одним механизмом. Снижение концентрации лизоцима в секретах даже при высоком уровне sIgA обуславливает уязвимость слизистой к действию повреждающих факторов.

Сохранение постоянства внутренней среды организма контролирует фагоцитарная система. Одним из показателей состояния естественной резистентности организма является фагоцитарная активность нейтрофилов, тест информативен, но применение его у ЧДБ детей не нашло должного широкого применения. Показатели НСТ-теста бывают повышены при заболеваниях вирусной этиологии. Частота и тяжесть ОРЗ зависит от дефектов иммунитета, наследственной предрасположенности, ряда экологических факторов, а состояние эндокринной системы — менее изучено [4, 6, 21—25].

Роль эндокринной системы

Основой гомеостатической регуляции является взаимозависимые (так же как в филогенезе) иммунная и эндокринная системы. О взаимосвязи иммунной и эндокринной систем свидетельствуют исследования, в которых показано, что у тимэктомированных или иммунологически незрелых животных разных видов нарушается половая дифференциация, функционирование гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Замедленное эндокринное созревание у животных закономерно приводит к значительному снижению иммунологической компетентности [9, 24].

При воздействии на детский организм неблагоприятных экологических условий, ионизирующего излучения, ряда социальных факторов особое значение приобретает возникновение компенсаторных и адаптационно-приспособи-

тельных механизмов наиболее жизненно важных и радиочувствительных органов и тканей для уменьшения нежелательных эффектов. В этих условиях возможно изменение функциональной активности гипофизарно-тиреоидной и адреналовой систем, активно участвующих в основных адаптационных процессах [6, 7, 18, 26].

Взаимосвязь нейроэндокринной и иммунной систем исследована на уровне функции вилочковой железы, которая вырабатывает тимозины — специфические полипептидные гормоны, ответственные за дифференцировку Т-лимфоцитов и их субпопуляций. В области гипоталамуса и желудочков мозга выявляется тимозин. Хирургическое или фармакологическое воздействие на нейроэндокринную систему влияет на тимусзависимый иммунитет, неонатальная тимэктомия животных изменяет секрецию гормонов гипофиза (СТГ, АКТГ, пролактина, гонадотропинов), а введение гормонов вилочковой железы устраняет эти изменения [15, 16, 24, 27—32].

Глюкокортикоиды (ГК) ингибируют синтез лимфокинов, как и стресс повышают восприимчивость к заболеваниям. Иммунный ответ организма может изменять электрофизиологическую активность и катаболизм норадреналина в некоторых структурах гипоталамуса. Установлена связь повреждений задних отделов гипоталамуса с иммуносупрессивным действием на функцию макрофагов, которое проявляется нарушением лизосомальной активности и их поглотительной способности [7, 8, 19, 20, 33—35].

Установлено наличие противовоспалительного действия у СТГ. Введение СТГ ускоряет развитие вилочковой железы, селезёнки, лимфатических узлов и восстанавливает антимикробные свойства сыворотки крови животных, сопротивляемость которых была снижена предварительным введением АКТГ [6, 11, 18, 26, 36].

Особую значимость приобретают исследования по проблеме функционирования нейроэндокринно-иммунной системы и её фрагмента — взаимосвязи ГК и иммунитета. Иммунологические эффекты ГК следует рассматривать в трёх направлениях: действие на кинетику циркулирующих лейкоцитов, на функциональное состояние лейкоцитарных клеток и на сосудистый эндотелий. Введение ГК сопровождается в первые 4—6 часов снижением количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и повышением нейтрофилов в периферической крови. Введение ГК угнетает кооперативный иммунный ответ путём торможения миграции лимфоцитов из тимуса. Перераспределительный эффект ГК более затрагивает Т-хелперные лимфоциты и в меньшей степени — популяции Т-супрессорных и В-лимфоцитов. Физиологическая концентрация кортизола в крови оказывает сдерживающее действие на миграцию стволовых клеток [4, 5, 9, 24].

Показана способность ГК тормозить хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов и выход протеолитических энзимов из клетки. Высокие и малые дозы ГК оказывают литический эффект на Т-лимфоциты, иммуносупрессивное действие на Т- и В-лимфоциты. Кортикостероиды тормозят реакцию бласттрансформации лимфоцитов на митоген, угнетают пролиферативный ответ Т-клеток на митоген, блокируя продукцию интерлейкина-2. Высокие дозы ГК снижают сывороточные иммуноглобулины А и G [16, 25, 26, 32, 37].

В пуле лимфоцитов, не имеющих поверхностных маркёров для Т- и В-лимфоцитов, выделяют натуральные клетки-киллеры НК и клетки с антителозависимой цитотоксичностью, которые изменяются под действием ГК. Антидиуретический эффект ГК достигается блокадой интерлейкина-1, продуцируемого моноцитарно-макрофагальными клетками. Под действием ГК угнетается бактерицидная активность моноцитов. Высокие дозы ГК предотвращают агрегацию нейтрофилов, подавляя образование интерферона. Прослежена взаимосвязь между функцией щитовидной железы и фагоцитарной активностью клеток: при гипертиреозидных состояниях обнаружена активация, при гипотиреозе — угнетение фагоцитоза [1, 2, 5, 9, 38].

Угнетение функции щитовидной железы ведёт к снижению интенсивности интерферонообразования лейкоцитами крови. Лечение трийодтиронином в течение 1—1,5 месяцев приводит к нарастанию титров интерферона в сыровотке больных. Гипотиреоз сопровождается подавлением неспецифических гуморальных факторов защиты, таких как бактерицидная, комплементарная и лизосомальная активность клеток.

Собственные исследования

Нами проводятся исследования по идентификации взаимоотношений вышеперечисленных параметров здоровых и ЧДБ детей с выявлением отличий во взаимодействии и установлении корреляции между ними. Это явилось научным обоснованием назначения детям иммуотропных препаратов. С целью оздоровления применялись разные способы и методы стимуляции защитных сил организма. Использованы иммуномодуляторы различных групп, в зависимости от медикаментозного воздействия отмечалось снижение заболеваемости у детей на 20—30%, а в ряде случаев — в 3—5 раз.

Патогенетической основой инфекций верхних дыхательных путей, заболеваний ЛОР-органов является нарушение иммунной реактивности организма с угнетением местного иммунитета (дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета), который лежит в основе противинфекционной резистентности [4, 5, 24].

Комплексная реабилитация детей должна включать в себя: закаливающие мероприятия, ра-

циональную диетотерапию, фитотерапию и медицинские препараты.

Предметом нашего выбора явился метилглюкамин акридоната (циклоферон) — ранний индуктор эндогенного интерферона смешанного типа. Препарат применен нами для экстренной профилактики во время начинающегося подъёма заболеваемости ОРЗ у ЧДБ детей в сочетании с немедикаментозными методами лечения, закаливающими процедурами, фито- и диетотерапией, поскольку препарат подавляет репродукцию широкого спектра респираторных возбудителей и оказывает иммунокорригирующее влияние на систему иммунитета [4, 24].

Все дети имели 2-ю группу здоровья. Среди пациентов преобладали лица с А(II) и В(III) группами крови, что совпадает с данными литературы. В случаях В(III) группы среди клинических проявлений преобладал обструктивный синдром, а у детей с А(II) группой — респираторные заболевания осложнялись пневмонией. С небольшим исключением (5%) дети имели среднее, гармоничное физическое развитие. Контрольную группу составили дети, которые реабилитировались при помощи традиционных методов лечения.

При изучении клеточного иммунитета, выявлено, что при отсутствии разницы в процентном соотношении Т-клеток ($p > 0,05$), снижение абсолютного количества Т-общих лимфоцитов и их субпопуляций — достоверно ($p < 0,05$). Соотношение СД4/СД8 склоняется в сторону преобладания Т-клеток с супрессорной активностью. Для уточнения механизмов функционирования иммуно-эндокринной системы нами изучен характер коррелятивных взаимосвязей между уровнем гормонов, с одной стороны, и факторами иммунитета — с другой.

Выявлена прямая положительная коррелятивная связь между СТГ и Т-супрессорными клетками ($r = 0,55$), IgA ($r = 0,3$), IgG ($r = 0,2$), ТТГ ($r = 0,45$). Между СТГ и кортизолом, IgM — отрицательная взаимосвязь ($r = -0,5$ и $r = -0,1$ соответственно). Такая же обратная связь у СТГ с Т3-гормоном ($r = -0,1$), при отсутствии её у Т4.

Несмотря на то что изучение взаимосвязей между иммунной и эндокринной системами проводилось нами с целью подбора новых путей реабилитации ЧБД, мы не можем не отметить выявленную закономерность. У здоровых детей обнаружена прямая корреляционная зависимость между кортизолом и Тх-клетками, тогда как с остальными субпопуляциями связь обратная.

Нами подтверждено мнение о том, что поддержка иммунного статуса взаимосвязана с функцией гипофизарно-надпочечниковой системы. Это выражается связью гормонов с клетками, осуществляющими антителогенез и участвующими, в свою очередь, в регуляции гуморальных

функций. Выявлено, что АКТГ положительно коррелирует с В-лимфоцитами ($r=0,5$) и отрицательно — со всеми классами иммуноглобулинов.

У здоровых детей обнаружена обратная связь АКТГ и кортизола, что подтверждается влиянием кортизола на синтез иммуноглобулинов (положительная связь). Установлены положительные корреляции АКТГ с Т-0-лимфоцитами ($r=0,8$), указывающие на значение АКТГ в поддержании оптимального уровня Т-клеток. У этих же пациентов выявлена разнонаправленность взаимосвязей обеих форм гормонов щитовидной железы с АКТГ. Для поддержания гомеостаза необходима содружественная реакция Т-лимфоцитов и Т-супрессорных клеток, определённый баланс Тх/Тс.

Частое выявление энтеровирусов как у ЧБД, так и у здоровых детей свидетельствует о значительном количестве носителей этих вирусов в популяции. Респираторные вирусы в осадке мочи выявляются чаще у часто болеющих детей, по сравнению со здоровыми лицами. Более высокий процент обнаружения в целом вирусных антигенов в клетках осадка мочи у часто болеющих, преобладание антигенов РС-вируса и вируса гриппа, очевидно, отчасти может объяснить тяжёлое, рецидивирующее течение вирусных инфекций у детей обследуемой группы, превалирование в период заболевания таких синдромов, как гипертермический, обструктивный бронхит и проч.

Респираторная патология у трети детей сопровождалась ярко выраженным обструктивным синдромом, в раннем периоде детства у них были проявления псевдоаллергии.

При анализе характера течения остальных респираторных заболеваний отмечены наиболее часто встречающиеся формы: бронхит — у 72% (у 20% с обструктивным синдромом), гипертермический синдром — у 63% (с фебрильными судорогами у 31% обследованных детей), астенический — у 50%, лимфопролиферация — у 42%, вегетативная дисфункция — около 70% случаев.

У пациентов обеих групп выявлен палочкоядерный сдвиг ($p<0,05$), нейтропения ($p<0,05$), эозинофилия ($p<0,05$), склонность к лейкопении ($p>0,05$), лимфоцитозу ($p>0,05$), анемизации организма ($p>0,05$).

Нами выявлена взаимосвязь между ЦИК и иммуноглобулинами всех классов, это позволяет предположить, что одним из пусковых механизмов ПРЗ является цитотоксическое действие иммунных комплексов, в состав которых могут входить иммуноглобулины. При высоком уровне ЦИК иммуноглобулины, как правило, были низкими.

При анализе клеточного звена иммунитета установлено, что в группе ЧБД имеется Т-лимфопения и В-лимфоцитоз, дисбаланс Тх/Тс с преобладанием Т-супрессорных клеток, снижение Т-активной субпопуляции лимфоцитов.

Иммунологические нарушения часто сопутствовали изолированному повышению ТТГ и сочетанию повышенного выброса ТТГ с гиперпродукцией гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4) — как компенсаторная реакция детского организма для поддержания гормонального гомеостаза. И наоборот, иногда явления лабораторного гипотиреоза, увеличение щитовидной железы, высокий уровень ТТГ и нарушение баланса в системе СТГ — инсулин наблюдались параллельно с нарушениями иммунитета.

Нами показано, что у часто болеющих ПРЗ, наряду с потерей привычных корреляций, появились новые защитно-приспособительные реакции для предупреждения иммуно-эндокринной недостаточности. Они выражаются в исчезновении значительной связи между СТГ и Тс, в стимулирующем эффекте СТГ на гуморальный иммунитет, в изменении характера связей между гормонами передней доли гипофиза и иммунными факторами.

Отмечались коррелятивные взаимосвязи между Т- и В-лимфоцитами ($r=0,61$ и $r=0,7$), Тх и В-клетками ($r=-0,4$ и $r=-0,6$), ЦИК и IgM ($r=0,5$). У В- и Т-лимфоцитов с супрессорной активностью, В-клеток и IgG, Тх и IgG — отмечались отрицательная связь, а у Тх и IgM она положительна.

Отсутствие связи между В-лимфоцитами IgA и IgM может помочь в объяснении патогенеза ПРЗ, склонности к персистенции инфекции и хронизации процесса. Усилия, направленные на восстановление утраченных связей, помогут улучшить конечный результат — уменьшение частоты заболеваний.

Учитывая сведения иммунограмм, используя формулы В. В. Ткаченко, нами рассчитаны индекс напряжённости иммунитета (ИНИ) и интегральный показатель неспецифической иммунологической резистентности (ИПНР), как у здоровых, так и у часто болеющих детей.

$$P = G / IK,$$

где P — ИНИ; G — IgG (г/л); I — абсолютное количество лейкоцитов; K — нормировочный коэффициент = 100; $p=0,3-0,5$.

Для прогнозирования времени начала и длительности очередного заболевания, периодичности его возникновения мы впервые у детей предложили использовать данные ИНИ.

Интегральный показатель неспецифической резистентности (ИПНР) рассчитывается по формуле:

$$P1 = (K_i (a_i - a_j)) / (a_i - a_j),$$

где $i = 1, 2, \dots, 7$; P1 — ИПНР; K_i — относительный статистический вес того показателя (константа); a_i — величина того показателя у пациента в момент исследования; a_j — известная из практики величина того показателя, соответствующая

Эффективность применения циклоферона в сочетании с рефлексотерапией

Показатели	До лечения	После лечения
Кратность/год	7,9±1,2	4,5±1,2*
Общая продолжительность/год	88,5±3,6	40,3±2,7*

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения.

ющая наименьшей резистентности организма; а₁ — известная из практики величина того показателя, соответствующая наибольшей резистентности организма; PIN = 110—140.

Применение на практике расчёта показателей напряжённости иммунитета и неспецифической резистентности позволило нам прогнозировать тяжесть течения и частоту повторения респираторных заболеваний, время начала очередного курса реабилитации.

В зависимости от данных лабораторного и клинического обследования каждому пациенту подобрана индивидуальная схема реабилитации, которая обязательно включает в себя фоновое лечение (массаж и фитотерапию по характеру ИС) в сочетании с курсом циклоферона.

Предложенные схемы реабилитации достаточно продолжительны, требуют большого внимания и участия в оздоровительном процессе родителей и значительной затраты ими времени, что подходит не для всех семей, так как часть из них желает «немедленного», быстрого результата. В результате проведённого курса лечения добились сокращения частоты ПРЗ на 50%, продолжительности их на 30—40%, средней длительности одного эпизода — на 30% (показатели в результате лечения традиционными методами были равны соответственно: 30—35, 25—30, 20—25%).

Таким образом, разработанный нами новый подход к оценке состояния здоровья, формированию групп риска склонности к ПРЗ, частоты их возникновения, тяжести и длительности течения у детей-дошкольников, а также по профилактике, лечению, реабилитации часто болеющих детей основан на глубоком изучении гормонального профиля и иммунного статуса ребёнка, данных анамнеза и клинического обследования.

Применение циклоферона в сочетании с рефлексотерапией предотвратило вспышку вирусных инфекций в зимне-весенний период (таблица), способствовало снижению заболеваемости в 1,8 раза, уменьшило в 2,2 раза длительность эпизодов заболеваний и число дней с временной утратой трудоспособности у родителей пациентов. Эти мероприятия привели к снижению экономических затрат.

У сорока детей, получавших комплексную терапию, после первого курса лечения отмечена нормализация или тенденция к нормализации показателей иммунологического статуса и, как следствие, изменение гормонального статуса. У

20 пациентов при улучшении клинической картины лабораторные показатели не изменились, им был предложен повторный курс терапии. При повторных курсах заболеваемость у детей снизилась уже в 2 раза, уменьшилась длительность отдельного эпизода на 2—3 дня, уменьшились проявления синдрома лимфаденопатии.

Таким образом, в комплексную терапию, вне зависимости от характера иммуногормональных нарушений, рекомендуется включать циклоферон (в дозе 10 мг/кг массы тела в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки, далее 1 раз в 3 дня, до 15 приёмов), повторные курсы целесообразно проводить через три недели при сохранении нарушений в иммуногормональном статусе.

Ранее [39] показана 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 ОРЗ. У больных ОРЗ, осложнённым лакунарной ангиной, нормализация температуры (в первые 48 часов) отмечена у 88% больных, против 24% пациентов, получавших антибиотики. Показано снижение (в 2,4—4,4 раза) заболеваемости ОРВИ (при использовании циклоферона), как у детей, так и у подростков. Наблюдалась смена структуры ОРЗ среди заболевших детей, увеличивались лёгкие, уменьшались тяжёлые и осложнённые (в 4,3 и более раза) формы заболеваний. Была подтверждена клиническая эффективность экономическим критерием «затраты-эффективность». Наблюдали уменьшение (в 1,4 раза) числа обострений бронхиальной астмы и частоты ОРЗ (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. IL-4, IFN- α и IFN- γ участвуют в регуляции синтеза IgE. IL-4 активирует его продукцию, а IFN- α и IFN- γ ингибируют синтез IgE. Эффект от терапии циклофероном бронхиальной астмы составил 71%, сохранялся в течение полугода после окончания терапии, повышая (в 2 раза) способность лейкоцитов к синтезу IFN- α и IFN- γ .

Часто и длительно болеющие дети должны находиться под диспансерным наблюдением весь период реабилитации. Критерием ранней диагностики иммунологических нарушений, выявления склонности детей к ПРЗ, формирования «группы риска» часто и длительно болеющих, а

также оценки качества проведённого лечения, стабильности параметров гормонограммы и иммунитета (с целью прекращения диспансерного наблюдения) могут быть данные, полученные при расчёте ИНИ и ИПНР.

Метод основан на изучении иммуногормональных взаимоотношений и выбора мер воздействия, имеет определённую этапность. Скрининговое тестирование детей проводится при помощи анкеты ВОЗ и карты скрининга, предложенной нами. Комплексное, первичное клиничко-лабораторное тести-

рование отобранных детей, определение характера иммуногормональных нарушений, подбор профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий проводится в условиях детской поликлиники (4 курса по 10 сеансов в течение первого года). Реабилитационные и профилактические мероприятия проводятся пролонгированными методами фитотерапии (поликлиника — семья), 2 курса по 10 сеансов — во второй год, циклоферон — по схеме. Поддерживающая терапия 2 раза в год (семья) — на третий год (весна, осень) — циклоферон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войтович Т. Н. Этиологические и патогенетические факторы развития и течения повторных респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 Акад. мед. наук, НИИ педиатрии. М.: 1992; 36.
2. Инфекционные болезни у детей / Под редакцией Д. Марри. М.: 2006.
3. Рациональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста / Под редакцией М. Г. Романцова и соавт. М.: 2009.
4. Романцов М. Г., Горячева Л. Г. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. Издание 1. СПб.: 2007.
5. Новиков П. Д., Новиков Д. К. Клиническая иммунология. Витебск, 2006.
6. Fovensky J., Vigas M., Lokaj J. Effect of growth hormone on the metabolic activity of phagocytes of peripheral blood in pituitary dwarfism and acromegaly. *Endocrinol Exp* 2002; 16: 129—134.
7. Sakiz E., Guillemin R. Inter effects of purified hypothalamic TRF on the acute secretion of TSH and ACTH. *Endocrinology* 2000; 74: 797—801.
8. Tarro G. Virus immunodeficiency. *Clin Europ* 2005; 24: 1: 42—42.
9. Лысенко И. М. Частая респираторная заболеваемость у детей. Витебск, 2012.
10. Agarwal M. K. Comparative studies on heterogeneity of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. Multiple molecular forms of steroid hormone receptors. *Amsterdam* 2007; 93—112.
11. Rinne U. K. Experimental electron microscopic studies on neurovascular link between the hypothalamus of neuroendocrinology. *Internat. Symposium on Neurosecretion* 2000; 220—231.
12. Rubin B. K. The evaluation of the child with recurrent chest infections. *Pediatr Infect Dis* 2000; 4: 1: 88—98.
13. Alexis M. N., Stylianopoulou F., Kitrako E. The distribution and properties of the glucocorticoid receptor from the rat brain and pituitary. *J Biol Chem* 2003; 258: 8: 4710—4714.
14. Allansmith M. R., Ebersole J. L., Burns C. A. IgA anti-bodies levels in human tears, saliva and serum. One the secretory immune system. *New York*. 2003; 766—768.
15. Blaszczyk E., Kulczy K. B. Ocena stanu odpornosci komorkowej i humoralnej w przebiegu nawracajacych i przewleklych chorob oskrzeli i pluc u dzieci przed i po immunostymulacji lewamisolem. *Wiad Lek* 2005; 38: 7: 495—499.
16. Daniele R. P. Cell-mediated immunizing in pulmonary disease. *Hum Pathol* 2006; 17: 2: 154—160.
17. Davis L. Immunological adjuvants of natural origin and their adverse effects. *Adverse Drug React Acute Poison Rev* 2006; 5: 1: 1—21.
18. Leeshner T. A., White R. M., Broder S. X-Linked hypogammaglobulinemia and isolated GH-deficiency. *New Engl J Med* 2000; 302: 1429—1434.
19. Jackson R. A., Haynes B. F., Burch W. M. et al. T-Cells in new onset Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 59: 187—190.
20. Tell G. P., Haour F., Saez S. M. Hormonal regulation of membrane receptors and cell responsiveness. A review. *Prog Endocrinol Metabolism* 2002; 27: 10: 1566—1592.
21. Abo A. Д. Патофизиология фагоцитов. М.: 1961; 238—241.
22. Вережагина Г. В., Леонова Л. Н., Керова А. Н. Гормональный баланс здоровых людей (радиобиологический анализ). *Мед радиол* 2001; 2: 16—20.
23. Ветров В. П., Большакова П. С., Танерова Л. Н. Многофакторная оценка риска возникновения заболеваний у детей. *Педиатрия* 2004; 4: 64—67.
24. Фомин В. В., Козлова С. Н., Князев Ю. А. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей. *Свердловск*, 1991; 1985; 235.
25. Fauci A. S. Mechanisms of corticosteroid action of lymphocyte subpopulation. *Clin Exp Immunol* 2000; 241: 54—62.
26. French M. A. H., Harrison G. Serum Ig G subclasses in patients with an increased susceptibility to respiratory tract infection. *Austral N Z J Med* 2007; 17: 4: 402—406.
27. Bierregaard P. Housing standards, social group and respiratory infections in children of Upernavik, Greenland. *Scand J SocMed* 2003; 11: 3: 107—111.
28. Bottoms G., Toetsch D. Subcellular distribution of the corticosterone fraction in brain, thymus, heart and liver of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 2001; 124: 2: 662—665.
29. Botton R. W., Hlava G. L. Salivary IgA cariogenic microorganisms in children. Correlation with caries activity. *The secretory Immune system*. New York. 2003; 789.
30. Cross R. J., Markesberg W. R., Roszman T. L. Hypothalamic-immune interaction. Neuromodulation of natural killer activity by lesioning of the anterior hypothalamus. *Immunology* 2004; 51: 399—405.
31. Cornillic P. I., Lanwerune I. M., Corboel L. Atypical bronchial cilia in children with recurrent respiratory tract infections. A comparative ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 2004; 178: 6: 595—604.
32. Dalli E., Barbieri C., Salvati L. Aspetti clinici e valutazione dell'immunità umorale in bambini con infezioni ricidivanti dell'apparato respiratorio trattato con una sospensione di antigeni batterici per uso orale. *Aggiornamenti* 2007; 38: 1: 9—13.
33. Tietz N. W. Клиническая оценка лабораторных тестов. М.: 2003; 480.
34. Verhoeven G. F. M., Wiesen J. D. The syndroms of primary hormone resistance. *Metabol Clin Exper* 2008; 28: 3: 253—289.
35. Szocs A., Scipkes J., Acs M. Infective reproductors of the superior ear factor determinant in chronic otitis media with effusion. *Oto-Rhino-Laryng* 2003; 28: 4: 283—288.
36. Fernald G. W., Almond V. R., Henderson F. W. Cellular and humoral immunity in recurrent respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2003; 17: 9: 753—758.
37. Digeon M., Laver M., Riza I. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethyleneglycol. *J Immunol Meth* 2007; 16: 165—183.
38. Иванов В. И. Традиционная медицина. Опыт отечественной и восточной народной медицины в современной лечебной практике. М.: 1991; 425.
39. Синдром часто болеющий ребенок. Синдром воспаления дыхательных путей у детей / Под ред. М. Г. Романцова. Краснодар. 2012; 136—152.

Противогриппозный химиопрепарат Дейтифорин

С. Н. ТАНДУРА¹, В. В. ЗАРУБАЕВ², П. М. АНФИМОВ², О. И. КИСЕЛЕВ²

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва

² ФГБУ «НИИ гриппа» Минздравсоцразвития, Санкт-Петербург

Deitiforine, an Antiinfluenza Chemotherapeutic

S. N. TANDURA, V. V. ZARUBAEV, P. M. ANFIMOV, O. I. KISELEV

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow
Influenza Research Institute, St. Petersburg

Проблема профилактики и терапии гриппозной инфекции остается одной из приоритетных задач медицинской науки и практического здравоохранения. В обзоре рассматриваются вопросы противовирусной активности отечественного низкомолекулярного препарата Дейтифорин. Приведены литературные данные о токсичности препарата, спектре его специфической активности в опытах на культуре клеток, куриных эмбрионах и на лабораторных животных, а также обсуждается проблема резистентности вирусов гриппа к каркасным соединениям, в частности, ремантадину и Дейтифору.

Ключевые слова: гриппозная инфекция, профилактика, терапия, противовирусная активность, Дейтифорин.

The problem of prophylaxis and therapy of influenza infections remains one of the priority goals for medical science and practical health care. The review includes the discussion of antiviral activity of Deitiforine, a Russian chemotherapeutic. The data on the toxicity and the specific activity spectrum in cell cultures, chicken embryos and laboratory animals are presented. The problem of the influenza viruses resistance to cage compounds and in particular to rimantadine and Deitiforine is also discussed.

Key words: influenza, prophylaxis, therapy, antiinfluenza activity, Deitiforine.

Введение

До открытия вируса иммунодефицита человека грипп был последним неконтролируемым и остается наиболее распространенным и самым массовым инфекционным заболеванием людей на Земле, которым ежегодно болеет более 10–15% населения промышленно развитых стран. Вирус гриппа вызывает повторяющиеся эпидемии с массовыми заболеваниями людей и смертностью.

Среди вирусов, вызывающих ежегодные эпидемии в человеческой популяции, идет постоянная смена антигенных характеристик (антигенный «дрейф») в молекулах поверхностных белков вириона (гемагглютинаина и нейраминидазы), не выводящая вирус за пределы подтипа. Случаи заражения людей новым вирусом «птичьего гриппа» H5N1 с высокой летальностью [1, 2], а также данные об инфицировании работников птицеферм вирусами гриппа других подтипов свидетельствуют о том, что существует реальная опасность возникновения вирусов-реассортантов с полной заменой гемагглютинаина и нейраминидазы (антигенный «шифт»). В течение нескольких лет ожидалось, что мир может оказаться на поро-

ге новой глобальной эпидемии гриппа (пандемии) [3], что и произошло в 2009 г. с появлением нового подтипа вируса А (H1N1) 2009.

Высокая степень изменчивости антигенной структуры вирусов гриппа является основной причиной непредсказуемости и неуправляемости эпидемий. Для появления пандемических вирусов гриппа существует постоянный источник генов это водоплавающие и перелетные птицы, у которых установлено наличие всех 16 подтипов вируса гриппа А. Установлено, что вирус гриппа может преодолевать межвидовой барьер птица-человек напрямую, без промежуточного хозяина [4]. Регулярно выявляются новые вирусы гриппа А подтипа H1N1 с необычным геномом [5]. По мнению ведущих вирусологов, проблема гриппа остается одной из главных задач современной медицинской науки [6–9].

Очевидно, что профилактика эпидемий гриппа должна основываться на расширении антивирусных вакцин и химиопрепаратов [10]. В комплексе противоэпидемических мероприятий против гриппа и ОРЗ используют три основных способа предупреждения и лечения вирусных заболеваний — средства прямого действия: вакцинация и химиотерапия (специфическая защита), а также препараты непрямого действия (неспецифическая терапия). Несмотря на определённые

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.
Институт органической химии им. Л. Д. Зелинского РАН

достижения в области фармакотерапии гриппа последних лет и создания новых противовирусных препаратов, в большой доле случаев больные используют симптоматические средства.

Как показала ситуация 2009 г., распространение нового пандемического вируса среди людей идет быстрее, чем практическая медицина способна осуществить производство вакцины и вакцинацию эпидемически значимой части населения. Поэтому поиск и создание эффективных противовирусных средств прямого действия и возможно более широкого спектра активности на основе продуктов синтетического происхождения остается чрезвычайно важной задачей практического здравоохранения.

В настоящее время современные противовирусные стратегии должны включать два основных фактора: новые препараты должны не только эффективно предохранять от инфекции гриппа, но и иметь доступную цену [11]. При массовом распространении гриппа люди, живущие в большинстве стран мира, не в состоянии купить лекарства, которые достаточно дороги при производстве. Для большей части человеческой популяции на Земле может потребоваться необходимость массового применения эффективных и доступных по цене противовирусных препаратов, которые можно легко и быстро произвести в больших количествах и переправить во все части мира.

Химиотерапия является одним из самых массовых, простых, достаточно эффективных и дешевых способов профилактики и лечения вирусных инфекций [12–18]. Роль химиопрофилактики особенно возрастает в период пандемий, когда появляется новый штамм гриппа с новой антигенной структурой [19, 20], а также если речь идет о пациентах с иммунодефицитами (реципиенты донорских органов и костного мозга, ВИЧ-инфицированные, пожилые и т. п.). С другой стороны, бесконтрольное применение химиопрепаратов, в особенности прямого действия, быстро приводит к селекции лекарственно-устойчивых штаммов, что существенно снижает эффективность не только профилактики, но и терапии уже заболевших людей.

Одной из причин появления устойчивых вирусных мутантов является крайне ограниченный набор противогриппозных химиопрепаратов [21]. Появление устойчивости к лекарствам зависит от набора используемых средств [22]. Известно, что имеется возможность предотвращения развития резистентных мутантов вируса гриппа при использовании комбинированного состава из двух препаратов с различным механизмом действия [23]. В последние годы было показано, что смеси из трёх уже известных лекарственных препаратов являются, возможно, наилучшим решением проблемы появления резистентных вирусов. Разви-

тие этого нового направления исследований в борьбе с сезонными заболеваниями входит в современную стратегию лечения гриппа [24]. Это позволяет надеяться, что негативные последствия резистентности вирусов можно минимизировать путём комбинирования и расширения ряда применяемых противовирусных средств.

Таким образом, учитывая опасность непредсказуемого распространения вируса гриппа для человечества, появления его резистентных мутантов и огромные сложности при создании эффективных противовирусных вакцин, более важную роль при эпидемических заболеваниях гриппом будет играть, вероятно, расширение набора доступных химиопрепаратов [25]. Настоящий обзор посвящен разработанному несколько десятилетий назад препарату Дейтифорин, который является достаточно эффективным и может внести свой вклад в реализацию современных стратегий лечения гриппозных инфекций.

1. Противовирусные препараты и каркасные органические соединения

Дейтифорин можно отнести к категории перспективных карбоциклических противовирусных препаратов, поставив его в один ряд с широко известными противогриппозными средствами Ремантадином, Амантадином и Адапромином.

Открытие этой группы препаратов связано с определённой случайностью. В начале 60-х годов фирмой Du Pont в США для лечения болезни Паркинсона разрабатывался препарат гидрохлорид 1-аминоадамантина — Амантадин (Amantadine), который имеет также и другие названия Симметрел (Symmetrel) и Мидантан (Midantanum). При проведении клинических испытаний в Бостонском госпитале произошла вспышка гриппа. Болели пациенты фактически на всех отделениях, кроме того, где пациенты принимали Амантадин. Амантадин был первым химиопрепаратом для профилактики и лечения гриппа А, который был лицензирован в США в 1966 г. После это началось активное изучение антивирусных соединений на основе производных адамантана и других карбоциклических производных, которое продолжается по сей день [26, 27].

Это наблюдение привело к бурному интересу к препаратам адамантанового ряда со стороны специалистов в области гриппа. Академик А. А. Смородинцев инициировал исследования адамантановых производных в СССР. В результате было получено около десятка новых производных (рис. 1).

Однако в нашей стране Амантадин не применялся, поскольку в Институте органического синтеза (г. Рига) в 1968 г. был синтезирован более эффективный препарат на основе адамантана — гидрохлорид 1-(1-аминоэтил) Адамантан (Реман-

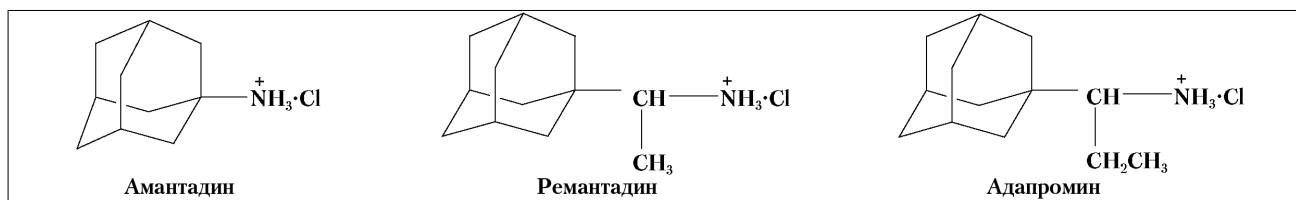


Рис. 1. Противогриппозные препараты — производные адамантана.

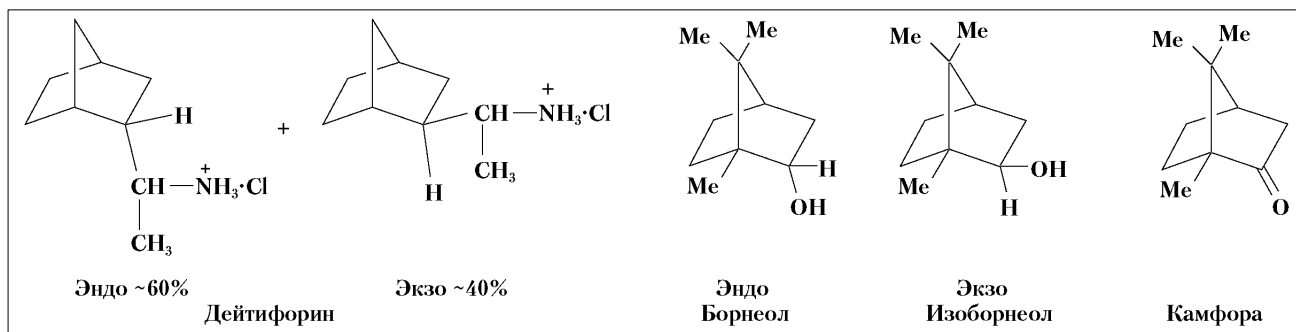


Рис. 2. Дейтифорин и производные Борнеола.

тадин), обладающий значительно меньшими побочными эффектами. Позднее в 1974 г. Ремантадин стал первым разрешённым к применению отечественным противовирусным средством, внедрён в производство и стал основным препаратом для лечения гриппа на период более 35 лет. Уже к концу 70-х годов был накоплен значительный опыт по применению ремантадина для профилактики и лечения гриппа. Опыт советских учёных подхватили в США только через 10 лет, но под другим, но сходным названием Rimantadin или Flumadine [28]. Амантадин и Ремантадин до настоящего времени широко применяются в Северной Америке [29, 30] и Европе [31]. Вся эта история весьма поучительна и вызывает глубочайшее уважение к создателям ремантадина.

Еще одним противовирусным препаратом на основе адамантана является Адапромин, который, в отличие от Ремантадина, оказался эффективен против вируса гриппа типа В, и был разрешен для медицинского применения в 1987 г. [32].

Карбоциклический остов адамантана блокирует трансмембранную функцию ионного канала белка М2 вируса типа А, необходимого на ранних стадиях после проникновения в клетку [25, 33, 34]. Стабильный полициклический каркас, который обладает конформационной жёсткостью и специфическими стерическими свойствами является, по-видимому, важной основой для создания новых препаратов с широкими возможностями для медицины, а также для изменения и улучшения фармакологических свойств существующих лекарств [35].

Другим перспективным противовирусным препаратом, производным карбоциклического ряда, является Дейтифорин (Deitiforine или эквивалентные названия Deitiforin, Deitiphorine,

Deutiforine). Он разрешён для медицинского применения в 1989 году. Дейтифорин содержит в молекуле бициклопентан (норборнан), а боковой фрагмент идентичен тому, который имеет ремантадин (рис. 2). Жёсткий каркас Дейтифорина имеет химическое строение подобное природному продукту борнеолу (borneol), который исторически называют камфорой с острова Борнео и который широко используется в народной медицине Китая и Индии [36—39].

Лекарственный препарат Дейтифорин представляет собой смесь эндо- и экзо-форм с соотношением примерно 60 и 40% соответственно [40]. Природный борнеол, входящий в группу бициклических терпенов, как и основная форма Дейтифорина, имеет эндо-ориентацию аминозаместителя (см. рис. 2). Изоборнеол, имеющий экзо-конфигурацию, в природе не встречается и получается синтетически при кинетическом контроле реакции.

Сравнение Дейтифорина с ремантадином свидетельствует, что замена адамантанового остова на норборнановый при идентичном боковом фрагменте приводит к расширению спектра антивирусной активности и уменьшению токсичности препарата, что особенно важно при разработке лекарственных форм для детей.

Впервые Дейтифорин был синтезирован в ИОХ АН Украины. Его противовирусная активность обнаружена в НИИЭМ Минздрава Республики Беларусь, а клинические испытания проведены в НИИ гриппа (Санкт-Петербург). В 1989 году Дейтифорин был разрешён для профилактики и лечения гриппа (Приказ Минздрава СССР № 535 от 22 сентября 1989 г.).

Технология синтеза Дейтифорина была несовершенна [41], что сдерживало широкое внедрение препарата в лечебную практику. Первая по-

Таблица 1. Влияние дейтифорина и ремантадина на общие синтезы ДНК, РНК и белка в клетках МДСК

Концентрация препаратов, мкг/мл	Ингибирование включения радиоактивных предшественников в клетках по сравнению с контролем, %					
	¹⁴ С тимидин		³ Н уридин		¹⁴ С аланин	
	дейтифорин	ремантадин	дейтифорин	ремантадин	дейтифорин	ремантадин
25	0	3	0	0	0	0
50	0	8	0	0	0	0
100	0	19	0	8	0	5
250	0	36	0	56	0	41
500	14	42	13	70	25	600
1000	67	100	30	100	53	100

пытка промышленной наработки субстанции в начале 90-х годов закончилась неудачно, поскольку опытная партия не соответствовала требованиям фармакопейной статьи по чистоте субстанции. При синтезе Дейтифорина самой сложной стадией является гидрирование оксима 2-ацетилнорборн-5-ена до 2-(1-аминоэтил)норборнана. Эта проблема в настоящее время успешно решена в ИОХ РАН при непосредственном участии его сотрудников Е. Ф. Литвина, Л. М. Козловой, Е. В. Шуваловой и В. З. Шарфа [39].

2. Биологическая активность Дейтифорина

2.1. Токсичность

Дейтифорин относится к малотоксичным препаратам, его токсичность для животных ($LD_{50} = 1265$) примерно вдвое ниже, чем у ремантадина ($LD_{50} = 620$) [42, 43]. Меньшая токсичность Дейтифорина дает возможность увеличения его дозировки при лечении гриппа и таким образом увеличивает антивирусный эффект по сравнению с ремантадином.

Для изучения влияния Дейтифорина на метаболические процессы в клетках МДСК был проведён радиографический анализ их РНК, ДНК и белков (табл. 1). Токсичность Дейтифорина в этих экспериментах проявлялась только при концентрации 500 мкг/мл, т. е. для клеток МДСК Дейтифорин был в 5 раз менее токсичен, чем ремантадин [44] (табл.1).

Действие Дейтифорина на клетки изучалось также при измерении патологии репродукционного аппарата клеток на примере клеточной линии МДСК. Изучение митотических режимов показало, что Дейтифорин в течение первых 24 ч после внесения в культуру в пределах нетоксических для клеточной популяции концентраций не оказывал существенного влияния на соотношение фаз митозов. По мере дальнейшего увеличения времени воздействия Дейтифорина в интервале 24–96 ч происходило прогрессивное нарастание количества метафазных митотических фигур. При этом на всех сроках наблюдения обнаружено их строго линейная зависимость от дозы химиопрепарата: для 24 ч —

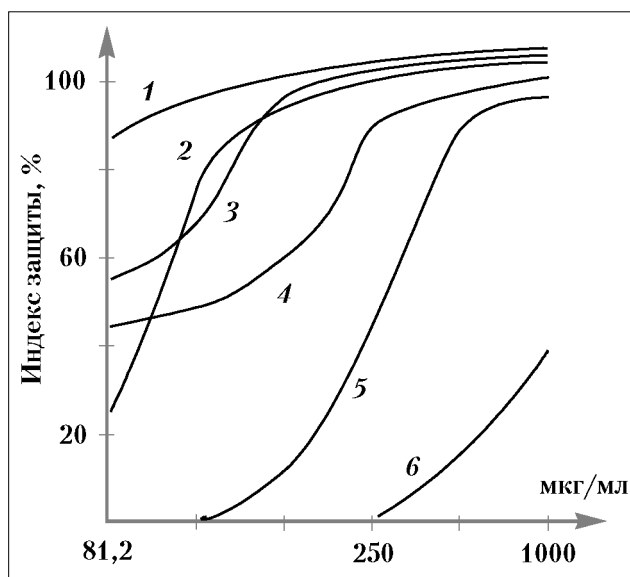


Рис. 3. Зависимость вирусингибирующего эффекта дейтифорина в отношении вирусов гриппа А и В от применяемых концентраций.

1 — А/PR/8/34(Н1N1); 2 — А/Виктория/35/72 (Н3N2); 3 — А/Гонконг/17/68(Н3N2); 4 — А/Минск/44/74 (Н3N2); 5 — А/Минск/10/77(Н1N1); 6 — В/СССР/69 [23].

коэффициент корреляции 0,989, 48 ч — 0,968, 72 ч — 0,999 и 96 ч — 0,999 [45, 46].

2.2. Противогриппозные свойства

Антивирусная активность 2-(1-аминоэтил)-бицикло[2.2.1]гептана известна давно [48–50] и достаточно хорошо изучена. Как противогриппозный препарат Дейтифорин оказывает равноценный с ремантадином защитный эффект при гриппозной инфекции [50] и способен не только эффективно подавлять вирусную репликацию, но и селективно воздействовать на вирусинфицированные клетки [51].

Оптически чистая экзо-форма 2-(1-аминоэтил)-бицикло[2.2.1]гептана, полученная из оптически чистого экзо-изомера 2-ацетилбицикло[2.2.1]гептана, была впервые предложена в качестве антивирусного средства в 1969 г. [47]. Позднее было показано, что при обычном гидрировании (в условиях термодинамического контроля реакции) из оксима 2-ацетилбицикло[2.2.1]гепт-5-ена получается смесь экзо/эндо

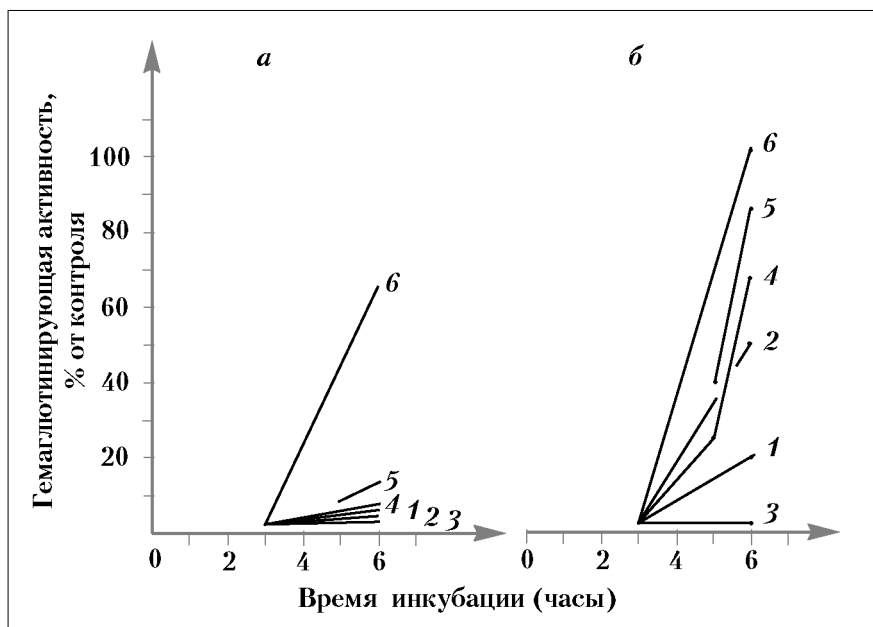


Рис. 4. Накопление гемагглютинирующей активности (ГА) в инфицированных клетках в присутствии Дейтифорина (а) и ремантадина (б). 1 — предобработка в течение 30 мин; 2 — внесение препаратов: на период адсорбции; 3 — сразу после абсорбции; 4 — через 30 минут после начала инкубации; 5 — через 3 ч от начала инкубации; 6 — контрольные пробы (без препаратов) [52].

изомеров 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептана, которая (в форме гидрохлорида под названием Дейтифорин) также является активным ингибитором вирусной репродукции [49].

Спектр противовирусной активности Дейтифорина (рис. 3), показывает, что он достаточно эффективен против вирусов гриппа А. Действие Дейтифорина является вирусспецифическим, поскольку в исследованных концентрациях он не вызывает структурно-морфологических и функциональных изменений в клетках [50, 51].

В присутствии Дейтифорина в клетки проникало 23% внесённого на адсорбцию вируса, а в случае ремантадина несколько меньше — 16%. Однако в случае Дейтифорина большая часть радиоактивного изотопа накапливалась в ядерной фракции клеток (67%) в отличие от клеток, обработанных ремантадином, где значительная радиоактивность была сосредоточена в цитоплазматической фракции (65%). Полученные данные свидетельствуют, что имеется различие в механизмах действия Дейтифорина и ремантадина на репродукцию вируса гриппа.

Таблица 2. Распределение вирусных структур в клеточных фракциях в присутствии химиопрепаратов [52]

Исследуемый материал	Включение меченых предшественников, %		
	без препарата	Дейтифорин	ремантадин
Клеточный гомогенат	30	23	16
Цитоплазматическая фракция	50,3	33	65
Ядерная фракция	49,7	67	35

Таблица 3. Антивирусные свойства производного бициклогептана и ремантадина в отношении различных вирусов гриппа на куриных эмбрионах [43]

Вирус	Химиотерапевтический индекс			
	дейтифорин		ремантадин	
	МПК-500*	МПК-125**	МПК-62*	МПК-31**
A/PR8/34 (H1N1)	2	0	1	0
AI Гонконг/68 (H3N2)	16	4	16	4
A/Виктория/35/72 (H3N2)	16	4	16	4
A/Минск/44/74 (H3N2)	8	2	8	2
A/Минск/10/77 (H1N1)	>16	>4	>16	>4
B/СССР/69	0	0	0	0

Примечание. * — максимально переносимая концентрация (МПК, мкг/мл) на 3-й день инкубации; ** — МПК, определенная на 7-е сутки.

Таблица 4. Эффективность дейтифорина и ремантадина при экспериментальной гриппозной инфекции куриных эмбрионов (вирус А/Гонконг/1/68) [43]

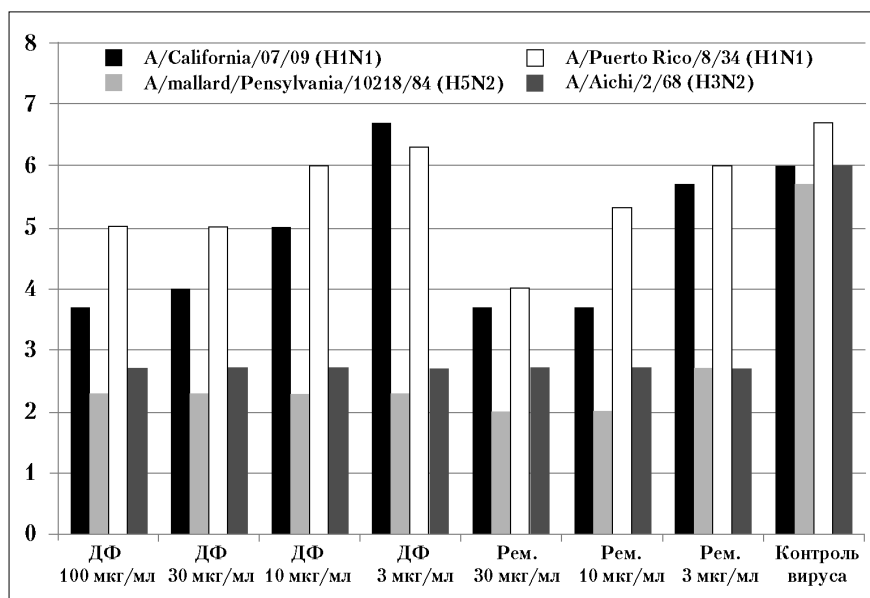
Препарат	Множественность инфекции, ЭИД ₅₀ /мл	Среднегеометрический титр вируса, log ₂ HAU*/0,2 mL	Разность с контролем, log ₂ HAU/0,2 mL
Дейтифорин	10	2,2	2,8
	100	5,9	3,1
Ремантадин	10	3,0	2,0
	100	7,2	1,8
Контроль вируса	10	5,0	0
	100	9,0	0

Примечание. * — гемагглютинирующих единиц.

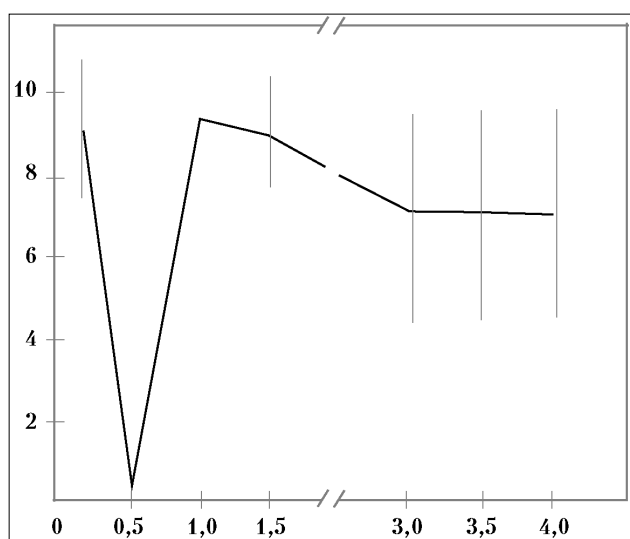
Дейтифорин, как и ремантадин, имеет примерно одинаковую степень активности в отношении 6 вирусов гриппа (табл. 3). Оба препарата обладают наиболее высокой активностью против вируса А/Минск/10/77 (H1N1), проявляют слабую активность в отношении вируса А/PR8/34 (H0N1) и не активны против вируса В/СССР/69. Дейтифорин при сравнимой с ремантадином дозировке проявлял высокую антивирусную активность в отношении вируса гриппа А/Гонконг/68 (H3N2) (табл. 4).

По данным нашей лаборатории, активность Дейтифорина и ремантадина в отношении четырёх вирусов гриппа разных подтипов была сходной (рис. 5). Дейтифорин обладал приблизительно втрое меньшей токсичностью, однако индексы селективности и спектр чувствительных вирусов для обоих препаратов оказались близкими.

Одним из факторов, определяющих характер действия известных производных адамантана, как и любых биологически активных соединений, является используемая концентрация. Рядом авторов показано, что каркасные соединения имеют довольно широкий диапазон нетоксических концентраций. Однако при определённых условиях максимальная активная концентрация может быть значительно ниже максимально переносимой концентрации (рис. 6). Таким образом, зависимость эффекта таких соединений от концентрации своеобразна, нелинейна и характеризуется снижением способности подавлять размножение вируса при дозах, превышающих максимально эффективную концентрацию. Это является общим свойством ингибиторов вирусов карбоциклического строения. Распространённость данного эффекта и воспроизводимость в различных тест-системах (в культуре клеток с ви-

**Рис. 5.** Противовирусная активность ремантадина и дейтифорина в отношении вирусов гриппа разных подтипов.

ДФ — дейтифорин; Рем. — ремантадин. По оси ординат — инфекционный титр вируса (lg EID₅₀/0,2 мл).

**Рис. 6.** Противовирусная активность ремантадина в отношении вируса гриппа А/Аichi/2/68 (H3N2) в экспериментах на куриных эмбрионах [54].

По оси ординат — инфекционный титр вируса (lg EID₅₀/0,2 мл), по оси абсцисс — концентрация ремантадина (мкг/мл).

Таблица 5. Влияние Дейтифорина на развитие вирусного токсикоза у мышей [55]

Время введения препарата, до, одновременно и после заражения	Гибель мышей в день опыта, %		
	1-й	2-й	3-й
-48	60	70	80
-24	40	70	90
-1	10	10	10
0 (одновременно с вирусом)	10	20	20
+1	40	60	60
+12	40	60	60
Контроль	80	100	100

Таблица 6. Результаты сравнительного исследования токсических и защитных свойств Дейтифорина и ремантадина при экспериментальной гриппозной инфекции белых мышей [44].

Препарат	Защитные свойства						
	доза, мг/кг	погибшие мыши/всего	летальность	индекс защиты, %	ЕД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ /ЕД ₅₀	средняя продолжительность жизни, дни
Дейтифорин	100	5/17	29,41	67,32	28	45,2	13,29
	20	29/41	58,05	35,48			11,02
	5	21/25	84,00	6,54			8,24
Ремантадин	100	7/48	14,58	83,97	17	36,5	13,94
	20	19/47	40,42	55,16			12,40
	5	12/24	95,83	0			7,67
Контроль (без препарата)	0	63/70	90,0	0	0	0	8,58

русами гриппа А и В, РС-вирусом, на куриных эмбрионах и лабораторных животных) позволили определить его как феномен парадоксального снижения антивирусного действия [53, 54].

В экспериментах на животных было показано, что Дейтифорин, как и ремантадин, особенно активен при профилактическом способе применения (за 1 час до заражения), или при одновременном введении вместе с вирусом (табл. 5).

При изучении противовирусных свойств ремантадина и Дейтифорина на белых мышах, инфицированных вирусом гриппа А/Aichi/2/68 (H3N2) в дозе 5 LD₅₀, было показано, что оба препарата вызывают защитный эффект. Было показано, что у белых мышей через 1 час после заражения вирусом происходит повышение уровня общих фосфолипидов сурфактанта лёгких и в дальнейшем он остается повышенным. Однако эти показатели при введении Дейтифорина начинают уменьшаться, что свидетельствует о том, что защитная активность Дейтифорина, возможно, связана с коррекцией им уровня фосфолипидов, что может свидетельствовать о наличии у Дейтифорина комплексного механизма протективной активности при экспериментальной гриппозной инфекции [56, 57].

В другом исследовании на белых мышах было показано, что максимальный эффект Дейтифорина и ремантадина достигался при введении животным дозы 100 мг/кг (500 мг/кг на курс). При этом индекс защиты Дейтифорина и ремантадина на 14-й день наблюдения составил примерно 67 и 84% соответственно (табл. 6) [43].

Сополимеры смеси N-поливинилпирролидона и акриловой кислоты с производными адамантана и особенно Дейтифорин проявляют более высокую антивирусную активность и существенно тормозят репродукцию вирусов в перmissive клетках и в куриных эмбрионах [58].

Также были проведены испытания на цыплятах, которым однократно вводили Дейтифорин и одновременно заражали (в дозе от 50 до 200 ЛД₅₀) тремя штаммами вируса гриппа птиц, относящихся к трём серотипам. Выживало в среднем 66% птиц, тогда как в контрольных (не подвергавшихся лечению) группах выживало не более 10%. Аналогичные результаты были получены при трёхкратном применении Дейтифорина через 1, 2 и 3 суток после заражения цыплят этими же штаммами в таких же дозах. Важно отметить, что после заражения и последующего лечения у всех птиц формировался устойчивый иммунитет к соответствующему типу вируса [59].

Таким образом, Дейтифорин, обладающий более низкой токсичностью для клеточных культур и белых мышей, имеет высокие показатели эффективности в отношении вирусов гриппа, не уступающие хорошо известному противогриппозному средству ремантадину.

2.3. Активность Дейтифорина в отношении других респираторных вирусов человека

Сведения об ингибирующем действии Дейтифорина на вирус парагриппа немногочисленны. В работе [60] противовирусную активность Дейтифорина оценивали по способности тормозить репродукцию эталонного штамма ПГ-3 в культуре

Таблица 7. Ингибирующее влияние Дейтифорина на репродукцию вируса парагриппа типа 3 (ПГВ-3) в культуре клеток Нер-2 [60]

Препараты	Концентрация дейтифорина (мкг/мл)	Количество пробирок с ТГД ₅₀ в % от общего числа зараженных пробирок	Индекс защиты (%)
Дейтифорин + ПГВ-3	500	0	90
	250	0	90
	125	30	69,9
	60	90	9,9
Плацебо + ПГВ-3 (контроль)	—	100	

Таблица 8. Ингибирующее влияние Дейтифорина на выделение вируса парагриппа типа 3 из лёгких зараженных новорождённых мышей [60]

Препараты	Доза дейтифорина, мг/мышь	Доза вируса, lg ID ₅₀	Количество заражённых мышей	Количество мышей, у которых выделен ПГ-3		Индекс защиты, %
				абс	%	
Дейтифорин + ПГВ-3	0,24	4,0	9	3	33	64
Плацебо+ПГ-3 (контроль)			9	8	90	0
Дейтифорин + ПГВ-3	0,25	2,0	9	0	0	0
Плацебо+ПГ-3 (контроль)			9	3	33	0
Дейтифорин + ПГ-3	0,6	4,0	20	12	60	33
Плацебо + ПГ-3 (контроль)			19	17	90	0

Таблица 9. Результаты серологических и вирусологических исследований у добровольцев с наличием и отсутствием клинических реакций после иммунизации живой парагриппозной вакциной типа 3 [60]

Группы доброво- льцев	Препараты	Клинические реакции		Серологические исследования					Выделение вируса	
				I степени		время взятия сыворотки	СТГ антител (обратные величины)	прирост антител		ПГ-3 от лиц
		абс.	%	нет	4-кратный и более			с клиническими реакциями	без клинических реакций	
										абс.
24 чел.	Дейтифорин + вакцина ПГВ-3	1	1,2	1*	50,0	0	0	0	0	3
				2**	182,0	10	14	58,3		
				3***	128,8	10	14	58,3		
15 чел.	Плацебо + вакцина ПГВ-3	5	33,3	1	39,8	0	0	0	2	4
				2	223,9	3	12	80,0		
				3	158,5	3	12	80,0		

Примечание. * — до вакцинации; ** — через 10 дней после вакцинации; *** — через 21 день после вакцинации.

клеток Нер-2, а также защищать мышей от развития парагриппозной инфекции (табл. 7). Отчётливое действие препарата отмечалось как при введении за один час до заражения, так и в первые 4 дня наблюдения, когда даже незначительная его концентрация (60 мкг/мл) тормозила репродукцию вируса. При концентрации 500 мкг/мл Дейтифорин тормозил размножение вируса на всех сроках наблюдения (8 дней). Дейтифорин также активно тормозил развитие парагриппозной инфекции и в опытах на животных (табл. 8).

Высокая активность Дейтифорина выявлена на лошадях при заражении парагриппом типа 3 и др. Эксперименты на животных показали меньшую токсичность Дейтифорина в сравнении с ремантадином. Это позволяет использовать большие дозы Дейтифорина и, следовательно, отсюда его большая эффективность [43].

Противовирусная активность Дейтифорина была изучена также и на добровольцах, привитых живой вакциной ПГ-3 (табл. 9) [60]. Достоверный (4-кратный и более) прирост антител в сыворотке крови к ПГВ-3 выявлен у 12 из 15 человек (80%), не получавших Дейтифорин. У добровольцев, по-

лучавших Дейтифорин и привитых ПГ-3 вакциной, установлено заметное снижение уровня достоверных сероконверсий 58,3% (у 14 из 24 человек). Из табл. 9 видно, что предварительный приём Дейтифорина в небольшой дозе вызывает у добровольцев вакцинальные реакции в 5-6 раз реже, чем у лиц, получивших вместо Дейтифорина плацебо. Таким образом, профилактический приём Дейтифорина отчётливо препятствует репликации вакцинального вируса парагриппа у людей.

До сих пор не установлено, на какие именно биохимические реакции оказывают влияние карбоциклические каркасные соединения при взаимодействии вируса гриппа с клеткой. Эта способность может быть следствием ингибирования ими активации протеинкиназы С в соответствующих лимфоидных клетках [61]. Защитное действие Дейтифорина от гриппозного токсикоза может быть связано со способностью предотвращать проникновение М-белка вируса гриппа в клетку путем модификации структуры мембраны [62]. Предположено также, что взаимодействие молекулы Дейтифорина с белками М1 и М2 может осуществляться за счёт гидрофобных связей непо-

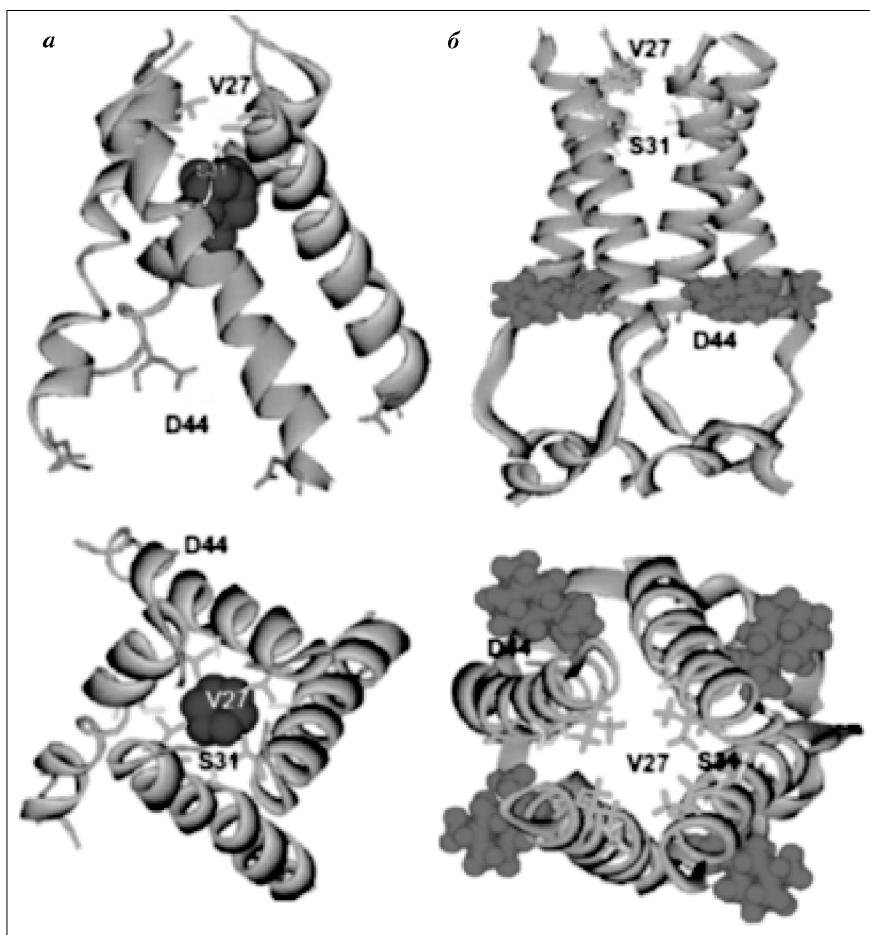


Рис. 7. Исследование механизма активности с помощью электронного магнитного резонанса.

лярной части молекулы, которая погружена в мембрану, а также водородных и электростатических связей её полярной части [63–66].

В основе противовирусного действия карбоциклических производных лежит способность блокирования ряда этапов развития вируса в клетке хозяина, в основе которых лежит активность ионного канала М2-белка [63]. Во-первых, блокируется процесс высвобождения нуклеиновой кислоты из вирусной частицы (декапсидация). Во-вторых, карбоциклические производные нарушают процесс почкования вирионов с последующим формированием и отделением их от клеточной мембраны [17].

Как и противогриппозные препараты из числа производных адамантана, при обработке до заражения Дейтифорин снижает гемагглютинирующую активность инфицированных вирусом клеток и вызывает модификацию клеточных мембран, которые участвуют в последующем инфекционном процессе [67]. В целом полученные данные показывают, что Дейтифорин достаточно эффективен против гриппа А — он снижает уровень репликации и инфекционность вирусов, не влияя при этом на синтез клеточных белков.

Исследования механизма действия Дейтифорина при помощи современных методических подходов не получили серьёзного развития. Конкретные механизмы его активности, исходя из сходства его строения с ремантадином, могут быть похожими. Так, в одном из исследований анализ комплекса М2-белка с ремантадином при помощи электронного магнитного резонанса обнаружил четыре равноценных сайта связывания (рис. 7), доступных со стороны липидного бислоя между трансмембранными участками тетрамера М2. При этом ремантадин ингибирует ионный канал аллостерически, т. е. не связываясь непосредственно с активным центром, а стабилизируя закрытое состояние М2 [68]. Альтернативная модель предполагает прямое блокирование ионной поры молекулой ремантадина, которая гидрофобным адамантильным участком координируется с гидроксилом аминокислоты серин в 31 положении белка — аминокислоты, которой при

замене традиционно приписывается ведущая роль в развитии лекарственной устойчивости вирусов гриппа [69].

Компьютерное моделирование структуры комплекса фрагмента белка М2 с ремантадином показало, что группа NH_2 ремантадина образует сильную водородную связь с карбоксильными группами ионного канала. При этом основность последней резко уменьшается, что приводит к сложности нового протонирования и удерживанию канала в закрытой конформации [70]. Методом рентгенографии и спектроскопии ЯМР в кристаллах и растворах показано, что активация трансмембранного домена М2 в присутствии амантадина происходит за счёт образования конформации со значительным скручиванием канала [71]. В настоящее время преобладает гипотеза о наличии в М2-белке двух сайтов связывания молекулы ремантадина — одного в районе аминокислот 26–31, другого — в районе 41–44 в цитоплазматической области протонного канала, отвечающей за открытое или закрытое его состояние [68].

2.4. Резистентность вирусов гриппа к карбоциклическим производным

Каркасные соединения, наряду со средствами повышения неспецифической резистентности организма, представляются успешными компонентами в борьбе с гриппом и другими ОРВИ. Тем не менее, эти заболевания остаются плохо контролируемы. Причин такой парадоксальной ситуации много, это высокая контагиозность вирусов, скорость и массивность поражения, полиэтиологичность возбудителей, смешанный характер инфекций, выраженная изменчивость антигенных свойств вирусов, нерациональная фармакотерапия, ограниченность специфической профилактики, а также быстро развивающаяся резистентность вирусов к препаратам.

При использовании синтетических соединений в качестве монотерапии вирусных инфекций в последние десятилетия было обнаружено появление резистентности, что стало основной причиной ограниченного использования противовирусных химиопрепаратов. В начале 80-х годов были опубликованы первые данные о вирусах, резистентных к ремантадину и Дейтифоруину [72, 73]. Вирусы гриппа H1N1 and H3N2, устойчивые к Дейтифоруину, ремантадину и адапромину, были выделены на территории России и Монголии начиная с 1982 года. Резистентность вирусов обусловлена не только спонтанной мутацией под действием химиопрепаратов, но и влиянием используемых вакцин [73]. Была изучена также чувствительность дейтифоринорезистентного варианта вируса гриппа к другим противовирусным препаратам, в частности, вариант вируса FPV обнаружил высокую чувствительность к рибавирину, но практически нечувствительность к имеющим сходное строение ремантадину [74] и адапромину [75]. Устойчивая резистентность к Дейтифоруину, ремантадину и адапромину была обнаружена у штаммов вируса гриппа A(H1N1), выделенных в 1985–1988 годах, отличительной особенностью которых явилось несоответствие антигенной структуры доминирующим вариантам [76]. Мониторинг антивирусной резистентности среди выделенных вирусов показал, что при использовании известных препаратов изменения происходят в различных генах, оставаясь внутри одного подтипа вируса H1N1 [77].

Два старых препарата, амантадин и ремантадин, в настоящее время имеют очень малый эффект против вирусов гриппа. Исследования, проведённые в США [78] и в азиатских странах [79] показали, что в случае вируса гриппа A/H3N2, устойчивые мутанты отличаются примерно у 90% больных, принимающих ремантадин. Масштабы устойчивости вируса A к производным адамантана становятся глобальными. Современные изоляты пандемического вируса гриппа A(H1N1)2009 практически на 100% являются ремантадиноустойчивыми.

Резистентность к препаратам каркасного ряда появляется в результате точечной мутации вируса. У мутантов изменяется структура трансмембранного домена M2 белка, что приводит к изменению структуры ионного канала вируса [71]. В результате доступность ключевого аминокислотного остатка резко ограничивается, карбоциклический остов химиопрепаратов оказывается неспособным проникнуть в полость ионного канала и, следовательно, блокировать обмен протонов. Недавние исследования показали, что устойчивые к лекарству вирусы-мутанты ослабляют связывание химического препарата за счёт дестабилизации спиральной молекулярной структуры [80].

Проблема появления устойчивости вируса гриппа к лекарствам, особенно адамантанового ряда, происходит в ситуации, когда набор противовирусных препаратов крайне мал. Вследствие этого у больных наблюдается селекция устойчивых к лекарствам штаммов, и вероятность их появления нарастает с увеличением продолжительности лечения и широте использования препаратов в клинической практике. Известно, что имеется возможность предотвращения развития резистентных мутантов вируса гриппа в результате комбинированного использования двух препаратов с различным механизмом действия [81]. В последние годы появились сообщения, что использование «коктейлей» из трёх противовирусных препаратов оказалось ещё более эффективным в борьбе с резистентными вирусами [82–84].

Компьютерная модель появления резистентности при различных сценариях использования современных лекарственных средств с учётом реальной плотности населения в определённых районах Земли также предполагает необходимость использования новых препаратов для профилактики и лечения гриппа [85, 86].

Современная стратегия лечения гриппа включает дальнейший поиск новых методов борьбы с вирусными мутантами. Важнейшей составляющей этой работы является как необходимость существенного расширения самого ряда противовирусных препаратов, так и создания новых лекарств на их основе, включая композиционные смеси.

2.5. Сравнение с мировыми аналогами

Сравнительные данные клинико-экспериментальных исследований ремантадина, арбидола, Дейтифоруина и адапромина для лечения и профилактики гриппа [32] представлены в табл. 10.

Заключение

Применение химиопрепаратов для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ является общепризнанным мировым стандартом, и многолетние клинические исследования достоверно выявили их высокую лечебно-профилактическую значимость.

Таблица 10. Сравнительные данные клинико-экспериментальных исследований ремантадина, арбидола, Дейтифорина и адапромина для лечения и профилактики гриппа

Препарат	Вид гриппа				Токсичность LD ₅₀ , мг/кг	Растворимость в воде	Побочные действие
	A	B	Пара-	РС			
Амантадин	+	—	—	—	135	+	Токсикоз, синдром Рея
Ремантадин			—	—	144—285	+	Токсикоз, синдром Рея
Арбидол					340	—	Иммуностимулятор
Дейтифорин		±			1265	+	Радиопротектор
Адапромин					445	+	Синдром Рея
Тамифлю			—	—		+	Неврологические расстройства

Однако в настоящее время ограниченное использование препаратов вызвано появлением резистентных вирусов-мутантов, чему способствует крайне ограниченный набор применяемых химиопрепаратов. Это усиливает беспокойство относительно широкого использования противовирусных лекарств при очередных гриппозных эпидемиях. Увеличение существующего набора антивирусных препаратов может быть эффективным и недорогим способом борьбы с появлением резистентных штаммов. Учитывая серьёзную проблему быстрого создания эффективной вакцины против гриппа, противовирусные препара-

ты будут иметь основную роль на первой стадии лечения новых вирусных инфекций.

Для достижения максимального терапевтического эффекта в борьбе с развитием резистентных мутантов вируса гриппа наиболее целесообразным является комбинированное использование нескольких противовирусных препаратов, что соответствует современной противовирусной стратегии. Поэтому крайне важно иметь как можно более широкий набор противогриппозных препаратов с различным механизмом действия. Список известных и широко используемых лекарств может быть расширен благодаря Дейтифору.

ЛИТЕРАТУРА

- Rivera S. J. Avian influenza (H5N1) — the next pandemic? In print. 2006; 53: 3: 56, 58, 62.
- Enserink M. Avian influenza — H5N1 moves into Africa, European Union, deepening global crisis. Science 2006; 311: 5763: 932.
- Peiris J. S. M., de Jong M. D., Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 2: 243—267.
- Деева Э. Г., Ерошкин М. Ю., Григорьева В. А., Ахмедгалеева Ю. Н., Коротков А. В., Зайцев Ф. Н., Киселев О. И. Эпизоотии гриппа птиц как манифестация пандемии. Журн микробиол эпидемиол иммунол 2006; 1: 81—87.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009; 360: 25: 2605—2615.
- Wolinsky S. M. The monster at our door — the global threat of avian flu. Science 2006; 311: 5762: 780—781.
- Flahault A. Global monitoring of influenza: potential contribution of national networks from a French perspective. Expert Rev Antiinfect Ther 2006; 4: 3: 387—393.
- Enserink M. Avian influenza. Pushed by an outsider, scientists call for global plan to share flu data. Science 2006; 313: 5790: 1026.
- Colizza V., Barrat A., Barthelemy M., Vespignani A. The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. Proc Nat Acad Scien USA 2006; 103: 7: 2015—2020.
- Ferguson N. M., Cummings D. A., Fraser C., Cajka J. C., Cooley P. C., Burke D. S. Strategies for mitigating an influenza pandemic. Nature 2006; 442: 7101: 448—452.
- Sugrue R. J., Tan B.-H., Yeo D. S., Sutejo R. Antiviral drugs for the control of pandemic influenza virus. Ann Acad Med. Singapore 2008; 37: 6: 518—524.
- Карпунин Г. И. Профилактика и лечение гриппа. Л.: 1991; 192.
- Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. М.: 1998, 186.
- Киселев О. И. и др. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. СПб.: 2000.
- Ершов Ф. И., Чижов Н. П., Тазулахова Э. Б. Противовирусные средства. СПб.: 1993; 11—15.
- Киселев О. И. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. СПб.: 2002.
- Narain J. P., Kumar R., Bhatia R. Pandemic (H1N1)2009: epidemiological, clinical and prevention aspects. Nat Med J India. 2009; 22: 5: e1—e6.
- Meanwell N. A., Belega M., Carini D. J., D'Andrea, S. V., Kadow J. F., Krystal M., Naidu B. N., Regueiro-Ren A., Scola P. M., Sit S. Y., Walker M. A., Wang T., and Yeung K. S. Developments in antiviral drug design, discovery and development in 2004. [Review]. Curr Drug Targ — Infect Dis 2005; 5: 4: 307—400.
- McCullers J. A. The clinical need for new antiviral drugs directed against influenza virus. J Infect Dis 2006; 193: 6: 751—753.
- Islam T., von Itzstein M. Anti-influenza drug discovery: are we ready for the next pandemic? Advan Carbohydr Chem Biochem 2008; 61: 293—352.
- Lipsich M., Cohen T., Murray M., Levin B. R. Antiviral resistance and the control of pandemic influenza. PLoS Medicine 2007; 4: 1: 111—121.
- Handel A., Regoes R. R., Antia R. The role of compensatory mutations in the emergence of drug resistance. PLoS Comput Biol 2006; 2: 10: 1262—1270.
- Moghadas S. M., Bowman C. S., Rost G., Wu J. Population-wide emergence of antiviral resistance during pandemic influenza. PLoS One 2008; 3: 3: 1—8.
- Alexander M. E., Bowman C. S., Feng Z., Gardam M., Moghadas S. M., Rost G., Wu J., Yan P. Emergence of drug resistance: implications for antiviral control of pandemic influenza. Proc Royal Soc London B. 2007; 274: 1619: 1675—1684.
- Geldenhuys W. J., Malan S. F., Bloomquist J. R., Marchand A. P., van der Schyf C. J. Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: a focus on pentacycloundecane derivatives. Med Res Rev 2005; 25: 1: 21—48.
- Zoidis G., Fytas C., Papanastasiou L., Foscolos G. B., Fytas G., Padalko E., de Clercq E., Naesens L., Neyts J., Kolocouris N. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity. Bioorg Medic Chem 2006; 14: 10: 3341—3348.
- Antiviral drug therapy. Amer Fam Phys 1991; 43: 1: 197—204.
- Prober C. G. Antiviral therapy for influenza virus infections. Semin Pediatr Infect Dis 2002; 13: 1: 31—39.
- Townsend K. A., Eiland L. S. Combating influenza with antiviral therapy in the pediatric population. Pharmacotherapy 2006; 26: 1: 95—103.
- Clercq E. Influenza virus inhibitors available for the chemotherapy and/or chemoprophylaxis of influenza virus infections. Verh K Acad Geneesk Belg 2006; 68: 2: 121—137.
- Чижов Н., Аникин В., Романцев М. Перспективы использования отечественных противовирусных препаратов. Врач. 1993; 3: 43—44.
- Киселев О. И., Блинов К. Н., Козелецкая К. Н. Молекулярный механизм действия антивирусных препаратов адамантанового ряда. Вестник РАМН 1993; 3: 10—15.

33. Kollerova E., Betakova T. Influenza viruses and their ion channels (Review). *Acta Virologica* 2006; 50: 1: 7–16.
34. Pinto L. H. and Lamb R. A. The M2 proton channels of influenza A and B viruses. *J Biol Chem* 2006; 281: 14: 8997–9000.
35. Bensky D., Gamble A. Chinese Herbal Medicine: Materia Medica. 1993.
36. Huang Bingshan, Wang Yuxia. Thousand formulas and thousand herbs of traditional chinese medicine. Heilongjiang Education Press. Harbin. 1993.
37. Nadkarni K. M. Indian Materia Medica. 1976.
38. Справочник по лекарствам китайской медицины. М.: 2003; 273–275.
39. Тандура С. Н., Шумский А. Н., Литвин Е. Ф., Козлова Л. М., Шувалова Е. В., Шарф В. З., Колесников С. П. Изучение диастереомерии 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептана и его гидрохлорида (дейтифорина) методом спектроскопии ЯМР. *Известия АН, Сер Хим* 2001; 6: 971–978.
40. Касьян Л. И., Красновская О. Ю., Касьян А. О., Оковитый С. И., Даниленко Г. И., Кривошеева Н. Г., Гужова Н. Г. *Ж орг хим* 1997; 33: 7: 1037–1043.
41. Тандура С. Н., Шелудяков В. Д., Лебедева А. Л., Лебедев А. В. Способ получения гидрохлорида 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептана. Патент RU 2307827 C1 от 27.04.2006.
42. Вотяков В. И., Бореко В. И., Русяев В. А., Шашихина М. Н., Казак Н. Ф. Характеристика степени и спектра противовирусной активности 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептан хлоргидрата. *Вопр вирусол* 1982; 27: 4: 172–176.
43. Votiakov V. I., Erokchina I., Amvrosova N. V., Rusiaev V. A. Pathology of the reproductive apparatus of cells under the action of remantadine and deitiforin. *Biull Eksp Biol Med* 1989; 108: 9: 356–358.
44. Вотяков В. И., Ерохина И. Р., Амеросьева Т. В. Трехфазная реакция клеток культуры МДСК на длительное воздействие противовирусных химиопрепаратов. *Бюлл экспер биол мед* 1989; 107: 595–598.
45. Вотяков В. И., Ерохина И. Р., Амеросьева Т. В., Русяев В. А. О патологии репродукционного аппарата клеток при действии ремантадина и дейтифорина. *Бюлл экспер биол мед* 1989; 108: 9: 346–348.
46. Kormendy C. G. Pat. 3444302. 1969. (USA).
47. Deyde V. M., Sheu T. G., Trujillo A. A., Okomo-Adhiambo M., Garten R., Klimov A. I., Gubareva L. V. Detection of molecular markers of drug resistance in 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses by pyrosequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3: 1102–1110.
48. Pat. Brit. GB 1146389 19690326. Antiviral bicycle[2.2.1]heptane derivatives. (Smith Kline and French Laboratories): 2 pp.
49. Киселев О. И., Мишин Е. Б., Ерошкин В. И., Усова Е. В., Руденко В. И., Чупахин О. Н. Вторичная структура белка М2 вируса гриппа типа А и его роль в формировании резистентности к ремантадину и дейтифору. *Мол биол* 1994; 28: 5: 1009–1013.
50. Галицкая Н. Н., Русяев В. А., Шашихина М. Н., Жаврид С. В., Бореко Е. И., Юнусова Д. А., Солоухин В. З. Перспективы научной разработки противовирусных веществ. Минск, 1978; 55–60.
51. Грибкова Н. В., Казак Н. Ф., Судник Ю. М., Черенкевич С. Н., Подольская И. А., Мухина Л. Н., Садническая Т. Д. Перспек науч разраб противовирус в-в. Минск, 1978; 97–100.
52. Вотяков В. И., Бореко Е. И., Запорожец Л. К., Судник Ю. М. Нуклеозиды, производные бициклопептана и адамантана, другие антивирусные вещества. Минск, 1981; 3–8.
53. Грибкова Н. В., Казак Н. Ф. Сравнительное изучение влияния 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептан хлоргидрата и ремантадина на репродукцию вируса гриппа. Нуклеозиды, производные бициклопептана и адамантана, другие антивирусные вещества. Минск, 1981; 53–56.
54. Бореко Е. И., Павлова Н. И., Вотяков В. И. Особенности противовирусного действия соединений карбоциклического ряда в зависимости от их концентрации. *Вопр вирусол* 1996; 41: 129–133.
55. Павлова Н., Бореко Е. И., Вотяков В. И. Феномен парадоксального снижения антивирусного действия ремантадина и ряда других карбоциклических соединений. А. с. № 1751204 СССР (1997). «Способ получения ремантадинзависимого вируса гриппа».
56. Ильенко В. И., Платонов В. Г., Ветласенин А. В., Прозорова И. Н. Проблемы и перспективы изучения нуклеозидов, бициклопептана, адамантана и других противовирусных соединений в эксперименте и клинике. Минск, 1982; 49–53.
57. Казинец О. Н., Амеросьева Т. В., Русяев В. А. Изменения фосфолипидных компонентов сурфактанта лёгких при экспериментальной гриппозной инфекции и их коррекция ремантадином и дейтифорином. *Вопр вирусол* 2002; 47: 2: 22–25.
58. Rybalko S., Nesterova N., Diadiun S., Danylenko G., Danylenko V., Guzova S., Maksimov Y., Arkadiev V., Ivans'ka N., Maksymenok O., Vrnycianu N., Zhtrebtsova E., Grygoreva T. Therapeutical effect of modified adamantane copolymer compounds: study of molecular mechanisms. *Acta Biochimica Polonica* 2001; 48: 1: 241–249.
59. Власов Н. А., Зубаиров М. М., Васильев Д. А., Козин А. И. Антибиотики и химиопрепараты для борьбы с инфекционными болезнями животных: Новые методы в профилактике и лечении инфекц. болезней. Учеб пос Ульяновская гос. с.-х. акад., Каф. микробиол вирусол эпизоотол вет-сан эксперт. Ульяновск, 1997; 66.
60. Болдасов В. К., Калинина Н. А., Ревунова О. В., Гусева В. М., Леонов В. М., Сухинин В. П., Ильенко В. И. Противовирусная активность дейтифорина в парагриппозной инфекции. *Вопр вирусол* 1991; 36: 5: 389–392.
61. Столяров З. Е., Федорчук А. Г., Прищепа Л. А. Механизм антивирусной активности ремантадина. *Хим-фармац журн* 1993; 27: 4–8.
62. Федеров А. Н., Ел-Карадаги С., Русяев В. А., Харитоненков И. Г., Твердислов В. А., Ярославцева Н. Г. Молекулярный механизм антивирусной активности 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептан хлоргидрата. *Вопр вирусол* 1988; 33: 4: 403–407.
63. Блинов В. М., Рсенчук С. М., Каргинов В. А., Мишин В. П., Козелецкая К. Н., Сандахчиев Л. С., Киселев О. И. Изучение молекулярного механизма резистентности к вирусу гриппа. *ДАН СССР, сер. Биохимия* 1991; 319: 6: 1480–1484.
64. Киселев О. И., Мишин Е. Б., Ерошкин В. И., Усова Е. В., Руденко В. И., Чупахин О. Н. Вторичная структура белка М2 вируса гриппа типа А и его роль в формировании резистентности к ремантадину и дейтифору. *Мол биол*. 1994; 28: 5: 1009–1013.
65. Hay A. J. The action of adamantanines against influenza A viruses inhibition of the M2 ion channel protein. *Sem Virol* 1992; 3: 21–30.
66. Kiselev O. I. Influenza Antiviral Drug Discovery. In: «Strengthening Influenza Pandemic Preparedness Through Civil-Military Cooperation». Eds. James Neville. Oleg I. Kiselev. NATO Public Diplomacy Division. NATO Science Series. 2003; 360: 47–56.
67. Вотяков В. И., Грибкова Н. В., Казак Н. Ф., Подольская И. А. Механизм активности 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептан хлоргидрата. *Вопр вирусол* 1982; 27: 4: 169–172.
68. Rosenberg M. R., Casarotto M. G. Coexistence of two adamantane binding sites in the influenza A M2 ion channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 31: 13866–13871.
69. Pielak R. M., Schnell J. R., Chou J. J. Mechanism of drug inhibition and drug resistance of influenza A M2 channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 18: 7379–7384.
70. Du Q.-S., Wang S.-Q., Huang R.-B., Chou K.-C. Computational 3D structures of drug-targeting proteins in the 2009-H1N1 influenza A virus. *Chem Phys Lett* 2010; 485: 191–195.
71. Yi M., Cross T. A., Zhou H.-X. Conformational heterogeneity of the M2 proton channel and a structural model for channel activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 32: 13311–13316.
72. Козелецкая К. Н., Блинов В. М., Каргинов В. А., Бурмистрова В. В., Сняжков А. Н., Голубев Д. Б. Изменение функциональной активности и первичной структуры белка М2 у резистентных к ремантадину и дейтифору вариантов вируса гриппа: общие и индивидуальные отличия от исходного штамма. *Мол ген микробиол вирусол* 1989; 6: 33–38.
73. Козелецкая К. Н., Каргинов В. А., Киселев О. И., Мишин В. П., Гринбаум Е. Б., Бурмистрова В. В. Происхождение резистентности к химиопрепаратам у природных изолятов вируса гриппа А. *Вестник РАМН* 1995; 5: 36–41.
74. Грибкова Н. В., Казак Н. Ф., Вотяков В. И. Изучение чувствительности к ремантадину и рибавирину вируса гриппа А, резистентного к 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептан хлориду. *Вопр вирусол* 1984; 29: 5: 619–621.
75. Козелецкая К. Н., Медведев М. Л., Голубев Д. Б. Чувствительность к ремантадину и другим химиопрепаратам вирусов типа А 1982–1983 гг. выделения. *Микробиол журн* 1986; 48: 4: 67–71.
76. Козелецкая К. Н., Гринбаум Е. Б., Жамсрангийн М., Бурмистрова В. В., Киселев О. И. Выделение и изучение свойств современных вирусов гриппа А (H1N1) с природной резистентностью к ремантадину. *Вопр вирусол* 1990; 35: 289–293.
77. Cheng P. K. C., Leung T. W. C., Ho E. C. M., Leung P. C. K., Ng A. Y. Y., Lai M. Y. Y. and Lim W. L. Oseltamivir- and amantadine-resistant influenza viruses A (H1N1). *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 6: 966–968.
78. Bright R. A., Shay D. K., Shu B., Cox N. J., Klimov A. I. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295: 8: 891–894.

79. Deyde V. M., Xu X., Bright R. A., Shaw M., Smith C. B., Zhang Y., Shu Y., Gubareva L. V., Cox N. J., Klimov A. I. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2 and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis* 2007; 196: 2: 249–257.
80. Wang J.-F., Wei D.-Q., Chou K.-C. Insights from investigating the interactions of adamantane-based drugs with the M2 proton channel from the H1N1 swine virus. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388: 2: 413–417.
81. Еропкин М. Ю., Гудкова Т. М., Коновалова Н. И., Щеканова С. М., Ягловская И. Б., Еропкина Е. М., Киселев О. И. Противовирусная активность антиоксидантов/антигипоксантов и их комбинаций с ремантадином против вируса гриппа А в опытах *in vitro*. *Экспериментальная фармакология* 2007; 70: 5: 33–37.
82. Moghadas S. M., Bowman C. S., Rost G., Wu J. Population-wide emergence of antiviral resistance during pandemic influenza. *PLoS One* 2008; 3: 3: 1–8.
83. Nguyen J. T., Hoopes J. D., Le M. H., Smee D. F., Patick A. K., Faix D. J., Blair P. J., de Jong M. D., Prichard M. N., Went G. T. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains *in vitro*. *PLoS One* 2010; 5: 2: e9332.
84. Wu J. T., Leung G. M., Lipsitch M., Cooper B. S., Riley S. Hedging against antiviral resistance during the next influenza pandemic using small stockpiles of an alternative chemotherapy. *PLoS Med* 2009; 6: 5: e1000085.
85. Regoes R. R., Bonhoeffer S. Emergence of drug-resistant influenza virus: population dynamical considerations. *Science* 2006; 31.
86. Brockmann S. O., Schwehm M., Duerr H. P., Witschi M., Koch D., Vidondo B., Eichner M. Modeling the effects of drug resistant influenza virus in a pandemic. *Vir J* 2008; 5: 133–138.

ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИ-MRSA-АНТИБИОТИКАМ.

RISK FACTORS FOR ANTI-MRSA DRUG RESISTANCE /
Y. ABE, K. SHIGEMURA*, H. YOSHIDA, M. FUJISAWA,
S. ARAKAWA // INTERNATIONAL JOURNAL
OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 40: 5: 423—426.

Инфекции, обусловленные метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), в последнее время широко распространены и трудно поддаются контролю, частично из-за плохого состояния больных. В ретроспективное исследование взаимосвязи между клиническими факторами риска и устойчивостью к анти-MRSA-антибиотикам были включены больные с MRSA-инфекциями из университетской больницы г. Кобе, Япония, за 2009 г. Исследовали взаимосвязь между различными клиническими факторами риска, в частности концентрацией ДНК MRSA-бактерий, и значениями МПК анти-MRSA-антибиотиков. Всего в исследование были включены 44 пациента с выделенным MRSA из крови ($n=23$), мочи ($n=12$) или слизистой носа ($n=9$). К линезолиду (LZD) был устойчив только 1 штамм, у которого при аналитическом типировании фаговой открытой считывающей рамки была выявлена стафилококковая хромосомная кассета *mec* (SCC*mec*) типа IIa. Статистический анализ показал, что существует значимая связь между концентрацией ДНК MRSA-бактерий, наличием рака, искусственной вентиляцией лёгких и соответственно МПК LZD ($p=0,0058$) и арбекацина (ABK) ($p=0,0003$), хинупристина/дальфопристина (Q/D) ($p=0,0500$) и ABK ($p=0,0133$), Q/D ($p=0,0198$) и ванкомицина ($p=0,0036$). Установлено, что концентрация бактериальной ДНК, рак и искусственная вентиляция лёгких являются существенными факторами риска снижения чувствительности к анти-MRSA-антибиотикам; устойчивым к линезолиду был один штамм. По мнению авторов, для предотвращения распространения MRSA-инфекций необходимы дальнейшие исследования и наблюдения за MRSA-инфекциями.

* Division of Urology, Department of Organ Therapeutics, Faculty of Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan.

ГЕНОТИП СТАФИЛОКОККОВОЙ ХРОМОСОМНОЙ КАССЕТЫ *MEC* МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) ВЛИЯЕТ НА ИСХОД У БОЛЬНЫХ С ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ MRSA-БАКТЕРИЕМИЕЙ НЕЗАВИСИМО ОТ ЗНАЧЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАНКОМИЦИНА.

METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
(MRSA) STAPHYLOCOCCAL CASSETTE CHROMOSOME
MEC GENOTYPE EFFECTS OUTCOMES OF PATIENTS
WITH HEALTHCARE-ASSOCIATED MRSA BACTEREMIA
INDEPENDENTLY OF VANCOMYCIN MINIMUM
INHIBITORY CONCENTRATION / S.-Y. CHEN, C.-H. LIAO,
J.-L. WANG, W.-C. CHIANG, M.-S. LAI, W.-C. CHIE,
W.-J. CHEN, S.-C. CHANG, PO-R. HSUEH* // CLINICAL
INFECTIOUS DISEASES 2012; 55: 10: 1329—1337.

В последнее время было показано, что внебольничные метициллиноустойчивые *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) менее вирулентны, чем традиционные внутрибольничные (HA-MRSA) штаммы. Исследовали зависимость клинической вирулентности от антибиотикочувствительности разных штаммов. Ретроспективное за 10 лет когортное исследование включало 291 больного с внебольничной и внутрибольничной MRSA-бактериемией. Для всех штаммов были определены МПК ванкомицина и тип стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (SCC*mec*). Было определено, что CA-MRSA штаммы обладали генами SCC*mec* IV или V типов, а HA-MRSA штаммы — генами I, II и III типов. Низкими и высокими значениями МПК ванкомицина считали соответственно значения ≤ 1 и ≥ 2 мкг/мл. Были проанализированы штаммы от больных с бактериемией, обусловленной CA-MRSA с низкими значениями МПК ($n=111$), HA-MRSA с низкими значениями МПК ($n=127$) и HA-MRSA с высокими значениями МПК ванкомицина ($n=47$). Исходы в двух группах с HA-MRSA-бактериемией были сравнимы с исходами в группе с CA-MRSA-бактериемией. Неблагоприятный исход наблюдался у 35 (31,5%) больных в группах CA-MRSA, 59 (46,5%) больных в группе HA-MRSA с низкими значениями МПК ванкомицина и 27 (57,4%) больных группы HA-MRSA с высокими значениями МПК ванкомицина. После учёта потенциальных сопутствующих факторов риска, данные о частоте неблагоприятных исходов лечения были значительно выше у больных из групп HA-MRSA с низким значением МПК ванкомицина (уточнённое odds ratio [aOR], 1,853; 95% ДИ, 1,006—3,413) и HA-MRSA с высоким значением МПК ванкомицина (aOR, 2,393; 95% CI, 1,079—5,309) по сравнению с больными из группы CA-MRSA с низким значением МПК ванкомицина. Таким образом, более высокий риск неблагоприятного исхода у больных с традиционными HA-MRSA-инфекциями по сравнению с больными с CA-MRSA-инфекциями зависит не от значения МПК ванкомицина, а от природных факторов вирулентности, специфичных для штамма.

* Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan S. Rd, Taipei 100, Taiwan.

**РОЛЬ МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ
КОНЦЕНТРАЦИИ ВАНКОМИЦИНА В КЛИНИЧЕСКИХ
ИСХОДАХ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ,
ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ
К ВАНКОМИЦИНУ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*:
МЕТААНАЛИЗ И МЕТА-РЕГРЕССИЯ.**

**IMPACT OF VANCOMYCIN MINIMUM INHIBITORY
CONCENTRATION ON CLINICAL OUTCOMES
OF PATIENTS WITH VANCOMYCIN-SUSCEPTIBLE
STAPHYLOCOCCUS AUREUS INFECTIONS:
A META-ANALYSIS AND META-REGRESSION//
M. N. MAVROS, G. S. TANSARLI, K. Z. VARDAKAS,
P. I. RAFAILIDIS, D. E. KARAGEORGOPOULOS,
M. E. FALAGAS*//INTERNATIONAL JOURNAL
OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 40: 6: 496— 509.**

Порог чувствительности *Staphylococcus aureus* к ванкомицину (МПК-В) недавно был понижен до значений ≤ 2 мг/л, т. к. доказано, что штаммы с более высоким уровнем пороговой чувствительности могут вызывать неблагоприятные клинические исходы. Был выполнен систематический обзор и метаанализ для сравнения клинических исходов (все случаи летальных исходов и неудач лечения) у больных с *S. aureus*-инфекциями, вызванными штаммами с «высокими» (> 1 мг/л, но ≤ 2 мг/л) и «низкими» (≤ 1 мг/л) значениями МПК-В. Влияние возможных сопутствующих факторов оценивали инвариантным мета-регрессивным анализом. В обзор было включено 33 исследования (6210 больных). Большинство исследований были ретроспективными (28/33), в них использовали Е-тест (22/33), заболевания были представлены MRSA-инфекциями (26/33), в частности бактериемией (23/33). Независимо от метода определения МПК-В, устойчивости к метициллину и локализации инфекции в группе с «высоким» значением МПК-В был более высокий уровень смертности (относительный риск (RR) = 1,21 (95% ДИ 1,03—1,43); 4612 больных) и больше неблагоприятных исходов лечения [RR = 1,67 (1,26—2,21); 2049 больных], чем в группе с «низким» значением МПК-В. Потенциальные сопутствующие факторы не влияли на результаты и были сходными в подгруппе с MRSA-инфекциями [смертность, RR = 1,19 (1,02—1,40), 2956 больных; неудачи лечения, RR = 1,69 (1,26—2,25), 1793 больных]. Итак, инфекции, вызванные чувствительными к ванкомицину *S. aureus* с МПК-В > 1 мг/л, ассоциируются с более высокой смертностью, чем в случае штаммов со значениями МПК-В ≤ 1 мг/л. Задачами дальнейших исследований являются подтверждение полученных результатов и оценка влияния МПК-В на инфекции, обусловленные метициллиночувстви-

тельными *S. aureus*. Предполагается также дать оценку альтернативным антибактериальным препаратам.

* Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, 151 23 Marousi, Athens, Greece.

**АКТИВНОСТЬ ЛИНЕЗОЛИДА И ВЫСОКИХ ДОЗ
ДАПТОМИЦИНА, ПО ОТДЕЛЬНОСТИ
И В КОМБИНАЦИИ, В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНКИ
STAPHYLOCOCCUS AUREUS НА МОДЕЛИ *IN VITRO*.**

**ACTIVITY OF LINEZOLID AND HIGH-DOSE
DAPTOMYCIN, ALONE OR IN COMBINATION,
IN AN *IN VITRO* MODEL OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
BIOFILM / J. PARRA-RUIZ*, A. BRAVO-MOLINA,
A. PEÑA-MONJE, J. HERNÁNDEZ-QUERO//
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012;
67:11: 2682— 2685.**

Целью исследования было оценить *in vitro* активность линезолида и даптомицина, в отдельности и в комбинации, в отношении неклинического (N315) и двух клинических метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) на протяжении 72 ч на фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) модели биоплёнки. Режимы экспозиции имитировали высокие терапевтические дозы даптомицина (10 мг/кг ежедневно) и линезолида (600 мг дважды в сутки), по отдельности и в комбинации. Ни линезолид, ни даптомицин не оказывали бактерицидного действия на бактерии в биоплёнке. В отношении планктонных клеток бактерицидное действие проявлял только даптомицин. Комбинация линезолида и даптомицина, напротив, демонстрировала более высокую бактерицидную активность, чем каждый антибиотик в отдельности, в отношении как планктонных, так и клеток, заключённых в биоплёнку, до 72 ч. Таким образом, комбинация линезолида+даптомицина на ФК/ФД модели зрелой биоплёнки была эффективнее каждого антибиотика, взятого в отдельности, и представляет собой альтернативу в лечении инфекций, сопровождающихся образованием биоплёнок *S. aureus*.

* Servicio de Enfermedades Infecciosas, HU San Cecilio, Granada, Spain.

***IN VITRO* АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ
И АНТИМИКРОБНЫХ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ,
ПО ОТДЕЛЬНОСТИ И В КОМБИНАЦИИ,
В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНОК
МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО
STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

IN VITRO ACTIVITIES OF ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL CATIONIC PEPTIDES ALONE AND IN COMBINATION AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BIOFILMS / E. MATARACI, S. DOSLER* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHER 2012; 56: 12: 6366—6371.

Штаммы метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) являются самыми частыми возбудителями внутри- и внебольничных инфекций. Опасность MRSA-инфекций не только в появлении множественной устойчивости, но и в образовании бактериями плотных биоплёнок. Исследовали *in vitro* активность антибиотиков (даптомицин, линезолид, тейкопланин, азитромицин и ципрофлоксацин) и антимикробных катионных пептидов {АМП; индолицидин, САМА [цекропин (1-7)-мелиттин А (2-9) амид], низин}, в отдельности или в комбинации, в отношении биоплёнок, образуемых MRSA ATCC 43300. МПК и минимальные ликвидирующие биоплёнку концентрации (МЛБК) определяли методом микроразведений в бульоне. Активность комбинаций антибиотиков и АМП оценивали методом «шахматной доски». Значения МПК антибиотиков и АМП для планктонных клеток MRSA были в пределах 0,125—512 и 8—16 мг/л, а значения МЛБК — в пределах 512—5120 и 512—640 мг/л соответственно. При пороговом значении фракционной ингибиторной концентрации $\leq 0,5$ синергидное взаимодействие в отношении MRSA биоплёнок было отмечено почти у всех комбинаций антибиотик-антибиотик и антибиотик-АМП. В отношении планктонных клеток действие их в целом носило аддитивный характер. Антагонистического взаимодействия не наблюдалось. При 1/10 МПК все антибиотики, АМП и их комбинации подавляли прикрепление бактерий, а при 1 МПК — образование биоплёнки. Терапевтические концентрации антибиотиков не влияли на MRSA в биоплёнке. Использование комбинаций антимикробных агентов может обеспечить синергидный эффект, усиливающий активность в отношении биоплёнки, и помочь предотвратить или снизить развитие устойчивости. АМП, одни или в комбинации с антибиотиками, представляются перспективными для воздействия на MRSA биоплёнки.

* Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazit-Istanbul, Turkey.

ПРОФИЛАКТИКА И ОБРАБОТКА ВИРУЛЕНТНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЁНОК С ПОМОЩЬЮ ПОКРЫТИЯ, ЭНЗИМАТИЧЕСКИ ВЫДЕЛЯЮЩЕГО ОКИСЬ АЗОТА.

PREVENTION AND TREATMENT OF VIRULENT BACTERIAL BIOFILMS WITH AN ENZYMATIC NITRIC OXIDE-RELEASING DRESSING / I. SULEMANKHIL, J. G. GANOPOLSKY, C. A. DIENI, A. F. DAN, M. L. JONES, S. PRAKASH* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012; 56: 12: 6095—6103.

Использование медицинских инструментов для подкожного введения лекарств часто является причиной инфекций в больницах. Прикрепление микроорганизмов к поверхностям инструментов является началом образования биоплёнки, которая вызывает осложнение состояния больного, и при некорректном лечении может привести к септицемии, тромбоэмболии или эндокардиту. Хотя некоторые антибиотики обычно используют для профилактики образования биоплёнки, их эффективность в отношении сформировавшихся биоплёнок ограничена. Сообщается о применении покрытия, энзиматически выделяющего газообразную окись азота (gNO), которая предотвращает и уничтожает биоплёнку *Acinetobacter baumannii*, метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты показали, что бактерицидная активность в отношении биоплёнок, образованных испытанными штаммами, зависела от времени и скорости выделения gNO из покрытия. Через 6 ч экспозиции с gNO-выделяющим покрытием (gNO-ВП) рост тестируемых штаммов значительно подавлялся по сравнению с контрольным покрытием, бактериальная нагрузка снижалась более чем на 10^5 КОЕ/см². Полная гибель клеток под действием gNO-ВП наблюдалась как при профилактике образования биоплёнки, так и при 6-часовой обработке 24-часовых биоплёнок. Более того, gNO-ВП было эффективнее в отношении сформировавшихся биоплёнок, чем обычно используемые антибиотики. Полученные результаты показали, что gNO-ВП может выделять достаточные количества gNO в терапевтически значимом отрезке времени для проявления максимального бактерицидного эффекта в отношении вирулентных бактериальных штаммов, возбудителей нозокомиальных инфекций.

* Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

ЛЕЧЕНИЕ ТЕЛАВАНЦИНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭНДОКАРДИТА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У КРОЛИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННОГО НЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ К ДАПТОМИЦИНУ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

TELAVANCIN IN THERAPY OF EXPERIMENTAL AORTIC VALVE ENDOCARDITIS IN RABBITS DUE

TO DAPTOMYCIN-NONSUSCEPTIBLE
METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* /
Y. Q. XIONG, W. A. HADY, A. S. BAYER, L. CHEN,
B. N. KREISWIRTH, S.-J. YANG* //ANTIMICROBIAL
AGENTS CHEMOTHERAPY NOVEMBER 2012;
56: 11: 5528— 5533.

Известны случаи развития устойчивости к даптомицину у чувствительных (MSSA) и устойчивых (MRSA) к метициллину штаммов *S.aureus*. Телаванцин (TLV), липогликопептидный антибиотик, обладает двойным механизмом действия: подавляет синтез клеточной стенки и деполаризует клеточные мембраны бактерий. Оценивали *in vitro* чувствительность к телаванцину 5 свежeweделенных пар изогенных MRSA штаммов: чувствительных/ устойчивых к даптомицину, DAP-S/DAP-R. Все 5 DAP-R штаммов (МПК DAP 2—4 мкг/мл) были чувствительны к TLV (МПК $\leq 0,38$ мкг/мл). Анализ *in vitro* кривых гибели бактерий во времени (time-kill) показал, что некоторые концентрации TLV (1x, 2x и 4x МПК) вызывают быструю гибель DAP-R штаммов. Более того, указанные МПК TLV эффективно предотвращали вторичный рост у 3 из 5 штаммов (REF2145, A215 и B_{2.0}) в течение 24 ч инкубации. Комбинация TLV и оксациллина (0,25x или 0,5xМПК каждого антибиотика) повышала показатель гибели клеток DAP-R MRSA штаммов REF2145 и A215 на 24 ч (снижения на 2-log и 5-log против TLV и оксациллина соответственно). И, наконец, TLV на модели экспериментального эндокардита аортального клапана, вызванного DAP-R штаммом REF2145 у кроликов, вызывал в среднем снижение на $>4,5 \log_{10}$ КОЕ/г в вегетациях, почках и селезенке по сравнению с нелеченными или лечеными DAP животными. Кроме того, у леченных TLV кроликов был значительно выше процент стерильных тканей (87% в вегетациях, 100% в почках и селезенке), чем во всех остальных группах с другим лечением ($p < 0,0001$). Все вместе взятые результаты свидетельствуют о высокой бактерицидной активности TLV *in vivo* в отношении DAP-R MRSA штаммов.

* Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California, USA; David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA.

β -ЛАКТАМЫ ПОВЫШАЮТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ДАПТОМИЦИНА В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И ПРЕДОТВРАЩАЮТ СЕЛЕКЦИЮ УСТОЙЧИВЫХ К ДАПТОМИЦИНУ МУТАНТОВ.

β -LACTAMS INCREASE THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF DAPTOMYCIN AGAINST CLINICAL METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS AND PREVENT SELECTION OF DAPTOMYCIN-RESISTANT DERIVATIVES / S. MEHTA, C. SINGH, K. B. PLATA, P. K. CHANDA, A. PAUL, S. RIOSA, R. R. ROSATO, A. E. ROSATO* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012; 56: 12: 6192— 6200.

Метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) является одним из самых важных патогенов-возбудителей инфекций как в лечебных учреждениях, так и в амбулаторной практике. Даптомицин (DAP), циклический анионный липопептид, рекомендован для лечения кожных инфекций, бактериемии, правостороннего эндокардита, вызванных MRSA. Сообщалось, что устойчивость к DAP (DAP-R) в большинстве случаев сопровождается одновременным снижением устойчивости к оксациллину, так называемый «seesaw effect» (эффект маятника). Было доказано, что этот эффект наблюдается и с другими применяемыми в клинике бета-лактамами и карбапенемами, включая нафциллин (NAF), цефотаксим (CTX), амоксициллин-клавуланат (AMC) и имипенем (IMP), у гетерогенных DAP-R MRSA штаммов, но не MRSA штаммов, характеризующихся гомогенной устойчивостью к бета-лактамам. Оценивали антибиотическую эффективность DAP в комбинации с бета-лактамами в отношении изогенных чувствительных и устойчивых к DAP (DAP-S/DAP-R) MRSA штаммов, полученных от больных с неблагоприятным исходом лечения DAP, методами *in vitro* (МПК, synergy-kill curve) и *in vivo* на модели воскового червя. На этих моделях DAP и бета-лактамы проявили высокую синергидную активность в отношении как гетерогенных, так и гомогенных клинических DAP-R MRSA штаммов. Бета-лактамы индуцировали снижение положительного поверхностного заряда клетки, тем самым благоприятствуя связыванию DAP с поверхностью клетки. При экспозиции DAP-S MRSA штаммов с DAP *in vitro* наблюдали быструю селекцию DAP-R мутантов. Очень важно, что комбинация DAP с бета-лактамами предотвращала селекцию DAP-R вариантов. Итак, полученные данные показали, что комбинация DAP — бета-лактамы может значительно усиливать эффективность анти-MRSA антибиотиков как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении DAP-R MRSA инфекций, а также предотвращать селекцию устойчивых к DAP мутантов в персистирующих или не поддающихся лечению MRSA инфекциях.

* Department of Pathology and Genomic Medicine, Center for Molecular and Translational Human Infectious Diseases Research, The Methodist Hospital Research Institute, Houston, Texas, USA.

**РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ
И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДАПТОМИЦИНА
И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ОСТЕОМИЕЛИТОМ, СВЯЗАННЫМ
С ПРОТЕЗИРОВАНИЕМ, ПРИ ДВУХСТАДИЙНОЙ
ПОВТОРНОЙ АРТРОПЛАСТИКЕ.**

**RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF THE SAFETY
AND EFFICACY OF DAPTOMYCIN VERSUS
STANDARD-OF-CARE THERAPY FOR MANAGEMENT
OF PATIENTS WITH OSTEOMYELITIS ASSOCIATED
WITH PROSTHETIC DEVICES UNDERGOING TWO-
STAGE REVISION ARTHROPLASTY / I. BYREN, S. REGE*,
E. CAMPANARO, S. YANKELEV, D. ANASTASIOU,
G. KUROPATKIN, R. EVANS // ANTIMICROBIAL AGENTS
AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 11: 5626—5632.**

Использование более высоких доз даптомицина (DAP) при лечении инфекций протезированных суставов (ИПС) было вызвано распространённостью ИПС, обусловленных *Staphylococcus aureus*. Выполнено проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование безопасности и эффективности DAP (6 и 8 мг/кг веса тела) и стандартной терапии ИПС. В открытое исследование было рандомизировано включено 75 больных, подвергшихся двухстадийной повторной артропластике и леченных 6 или 8 мг DAP /кг или антибиотиками сравнения (ванкомицин, тейкопланин, полусинтетический пенициллин). После удаления протеза больные получали 6-недельный курс антибиотикотерапии с последующим 2—6-недельным перерывом перед имплантацией нового протеза. Контрольным сроком для оценки излечения (КСИ) был 1—2-недельный период после реимплантации. Первичным тестом была оценка уровня креатинфосфокиназы (КФК), вторичными — клиническая эффективность и микробиологическая оценка. В группе ($n=73$) с безопасным уровнем КФК показатель КФК >500 Е/л наблюдали у 4/25 (16,0%) и у 5/23 (21,7%) в группе, леченных 6 и 8 мг/кг DAP соответственно и у 2/25 (8,0%) — в группе сравнения. Уровень побочных явлений был сходным во всех группах. После коррекции количества больных, первоначально включённых в исследование, в период КСИ показатель клинического успеха составил 14/24 (58,3%) и 14/23 (60,9%) у больных, получавших соответственно 6 и 8 мг/кг DAP, и 8/21 (38,1%) — в группе сравнения. В целом положительный микробиологический эффект в период КСИ был отмечен у 12/24 (50,0%) и 12/23 (52,2%) больных, получавших соответственно 6 и 8 мг/кг DAP, и у 8/21 (38,1%) — в группе сравнения. Итак, можно заключить, что DAP в дозах 6 и 8 мг/кг был безопасен и эффективен при лечении

стафилококковых ИПС у 49 больных с использованием техники двухстадийной повторной артропластики.

* Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, Massachusetts, USA.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, *IN VITRO* АКТИВНОСТЬ
И *IN VIVO* ЭФФЕКТИВНОСТЬ AFN-1252,
ИЗБИРАТЕЛЬНОГО АНТИСТАФИЛОКОККОВОГО
ИНГИБИТОРА FABI.**

**MODE OF ACTION, *IN VITRO* ACTIVITY,
AND *IN VIVO* EFFICACY OF AFN-1252, A SELECTIVE
ANTISTAPHYLOCOCCAL FABI INHIBITOR / N. KAPLAN*,
M. ALBERT, D. AWREY, E. BARDOUNOTIS, J. BERMAN,
T. CLARKE, M. DORSEY, B. HAFKIN, J. RAMNAUTH,
V. ROMANOV, M. B. SCHMID, R. THALAKADA,
J. YETHON, H. W. PAULS // ANTIMICROBIAL AGENTS
AND CHEMOTHERAPY 2012;
56: 11: 5864—5874.**

Методами биохимии, макромолекулярного синтеза, генетики и кристаллизации комплекса AFN-1252-FabI был установлен механизм действия AFN-1252, селективного ингибитора еноил- (ацил- белок-транспортёр)-редуктазы (enoyl acyl carrier protein reductase) (FabI) *Staphylococcus aureus*, участвующей в биосинтезе жирных кислот. AFN-1252 слабо индуцировал развитие спонтанной устойчивости, снижал жизнеспособность чувствительного и устойчивого к метицилину *S. aureus* на $\geq 2\text{-log}_{10}$ в течение более чем 24 ч и был высокоактивен в отношении клинических штаммов *S. aureus* (МПК₉₀, 0,015 мкг/мл), коагулазонегативных стафилококков (МПК₉₀, 0,12 мкг/мл), независимо от их лекарственной устойчивости и происхождения (внутри- и внебольничное), или других клинических подгрупп. Согласно фармакокинетическим исследованиям на мышах, AFN-1252 был доступен в пероральной форме. Разовая пероральная доза 1 мг/кг была эффективна на модели септицемии у мышей и обеспечивала 100% защиту от летальной, при других обстоятельствах, перитонеальной инфекции *S. aureus* Smith. На модельной инфекции средняя эффективная доза, равная 0,15 мг/кг, была в 12—24 раза активнее линезолида. Исследования, продемонстрировавшие избирательный механизм действия, *in vitro* активность и *in vivo* эффективность, являются основанием для продолжения изучения AFN-1252 в качестве терапевтического средства против стафилококковых инфекций.

* Affinium Pharmaceuticals, Inc., Toronto, ON, Canada.

ХИМИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕТОРНОЙ СИСТЕМЫ 3-ГО ТИПА: «РАЗОРУЖЕНИЕ» ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ.

CHEMICAL INHIBITORS OF THE TYPE THREE SECRETION SYSTEM: DISARMING BACTERIAL PATHOGENS / M. C. DUNCAN, R. G. LININGTON, V. AUERBUCH* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012; 56: 11: 5433—5441.

Драматический рост устойчивости патогенных бактерий к антибиотикам в последнее время угрожает эффективности стандартных методов лечения инфекционных болезней в ближайшем будущем. Устойчивость развилась почти ко всем применяемым в клинике антибиотикам, и вскоре мы будем вынуждены лечить ранее преодоленные инфекции. Тогда как традиционные антибиотики убивают бактерии или замедляют их рост, во вновь разрабатываемых стратегиях делается попытка блокировать вредоносность бактерий за счёт подавления вирулентных факторов. Один из таких факторов, секреторная система 3-го типа (T3SS), обнаружен более чем у дюжины грамотрицательных бактерий. Действие фактора заключается в инъекции белков-эффекторов в цитозоль клеток хозяина. Без T3SS многие патогенные бактерии не способны вызвать болезнь, и это делает T3SS мишенью при разработке новых антибиотиков. Совместными усилиями химиков и микробиологов были получены некоторые ингибиторы T3SS, включая относительно хорошо известные салицилиден ацилгидразиды. В обзоре освещаются вопросы поиска и характеристики T3SS ингибиторов по литературным источникам последних 10 лет, и обсуждается будущее этих соединений как инструментов исследования и представителей нового класса лекарственных средств.

* Department of Microbiology and Environmental Toxicology, University of California, Santa Cruz, Santa Cruz, California, USA.

МАГИЧЕСКИЕ ПУЛИ 21 ВЕКА: ВОЗВРАЩЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ ПРОТИВ БАКТЕРИЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ПОЛНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.

MAGIC BULLETS FOR THE 21ST CENTURY: THE REEMERGENCE OF IMMUNOTHERAPY FOR MULTI- AND PAN-RESISTANT MICROBES / D. ROUX, G. B. PIER, D. SKURNIK* // JOURNAL ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 12: 2785—2787.

В современном мире положение с устойчивостью к антибиотикам ухудшается из-за недостатка новых антибиотиков, выпускаемых фармацевтичес-

кими компаниями. Современная иммунотерапия, как реминисценция серотерапевтических методов начальной эры антибиотикотерапии, является потенциальной контрмерой, но с ограниченным спектром действия в отношении целевых антигенов. Представляет интерес то, что многие бактерии с мультилекарственной устойчивостью (MDR) имеют на поверхности клетки общий для всех полисахарид, поли- β -1,6-N-ацетилглюкозамин (PNAG). Природные антитела к PNAG присутствуют в нормальной сыворотке человека, но они не способны защищать, тогда как моноклональные антитела (Mab) человека или поликлональная антисыворотка в виде деацетилированной гликоформы PNAG вызывают опсоническую гибель бактерий и защищают мышей от инфекций, вызванных PNAG-положительными MDR-патогенами. В настоящее время Mab проходят II фазу клинических испытаний. Подобные открытия могут привести к использованию антител PNAG для лечения больных, инфицированных PNAG-образующими MDR-бактериями, или профилактики при риске развития у больных MDR-инфекций.

* Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ШИРОКО РАСПРОСТРАНЁННЫХ КЛОНОВ ВЫСОКОГО РИСКА *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С ЭКСТЕНСИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.

GENETIC MARKERS OF WIDESPREAD EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* HIGH-RISK CLONES / G. CABOT, A. A. OCAMPO-SOSA, M. A. DOMÍNGUEZ, J. F. GAGO, C. JUAN, F. TUBAU, C. RODRÍGUEZ, B. MOYÀ, C. PEÑA, L. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, A. OLIVER*, ON BEHALF OF THE SPANISH NETWORK FOR RESEARCH IN INFECTIOUS DISEASES (REIPI). ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 12: 6349—6357.

Сообщается о выявлении в учреждениях здравоохранения широко распространённых клонов высокого риска *Pseudomonas aeruginosa* с широкой лекарственной устойчивостью (XDR), но информация о специфических хромосомных (мутационных) и приобретённых механизмах устойчивости немногочисленна. Свыше 20 (10,5%) из 190 гемокультур, выделенных в 10 испанских больницах, отвечали критериям XDR. Репрезентативное число (15 на группу) штаммов было классифицировано как мультирезистентные (MDR) (22,6%); устойчивые к одному или двум классам антибио-

тиков рассматривались как умеренно устойчивые (modR, (23,7%); чувствительные ко всем антибиотикам (multiS) составили 43,2%. Все группы исследовали параллельно. Анализ типирования мультилокусным секвенированием (MLST) показал, что все XDR штаммы относятся к типам последовательности ST175 ($n=19$) или ST111 ($n=1$), признанным международными клонами высокого риска. Больше клоновое разнообразие было среди 15 MDR штаммов (4 ST175, 2 ST111 и 8 дополнительных типов ST), особенно высокое — среди 15 modR (13 различных типов ST) и multiS (14 типов ST) штаммов. У ST111 штаммов тип устойчивости XDR/MDR коррелировал с образованием VIM-2, но ни один ST175 штамм того же типа устойчивости не продуцировал приобретённые бета-лактамазы. Напротив, анализ маркёров устойчивости у 12 репрезентативных штаммов (из 7 больниц) ST175 типа показал, что группа XDR характеризуется сочетанием гиперпродукции AmpC, инактивации OpD (Q142X), 3 мутаций, обеспечивающих высокий уровень устойчивости к фторхинолонам (GyrA T83I и D87N и ParC S87W), G195E мутаций в MexZ (участвует в сверхэкспрессии MexXY-OprM), а также продукции интегрона класса 1, содержащего ген устойчивости к гентамицину и тобрамицину *aadB*. Наибольший интерес представляет то, что почти во всех ST175 штаммах гиперпродукция AmpC, как показали комплементационные исследования с *ampR*-мутантом PAO1, была результатом новой AmR-активирующей мутации (G154R). В настоящей работе впервые описаны специфические маркёры устойчивости широко распространённых XDR клонов *P.aeruginosa*, возбудителей инвазивных инфекций.

* Servicio de Microbiología y Unidad de Investigación, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРИРОДНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* К АМИНОГЛИКОЗИДАМ.

DETERMINANTS OF INTRINSIC AMINOGLYCOSIDE RESISTANCE IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / T. KRAHN, C. GILMOUR, J. TILAK, S. FRAUD, N. KERR, C. H.-F. LAU, K. POOLE* // *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* 2012; 56: 11: 5591—5602.

В процессе обследования библиотеки инсерционных транспозонов мутанта *Pseudomonas aeruginosa* с целью повышения чувствительности к паромомицину, был идентифицирован ряд генов, дезинтеграция которых усиливала чувствительность этого организма ко многим аминоглико-

зидам (АМГ), включая тобрамицин, амикацин и гентамицин. К ним относились гены, ассоциирующиеся с биосинтезом и метаболизмом липидов (*lptA*, *faoA*), поглощением фосфата (*pstB*), двухкомпонентными регуляторами (*amgRS*, PA2797-PA2798), и ген неизвестной функции (PA0392). Мутанты, утратившие их в результате делеции, демонстрировали повышенную панаминогликозидную (панАМГ) чувствительность, которая при клонировании этих генов возвращалась в исходное состояние, что свидетельствовало о роли этих генов в природной панАМГ устойчивости. Ни у одного из этих мутантов не была установлена повышенная проницаемость клеточной оболочки, из чего следовало, что увеличение чувствительности не было связано с усиленным поглощением АМГ за счёт снижения барьерной функции оболочки. У некоторых мутантов (*pstB*, *faoA*, PA0392, *amgR*) наблюдали возросшую деполяризацию цитоплазматической мембраны, сходную с наблюдаемой у дикого штамма после экспозиции с гентамицином. Это согласуется с большей склонностью мембран этих мутантов к пертурбации, подобно тому, как это происходит под действием полипептидов с генерированной гентамицином нарушенной трансляцией. Мутанты, утратившие два из указанных генов устойчивости в различной комбинации, неизменно показывали более высокую АМГ-чувствительность, чем мутанты с делецией одного гена, что подтверждало независимость вклада каждого гена в устойчивость, а также сложность природной АМГ резистомы *P.aeruginosa*. Делеция этих генов также снижала высокий уровень панАМГ устойчивости у клинических штаммов, подчёркивая их важную роль в приобретённой устойчивости.

* Department of Biomedical and Molecular Sciences, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada.

БЫСТРАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ КЛОНОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* МЕТОДОМ АНАЛИЗА МУЛЬТИЛОКУСНОГО ПЕРЕМЕННОГО ЧИСЛА ТАНДЕМНЫХ ПОВТОРОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЛИТИЧЕСКИМ БАКТЕРИОФАГАМ.

RAPID IDENTIFICATION OF INTERNATIONAL MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CLONES BY MULTIPLE-LOCUS VARIABLE NUMBER OF TANDEM REPEATS ANALYSIS AND INVESTIGATION OF THEIR SUSCEPTIBILITY TO LYTIC BACTERIOPHAGES / J. LARCHÉ, F. POUILLON, C. ESSON, B. LIBISCH, M. STRAUT, J. C. LEE, C. SOLER, R. LAMARCA, E. GLEIZE, J. GABARD, G. VERGNAUD, C. POURCEL*//

Задачей исследования было определить генетическое разнообразие мультирезистентных (MDR) штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных за 12 мес. в двух французских больницах, и их чувствительность к бактериофагам. Методом анализа мультилокусного (MLST) переменного числа tandemных повторов было генотипировано 47 MDR штаммов, полученных от госпитализированных больных. Часть генотипов относилась к 5 клонам (19, 5, 5, 3 и 3 штамма), а 12 — были уникальными. Сравнение с 77 MDR штаммами и MLST-анализ отдельных штаммов показали, что преобладают штаммы международных MDR клонов. Самый большой клон, CC235, содержал 59 штаммов с различными механизмами устойчивости, включая GES1, VIM-2, VIM-4 и IMP-1 бета-лактамазы. Три новых бактериофага *P.aeruginosa* лизировали 42 из 44 исследованных штаммов, относящихся к различным клональным комплексам. Настоящее пилотное исследование даёт основание полагать, что систематическое генотипирование MDR штаммов *P.aeruginosa* может улучшить понимание эпидемиологии на местном (внутрибольничном) и национальном уровнях, а фаговая терапия может стать альтернативой или дополнением к антибиотикотерапии больных с MDR инфекцией.

* Univ Paris-Sud, Institut de Génétique et Microbiologie, UMR 8621, Orsay, France CNRS, Orsay, France.

**IN VITRO ОЦЕНКА ТОБРАМИЦИНА И АЗТРЕОНАМА
В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНОК *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* НА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЧЕЛОВЕКА,
БОЛЬНОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ**

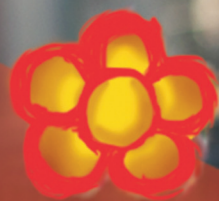
**IN VITRO EVALUATION OF TOBRAMYCIN
AND AZTREONAM VERSUS *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* BIOFILMS ON CYSTIC FIBROSIS-DERIVED
HUMAN AIRWAY EPITHELIAL CELLS // Q. YU,
E. F. GRIFFIN, S. MOREAU-MARQUIS,**

**J. D. SCHWARTZMAN, B. A. STANTON, G. A. O'TOOLE* //
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012;
67: 11: 2673—2681.**

Недавно FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов, США) одобрило использование ингаляционной формы азтреонама (AZLI) для лечения больных муковисцидозом (CF), инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*. Исследовали действие одного азтреонама и его комбинации с тобрамицином на биоплёнки *P.aeruginosa*, образованные на эпителиальных клетках дыхательных путей больных CF (CF-клетки). Биоплёнки *P.aeruginosa*, образуемые лабораторными и клиническими штаммами, формировали на монослое CF-клеток за 8—12 час. до обработки азтреонамом или тобрамицином, или их комбинацией. Чтобы оценить способность антибиотиков предотвращать образование биоплёнки (на 5 час), антибиотики добавляли через 1 час после инокуляции бактерий. Количество оставшихся после обработки КОЕ подсчитывали после посева на чашки. Без антибиотиков все штаммы образовывали биоплёнки, которые за ночь разрушали монослой CF-клеток. Тобрамицин снижал число КОЕ всех штаммов, растущих в виде биоплёнок. Азтреонам снижал число КОЕ некоторых штаммов на ~1 log, но целостность монослоев CF-клеток не сохранялась, тогда как у других клинических штаммов снижение числа КОЕ достигало ~4 log, и монослой были защищены от разрушения. Комбинация азтреонама и тобрамицина дополнительно снижала число КОЕ у двух штаммов соответственно на 0,5 и 2 log. Причина переменной толерантности биоплёнок к азтреонаму у некоторых штаммов может заключаться в образовании ими PsI экзополисахарида. Таким образом, действие азтреонама на биоплёнки *P.aeruginosa* носит штаммо-зависимый характер. Эффективное применение комбинации азтреонама и тобрамицина может быть ограничено группой CF больных, инфицированных чувствительными штаммами *P.aeruginosa*.

* Department of Microbiology and Immunology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, NH 03755, USA.

Подготовлено Бондаревой Н. С.



Клиндацин®

современный стандарт терапии
бактериального вагиноза

Удобно

1 раз в день

Быстро

курс терапии от 3-х дней

Надежно

купирование клинических
симптомов и нормализация
микробиоценоза

Легкое решение
для интимного
здоровья!



142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна,
ул. Кирова, д. 27, ОАО «АКРИХИН», тел.: +7 495 702 95 03

 **акрихин**
www.akrihin.ru