

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной
химиотерапии

Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
Смоленской государственной
медицинской академии

Учредитель:

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»
www.m-vesti.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№ 019273)
Тираж 3000 экз.

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
на 2-е полугодие 2004 г. агентства
«Распечать»:

82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

По объединенному каталогу «Пресса
России» на 2-е полугодие 2004 г.
агентства «АПР»:

38290 – для индивид. подписчиков;
38041 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74.
Тел./факс: (095)263-5372,
946-0716

Адрес электронной почты:

cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:

www.antibiotic.ru/cmac

Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК
Минобразования России, в которых
должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

От редакции

С.М. Кузнецова, Ю.О. Сазыкин – К 80-летию со дня рождения
С.М. Навашина214

Методические рекомендации

Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей
у беременных (Пособие для врачей)218
Современные режимы дозирования пероральных
аминопенициллинов224

Болезни и возбудители

А.А. Визель, М.Э. Гурьялова, Е.А. Визель – Проблема лечения
саркоидоза: повод для дискуссии и проведения
контролируемых исследований232
А.Н. Антипин, С.Л. Арсенин, Д.С. Мельченко, М.А. Прилуцкая,
В.Б. Белобородов – Клинические особенности и характер
течения пневмоний, вызванных *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*)
у пациентов без ВИЧ-инфекции243

Антибиотикорезистентность

А.А. Фирсов, С.Н. Востров, И.Ю. Лубенко, Ю.А. Портной –
Предотвращение селекции резистентных стафилококков
в динамической системе *in vitro*, моделирующей
фармакокинетику фторхинолонов252

Антимикробные препараты

П.А. Ламберт, Б.Р. Конвей – Сравнение фармацевтического качества
генерических препаратов цефтриаксона и Роцефина®260

Вопросы терапии

В.М. Аверченков, И.С. Палагин – Внутривенные иммуноглобулины:
механизмы действия и возможности клинического применения273

Главное о новом

В.А. Кречиков – Левофлоксацин: показания расширяются282

Вопросы и ответы

Антибиотикопрофилактика в хирургии286
Среды и диски для определения чувствительности
к антибиотикам290

Корреспонденция

От авторов293

Информация

Список конференций294
Краткие правила для авторов298

Главный редактор:

А.И. Синопальников Москва

Зам главного редактора:

А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:

А.В. Беденков Смоленск

Редакционная коллегия:

Г.Е. Афиногенов С.-Петербург

А.А. Визель Казань

А.А. Воробьев Москва

Н.А. Ефименко Москва

М.Н. Зубков Москва

Л.К. Катосова Москва

Н.Н. Клишко С.-Петербург

Р.С. Козлов Смоленск

Ю.В. Лобзин С.-Петербург

В.В. Малеев Москва

В.А. Насонова Москва

Э.А. Ортенберг Тюмень

В.И. Петров Волгоград

В.В. Покровский Москва

М.Н. Преображенская Москва

В.А. Руднов Екатеринбург

А.М. Савичева Москва

С.В. Сидоренко Москва

Л.С. Страчунский Смоленск

И.С. Тартаковский Москва

А.А. Тотолян С.-Петербург

А.А. Фирсов Москва

Г.Я. Ценева С.-Петербург

С.Б. Якушин Смоленск

Editor-in-Chief:

A.I. Sinopalnikov Moscow

Deputy Editor-in-Chief:

A.V. Dekhnich Smolensk

Editorial Manager:

A.V. Bedenkov Smolensk

Editorial Board:

G.E. Afinogenov St.-Petersburg

A.A. Vizel Kazan

A.A. Vorobyov Moscow

N.A. Efimenko Moscow

M.N. Zubkov Moscow

L.K. Katosova Moscow

N.N. Klimko St.-Petersburg

R.S. Kozlov Smolensk

Ju.V. Lobzin St.-Petersburg

V.V. Maleev Moscow

V.A. Nasonova Moscow

E.A. Ortenberg Tjumen

V.I. Petrov Volgograd

V.V. Pokrovskiy Moscow

M.N. Preobrazhenskaya Moscow

V.A. Rudnov Ekaterinburg

A.M. Savicheva Moscow

S.V. Sidorenko Moscow

L.S. Stratchounski Smolensk

I.S. Tartakovski Moscow

A.A. Totoljan St.-Petersburg

A.A. Firsov Moscow

G.Ya. Tseneva St.-Petersburg

S.B. Yakushin Smolensk

Международный редакционный совет:

П. Аппельбаум Херши, США

Дж. Бартлетт Балтимор, США

И. Березняков Харьков, Украина

Х. Гаран Барселона, Испания

Ж. Занель Манитоба, Канада

Э. Каплан Миннеаполис, США

Д. Корналия Верона, Италия

С. Леви Бостон, США

Д. Ливермор Лондон, Великобритания

Т. Мацей Флоренция, Италия

Т. Матсумото Китакуши, Япония

К. Набер Штраубинг, Германия

К. Норд Гудинге, Швеция

А. Родлоф Лейпциг, Германия

Э. Рубинштейн Тель-Хашомер, Израиль

International Advisory Board:

P. Appelbaum Hershey, USA

J. Bartlett Baltimore, USA

I. Bereznyakov Kharkov, Ukraine

J. Garau Barcelona, Spain

G. Zhanel Manitoba, Canada

E. Kaplan Minneapolis, USA

G. Cornaglia Verona, Italy

S. Levy Boston, USA

D. Livermore London, UK

T. Mazzei Florence, Italy

T. Matsumoto Kitakyushu, Japan

K. Naber Straubing, Germany

C. Nord Huddinge, Sweden

A. Rodloff Leipzig, Germany

E. Rubinstein Tel-Hashomer, Israel

Редактор номера:

Кузнецова С.М. Москва

Editor of Issue:

Kuznetsova S.M. Moscow

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

2004, Vol. 6, No 3

Journal of:
Interregional Association for Clinical
Microbiology and Antimicrobial
Chemotherapy
Institute of Antimicrobial
Chemotherapy

Publisher:
«Ltd. Publishing House «M-Vesti»
www.m-vesti.ru

Journal is registered by
Russian Committee
on Press and Mass Media
30 September 1999 (No 019273)
Print run 3,000

Corresponding Address:
Journal «Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy»,
125284, Moscow, Russia, PO Box 74
Tel./Fax: +7 095 263-5372
Email: cmac@antibiotic.ru

Internet address:
www.antibiotic.ru/cmacc

Peer reviewed

Opinions expressed do not necessarily
reflect the views of the Editorial Board

The publisher and the Interregional
Association for Clinical Microbiology and
Antimicrobial Chemotherapy disclaim
any responsibility for reliability
of advertisements

All rights reserved

Proper citation is required

Contents

Editorial

S.M. Kuznetsova, Yu.O. Sazykin – 80th Anniversary of S.M. Navashin ... 214

Guideline

Antimicrobial Therapy of Urinary Tract Infections
in Pregnant Women 218
Current Dosing Regimens of Oral Aminopenicillins 224

Diseases and Pathogens

A.A. Vizel, M.E. Gouryleva, E.A. Vizel – A Problem of Sarcoidosis
Treatment: Cause for Discussion and Controlled Trials 232
A.N. Antipin, S.L. Arsenin, D.S. Meltchenko,
M.A. Prilutckaya, V.B. Beloborodov – Clinical Features and Course
of Pneumocystis Pneumonia in Non-HIV Patients 243

Antimicrobial Resistance

A.A. Firsov, S.N. Vostrov, I.Yu. Lubenko, Yu.A. Portnoy – Prevention
of the Selection of Resistant Staphylococci in an *in vitro*
Dynamic Model that Simulates Fluoroquinolone Pharmacokinetics 252

Antimicrobials

P.A. Lambert, B.R. Conway – Pharmaceutical Quality of Ceftriaxone
Generic Drug Products Compared with Rocephin® 260

Therapeutic Issues

V.M. Avertchenkov, I.S. Palagin – Intravenous Immunoglobulins:
Mechanisms of Action and Possible Clinical Applications 273

Concise Reviews

V.A. Kretchikov – Levofloxacin: Broadening of Indications 282

Questions and Answers

Antimicrobial Prophylaxis in Surgery 286
Disks and Media for Antimicrobial Susceptibility Testing 290

Correspondence 293

Information

Conference Diary 294
Instructions for Authors 298

«Ltd Publishing House «M-Vesti»
Moscow

УДК 616(092) Навашин

К 80-летию со дня рождения С.М. Навашина

С.М. Кузнецова, Ю.О. Сазыкин

Государственный научный центр по антибиотикам, Москва, Россия

80th Anniversary of S.M. Navashin

S.M. Kuznetsova, Yu.O. Sazykin

National Research Centre of Antibiotics, Moscow, Russia

16 июня 2004 г. состоялись научная конференция, организованная Государственным научным центром по антибиотикам (ГНЦА) совместно с редколлекцией и редакционным советом журнала «Антибиотики и химиотерапия», а 22 июня – совместное научное заседание Российской Академии медицинских наук и Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО). Так научная и медицинская общественность отметила примечательную дату – 80-летие со дня рождения академика РАМН Сергея Михайловича Навашина, с чьим именем неразрывно связано становление и развитие отечественной науки и промышленности антибиотиков. Инициаторами обоих этих мероприятий были ГНЦА и кафедра микробиологии РМАПО.

24 мая этого года выдающемуся ученому-микробиологу С.М. Навашину должно было бы исполниться 80 лет, но 22 октября 1998 г. его не стало.

Доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Государственного научного центра по антибиотикам (1975–1998 гг.), заведующий кафедрой микробиологии Российской медицинской академии последипломного образования, главный редактор журнала «Антибиотики и химиотерапия», С.М. Навашин имел высокий научный авторитет в России и за рубежом.

У Сергея Михайловича была интереснейшая судьба. Медицинские и научные традиции в роду

Навашиных имеют глубокие корни. Его прадед Гаврила Иванович был главным врачом в обширном имении графа Карла Нессельроде в Саратовской губернии, где он боролся с эпидемией холеры. Дед – Сергей Гаврилович Навашин – выпускник Петербургской Военно-хирургической (ныне – Военно-медицинской) академии был крупным специалистом в области науки о морфологии растений и одним из основателей отечественной школы генетики, после революции он стал первым ученым, избранным действительным членом Академии наук СССР. Отец – Михаил Сергеевич Навашин был ученым-цитогенетиком, профессором, доктором биологических наук. Сергей Михайлович родился в Тбилиси, он очень рано – в 3-летнем возрасте остался без родителей. С 1934 г. С. Навашин рос в семье писателя К.Г. Паустовского, в среде писателей и драматургов, которая несомненно оказала влияние на его воспитание и мироощущение.

Высшее образование С.М. Навашин получил в трудные военные годы, сначала (в связи с эвакуацией) в Алма-Атинском медицинском институте, после призыва в армию – в Ленинградской военно-медицинской академии, а затем после демобилизации – во Втором Московском медицинском институте. Первое знакомство С.М. Навашина с исследованиями в области антибиотиков и экспериментальной химиотерапии состоялось в лаборатории химиотерапии Института по изысканию новых антибиотиков АМН СССР, куда он пришел, пройдя нелегкую школу журналиста Отдела науки газеты «Медицинский работник» (теперь – «Медицинская газета»).

Контактный адрес:

Светлана Максимовна Кузнецова
115477, Москва, Пролетарский пр-т, д. 27, кв. 112
Тел. (095) 325-03-06

Работая корреспондентом в газете, Сергею Михайловичу приходилось писать о самых различных медицинских проблемах, присутствовать на сессиях Академии медицинских наук, симпозиумах и быть в курсе многих проблем медицины.

В 1956 г. С.М. Навашин пришел на кафедру микробиологии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ), которой заведовала З.В. Ермольева, автор отечественного пенициллина. С.М. Навашин стал самым талантливым ее учеником, ближайшим соратником и продолжателем ее дела. Впоследствии он возглавил кафедру и сохранил созданную академиком РАМН З.В. Ермольевой школу медицинских микробиологов и экспериментальных химиотерапевтов. В 1957 г. С.М. Навашин успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Изучение действия тетрациклинов на различных экспериментальных моделях дизентерии».

В 1959 г., по рекомендации З.В. Ермольевой, Сергей Михайлович был направлен на стажировку в Англию, где под руководством классика науки об антибиотиках профессора Э. Чейна проводились работы по получению 6-аминопенициллановой кислоты и производству первых полусинтетических пенициллинов – метициллина, оксациллина и ампициллина в промышленном масштабе. Опыт, полученный С.М. Навашиным в зарубежной командировке, послужил основой для понимания дальнейшего развития исследований в области антибиотиков и эти соображения, изложенные в виде совместного доклада З.В. Ермольевой и С.М. Навашина о необходимости разработки и производства полусинтетических пенициллинов в нашей стране, были представлены руководству Минздрава СССР.

В 1962 г. С.М. Навашин был назначен на должность заместителя директора по научной работе Всесоюзного научно-исследовательского института антибиотиков (ВНИИА). Этот период характеризуется интенсивным ростом отечественной промышленности антибиотиков, завершением строительства ряда крупных заводов, на которых осваивались и внедрялись с помощью ученых ВНИИА новые технологии производства важнейших природных антибиотиков: бензилпенициллина, стрептомицина, эритромицина, олеандомицина, тетрациклинов, канамицина, фузидина, новобиоцина. ВНИИА становится ведущим (головным) научно-исследовательским институтом в области антибиотиков, на него государство возлагает ответственность за решение очень важных задач по всем направлениям исследований в области антибиотиков. Новый научный руководитель ВНИИА сумел мобилизовать коллектив на решение крупных государственных задач, привлечь талантливые молодые силы, в том

числе из академических институтов, повысить уровень целенаправленных технологических и медико-биологических исследований.

С 1975 г. С.М. Навашин возглавил ВНИИА, преобразованный в 1991 г. в Государственный научный центр по антибиотикам (ГНЦА), оставаясь в должности его генерального директора вплоть до последних дней жизни. Незаурядный талант С.М. Навашина как руководителя и ученого позволил вывести разработки института на современный уровень, а промышленное производство антибиотиков в 70-е годы в нашей стране – на второе место в мире как по объему, так и по номенклатуре выпускаемых препаратов.

В 60-70-е годы начинается новый этап в развитии науки об антибиотиках в нашей стране. Он был связан с химической трансформацией природных антибиотиков. С этой целью во ВНИИА были сформированы специализированные лаборатории и группы, проводившие исследования по получению из бензилпенициллина его бета-лактаманного ядра – 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), а затем на ее основе изоксазолилпроизводных пенициллина – оксациллина, метициллина и диклоксациллина, обладавших устойчивостью к стафилококковой пенициллиназе. Это же направление работ по получению новых структур, относящихся к бета-лактамам, дало возможность внедрить в клиническую практику ампициллин, а также карбенициллин – первый пенициллин с антисинегнойной активностью.

Разработка ферментативных методов получения ключевых соединений, в первую очередь 6-АПК, для создания серии полусинтетических пенициллинов была удостоена Государственной премии СССР. Научным руководителем работы был профессор С.М. Навашин.

Вскоре начинаются работы по получению полусинтетических производных цефалоспоринов на основе цефалоспорина С, 7-АЦК и 7-АДЦК. По инициативе С.М. Навашина и химиков ВНИИА была начата организация в Пензе Филиала ВНИИА, специализированного на разработке цефалоспориновых антибиотиков.

С.М. Навашин был решительным сторонником расширения перечня применяемых в клинике аминогликозидных антибиотиков. Он всячески поддерживал и способствовал внедрению в производство и медицинскую практику гентамицина и клиническим испытаниям сизомицина. Результаты детального изучения различий в субстратной специфичности инактивирующих аминогликозиды ферментов подтвердили его правоту. Исследования в области химии тетрациклинов и разработки мето-

дов трансформации тетрациклинов привели к получению и внедрению полусинтетических тетрациклинов пролонгированного действия – метациклина и доксициклина, характеризующихся более благоприятными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами по сравнению с природными тетрациклинами. Также был разработан и внедрен в практику полусинтетический рифамициновый антибиотик рифампицин, являющийся в настоящее время основным компонентом современных схем комбинированной терапии туберкулеза.

Необходимо отметить, что под руководством С.М. Навашина ВНИИА сыграл главенствующую стратегическую роль в исследованиях по разработке в нашей стране таких современных высокоэффективных антимикробных препаратов, как фторхинолоны. Эти работы велись в тесном сотрудничестве с Уральским политехническим институтом.

С.М. Навашин, еще работая на кафедре микробиологии ЦИУВ, глубоко интересовался проблемами иммунитета. Первый цикл его фундаментальных исследований был связан с иммуностимуляторами микробного происхождения и скринингом противоопухолевых антибиотиков. Уже работая во ВНИИА, им была предложена система скрининга, основанная на применении первичных эксплантатов опухолей человека, что позволило корректировать результаты, получаемые на экспериментальных моделях опухолей, с клиническими данными. Эти исследования были обобщены С.М. Навашиным в докторской диссертации на тему: «Экспериментальное изучение противоопухолевого действия некоторых метаболитов микроорганизмов», которая была успешно защищена в 1968 г. Работы по скринингу противоопухолевых антибиотиков впоследствии нашли продолжение в комплексном изучении сотрудниками ВНИИА оригинальных, получивших практическое значение препаратов реумидина, вариамидина, антрациклинов, а также противоопухолевого ферментного препарата – L-аспарагиназы.

В целом направленный скрининг вторичных метаболитов почвенных микроорганизмов, обладавших биологической активностью, во ВНИИА непрерывно расширялся. Коллекция штаммов пополнялась продуцентами новых интересных структур, ожидавшихся своей очереди стать объектами исследования. Надо отметить, что новизна их структур выявлялась и подтверждалась с помощью новейшей физической аппаратуры, которая выделялась Институту только благодаря силе убеждения и авторитету С.М. Навашина как руководителя. Из оригинального штамма и по оригинальной технологии был получен исключительно важный для

трансплантологии и терапии аутоиммунных заболеваний иммунодепрессант циклоспорин А.

Исключительно широкой была научная эрудиция С.М. Навашина, его умение оценивать действительную ценность всего нового, что появлялось в комплексной науке об антибиотиках и смежных с нею областях фундаментальных наук – в молекулярной генетике, молекулярной биологии, биоорганической химии. Молекулярно-биологические и молекулярно-генетические исследования, которые велись в Институте, нередко с непосредственным участием С.М. Навашина, были связаны с решением как практических задач, так и общетеоретических проблем в области антибиотиков (например, ДНК-тропных и мембранотропных антибиотиков, антибиотиков-ингибиторов синтеза пептидогликана и др.). Велись инновационные проекты по использованию митохондриальной ДНК как вектора при генноинженерных исследованиях.

Крупным достижением следует считать разработку оригинальной технологии получения путем микробиологического синтеза генноинженерного инсулина в конце 80-х – середине 90-х годов.

В 80-х годах проблема комбинированной химиотерапии нашла отражение в разработке препарата из серии так называемых «защищенных бета-лактамов», состоявшего из пенициллина широкого спектра действия ампициллина и ингибитора многих бета-лактамаз – сульбактама. Особое значение С.М. Навашин придавал разработке комбинированных препаратов для лечения раневой и ожоговой инфекций, в том числе применяемых «медициной катастроф». Среди них иммобилизованные на нерастворимых носителях комбинированные препараты антибиотиков и протеолитических ферментов, способствующих быстрому освобождению ран от некротических масс (гентацикол, лингезин, сипралинат и др.). Под руководством С.М. Навашина в начале 90-х годов был создан ряд липосомальных лекарственных форм на основе циклоспорина (циклолип), амфотерицина Б, доксорубицина со сниженной токсичностью и пролонгированным эффектом.

Будучи врачом по образованию, С.М. Навашин всегда особое внимание уделял медико-биологическим исследованиям, связанным с разработкой фундаментальных и прикладных основ рациональной антибиотикотерапии. При создании каждого нового антибиотика на этапе его доклинического изучения обязательно разрабатывались количественные и качественные методы определения активности антибиотиков с оценкой их бактериостатического и бактерицидного действия, методики изучения их фармакокинетики, определения чувстви-

тельности микроорганизмов, позволяющие осуществлять мониторинг антибиотикорезистентности. Начиная с 80-х годов велась комплексная работа по отслеживанию распространения резистентных штаммов микроорганизмов в стационаре и у амбулаторных больных.

С.М. Навашин всегда был инициатором проведения научно-образовательной и методической работы в форме семинаров, симпозиумов, научных конференций по стратегическим вопросам антибиотикотерапии различных нозологических форм, проблемам бактериологической диагностики инфекций в отделениях интенсивной терапии, стационарах с высоким риском возникновения нозокомиальных инфекций и др.

На базе ВНИИА под руководством С.М. Навашина начала свою деятельность Комиссия по антибиотической политике, в которую вошли наиболее авторитетные врачи и руководители здравоохранения нашей страны. Комиссия и в наши дни регулярно собирается на свои заседания, где обсуждаются методические материалы, руководства для практических врачей и рекомендации по вопросам антибиотикотерапии различных заболеваний.

Верный академической школе З.В. Ермольевой, Сергей Михайлович руководил кафедрой микробиологии РМАПО, поддерживая ее традиции и помогая в трудную минуту. Когда старинные аудитории и помещения для лабораторий в старом здании на Площади Восстания пришли в ветхость, С.М. Навашин выделил для нее в здании ГНЦА комнаты, помог оснастить их, были созданы благоприятные условия для проведения занятий, а учебный процесс расширился за счет введения курса «Клиническая химиотерапия», на котором читали лекции извест-

ные специалисты в этой области, в том числе сотрудники ГНЦА.

В 1956 г. С.М. Навашин вместе с З.В. Ермольевой основал ежемесячный научно-практический журнал «Антибиотики и химиотерапия», который стал одним из четырех журналов мира, посвященных антибиотикам. Многие годы он был его главным редактором, уделяя большое внимание научному авторитету журнала.

Под научным руководством С.М. Навашина были подготовлены и защищены 5 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Он известен как автор 10 монографий по различным аспектам антибиотиков и антибиотикотерапии, среди них: «Справочник по антибиотикам», «Полусинтетические пенициллины», «Антибиотики группы аминогликозидов», «Рациональная антибиотикотерапия» и др.

Большую известность приобрела деятельность С.М. Навашина в области международного общения ученых. Ему принадлежат многие доклады по различным проблемам антибиотиков на различных международных форумах, возвращаясь с которых он делал интересные сообщения на заседаниях ученого совета, на коллегии министерства о современных достижениях в области поиска и изучения новых биологически активных соединений.

Все выступавшие на обеих конференциях, посвященных 80-летию со дня рождения академика Сергея Михайловича Навашина, отмечали, что в их памяти он остается яркой личностью, остроумнейшим человеком редкой эрудиции, неординарным руководителем, ученым, посвятившим свою жизнь любимой специальности, которой он сам и дал имя – химиотерапия и антибиотики.

УДК 618.3-06:[616.6-022]-085.281

Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных (Пособие для врачей)*

В пособии представлена тактика выбора антимикробных препаратов при инфекциях мочевыводящих путей у беременных с учетом данных о резистентности уропатогенов в России. Пособие предназначено для акушеров, гинекологов,

урологов, клинических фармакологов, бактериологов.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, инфекции мочевыводящих путей, беременность.

Antimicrobial Therapy of Urinary Tract Infections in Pregnant Women (Guidelines for clinicians)

The regimens of antimicrobial therapy of urinary tract infections in pregnant women based on data on antimicrobial susceptibility patterns of urinary pathogens in Russia are suggested. For obstetricians, gynecologists,

urologists, clinical pharmacologists and clinical microbiologists.

Key words: antimicrobial therapy, urinary tract infections, pregnancy.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) нередко осложняют течение беременности, их частота может достигать 8% [1, 2]. Риск развития ИМП у беременных существенно выше, чем у неберемен-

ных женщин, что связано с физиологическими изменениями во время беременности. Начиная с 6-й недели беременности у 90% женщин развивается растяжение мочеточника, которое может сохраняться вплоть до момента родов [1]. Увеличенный

* печатается в сокращенном виде

Авторский коллектив:

Кулаков В. И., Анкирская А.С. – Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Страчунский Л.С., Шевелев А.Н., Рафальский В.В. – НИИ антимикробной химиотерапии, Научно-методический центр Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности, Смоленск

Никонов А.П., Белокрысенко С.С. – Клиника акушерства и гинекологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Краснопольский В.И., Двойникова Е.Б. – Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва

Айламазян Э.К., Савичева А.М. – НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Ершов Г.В., Чернавин А.В. – Отделенческая клиническая больница ст. Волгоград-1, Волгоград

Никифоровский Н.К., Никифоровская Е.Н. – Кафедра акушерства и гинекологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

Пособие разработано в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Научно-методическом центре Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности (Смоленск).

Утверждено председателем Секции по эпидемиологии, инфекционным болезням и вирусологии Ученого совета Минздрава России – акад. РАМН, проф. В.И. Покровским 23.12.2003 г. (протокол № 4).

размер мочевого пузыря, снижение его тонуса обуславливают задержку мочи и развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса [3]. У 70% беременных отмечается глюкозурия, способствующая размножению бактерий в моче. Повышение в моче уровня прогестина и эстрогена ведет к снижению устойчивости уроэпителия к инвазии бактерий [1].

Наличие бактериурии у матери значительно повышает риск преждевременных родов, преэклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита [4].

Установлено, что спектр микроорганизмов, вызывающих ИМП у беременных, практически не отличается от возбудителей, вызывающих ИМП у небеременных. В целом, *Escherichia coli* обуславливает 80-90% всех инфекций, реже ИМП могут вызывать другие грамотрицательные бактерии, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Грамположительные бактерии (стрептококки группы В и *Staphylococcus saprophyticus*) встречаются значительно реже [1].

Выделяют три основные нозологические формы ИМП у беременных: **бессимптомная бактериурия, острый цистит и пиелонефрит**.

Бессимптомная бактериурия - это персистирующая бактериальная колонизация мочевыводящих путей у пациенток без клинических проявлений. Частота встречаемости - около 7% [5]. Несмотря на отсутствие клинической картины, бессимптомная бактериурия является фактором риска развития цистита и пиелонефрита, которые развиваются у 30% беременных с нелеченной бактериурией [6].

Острый цистит отличается от бессимптомной бактериурии наличием соответствующей клинической картины (дизурия, учащенное мочеиспускание).

Острый пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита являются очень серьезными заболеваниями и могут прогрессировать вплоть до уросепсиса и обуславливать преждевременные роды. Острый пиелонефрит развивается в среднем у 2% беременных [7].

ИМП также могут приводить к задержке внутриутробного развития плода, рождению недоношенного ребенка, врожденным аномалиям и, как следствие, увеличению показателя перинатальной смертности [4, 8].

Адекватная антимикробная терапия бессимптомной бактериурии у беременных позволяет в 75% случаев предупредить развитие острого пиелонефрита и снизить риск перинатальной смертности [9].

Выбор антибиотика при ИМП у беременных проводится в подавляющем большинстве случаев эмпирически и основывается на локальных данных

по чувствительности уропатогенов. Одним из факторов, значительно осложняющих выбор антибиотика у беременных, является ограниченный спектр препаратов, безопасных для матери и плода, и в то же время обладающих высокой эффективностью. Перечисленные особенности определили актуальность проведения многоцентрового проспективного исследования структуры возбудителей острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных и их резистентности к антибиотикам.

Изучение чувствительности к антибиотикам возбудителей ИМП у беременных

С марта по октябрь 2002 г. в 6 лечебно-профилактических учреждениях 4 городов России (Москва, Санкт-Петербург, Волгоград, Смоленск) было обследовано 190 беременных, среди них с бессимптомной бактериурией - 132 (69,5%) и острым циститом - 58 (30,5%), у которых при бактериологическом исследовании мочи был выделен возбудитель в диагностическом титре.

Среди включенных в исследование пациенток 8,4% составили женщины в I триместре беременности, 35,8 и 55,8% - соответственно во II и III триместрах, из них 33 (17,4%) наблюдались в женских консультациях и 157 (82,6%) - в акушерских стационарах. Средний возраст пациенток составил $26,5 \pm 5,1$ лет.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования была средняя порция утренней свободно выпущенной мочи, полученная после туалета наружных половых органов. Исследование проводилось количественным методом. С помощью калиброванной петли (10 мкл) материал наносился на кровяной агар и при клинически значимой степени бактериурии выделенный патоген включался в исследование. Идентификацию микроорганизмов до рода и вида проводили с помощью рутинных биохимических тестов, принятых в данной лаборатории.

Все собранные микроорганизмы проходили реидентификацию в центральной лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск). До тестирования штаммы хранили в триптиказо-соевом бульоне (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% глицерина при температуре -70°C .

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводилось к следующим антимикробным препаратам: ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефотаксиму, гентамицину, нитрофурантоину, ко-тримоксазолу и фосфомицину. *Минимальные подавляющие концентрации* (МПК) определяли методом разведения в агаре Мюллера - Хинтона (BBL, США) согласно рекомендациям Национального комитета по кли-

ническим лабораторным стандартам (NCCLS, США, 2002) [10].

Суточные культуры микроорганизмов разводили в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия до стандарта мутности 0,5 по МакФарланду и наносили на чашки с антибиотиками автоматическим инокулятором Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics Ltd., Великобритания).

Контроль качества определения чувствительности проводился параллельно с тестированием исследуемых возбудителей с использованием штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Возбудители ИМП у беременных

Результаты исследования показали, что ИМП у беременных в подавляющем большинстве случаев вызываются одним видом микроорганизма. Основным возбудителем острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных является *E. coli*, которая встречалась у 62,8% пациенток (с колебаниями от 61,0 до 66,7% между центрами) (рис. 1). Вторым по частоте микроорганизмом была *Klebsiella pneumoniae* (7,5%). Другие уропатогены встречались значительно реже. Грамположительные микроорганизмы (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) выделяли в 11,6% случаев.

Частота выделения других возбудителей не превышала 8,1%. Таким образом, наибольшее значение в структуре возбудителей ИМП имеют два микроорганизма – *E. coli* и *K. pneumoniae*, которые в сумме обуславливают более 70% случаев ИМП, поэтому мониторинг резистентности проводили в первую очередь по этим возбудителям.

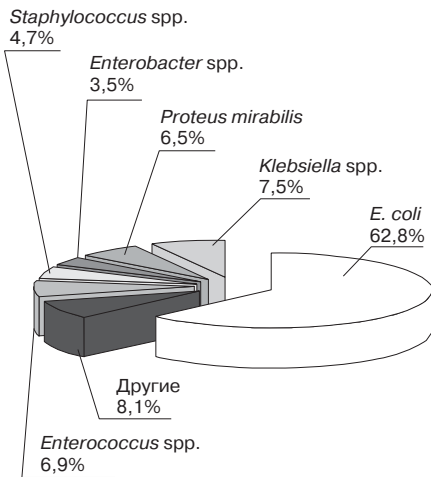


Рис. 1. Состав возбудителей бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных

Резистентность основных возбудителей ИМП к антибиотикам

Полученные данные по резистентности *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных у беременных с ИМП, представлены на рис. 2 и 3 соответственно.

Аминопенициллины. Несмотря на высокую безопасность применения аминопенициллинов у беременных и длительный опыт их использования, в настоящее время они не могут рассматриваться как препараты выбора в силу высокой частоты резистентности у *E. coli* (31,6%) и наличия природной устойчивости к ним у подавляющего большинства (70,6%) штаммов *Klebsiella* spp.

Амоксициллин/клавуланат. Амоксициллин/клавуланат обладает высокой активностью как в отношении *E. coli* (частота резистентности – 3,4%), так и в отношении *K. pneumoniae* (5,9% устойчивых штаммов). В моче и в паренхиме почек создаются его высокие концентрации, что важно для эффективной терапии пиелонефрита. Препарат существу-

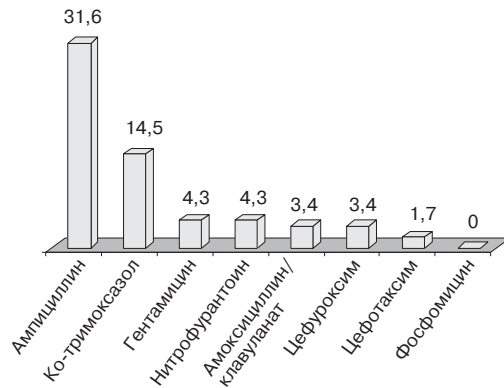


Рис. 2. Резистентность *E. coli* (n=117) к антибиотикам (в %)

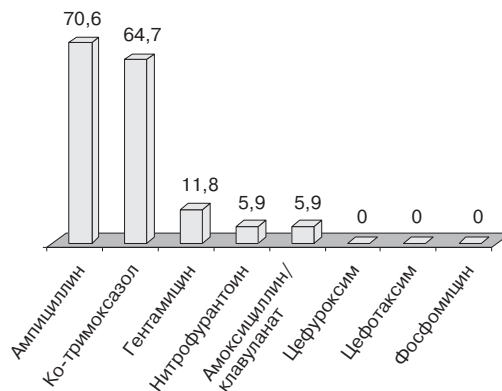


Рис. 3. Резистентность *K. pneumoniae* (n=17) к антибиотикам (в %)

Таблица 1. Безопасность антибиотиков, применяемых для терапии ИМП у беременных

Антибиотик	Класс безопасности ¹
Цефалоспорины II–III поколения (цефуросим, цефотаксим, цефтриаксон)	B
Амоксициллин	B
Амоксициллин/клавуланат	B
Нитрофурантоин	B
Фосфомицин	B
Ко-тримоксазол ²	C
Гентамицин	C

Примечание.

¹ – Выделяют 5 классов безопасности лекарственных средств у беременных: A, B, C, D, X. Наиболее безопасный класс A, наиболее опасный – класс X. К классу B относят препараты, если исследования на животных не выявили риск неблагоприятного действия на плод, а адекватных исследований у беременных женщин не проводили; к классу C – если исследования на животных выявили неблагоприятное действие на плод, но адекватных исследований у беременных женщин не проводили.

² – Ко-тримоксазол противопоказан в третьем триместре беременности.

ет в виде двух лекарственных форм – для приема внутрь и для внутривенного введения, что позволяет эффективно использовать его для ступенчатой терапии.

Цефалоспорины. Цефалоспорины II–III поколения (цефуросим, цефотаксим) обладают высокой активностью в отношении *E. coli* (частота резистентности 3,4 и 1,7% соответственно) и *K. pneumoniae* (устойчивых штаммов не обнаружено). Препараты создают высокие концентрации не только в моче, но и в почечной паренхиме, поэтому могут применяться для терапии пиелонефрита. Цефуросим можно использовать для ступенчатой терапии.

Фосфомицин. Все штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину. С учетом фармакокинетических особенностей этот препарат целесообразно применять при остром цистите и бессимптомной бактериурии. Это единственный препарат, который применяют у беременных всего в одной дозе, так как его высокая концентрация в моче сохраняется в течение трех суток. В то же время фосфомицин не назначают длительными курсами, что ограничивает его использование для терапии пиелонефрита.

Аминогликозиды. Несмотря на относительно высокую активность в отношении *E. coli* (частота резистентности 4,3%) и *K. pneumoniae* (5,9%) и быстрое бактерицидное действие, данная группа антибиотиков с точки зрения безопасности не может быть рекомендована в качестве препаратов выбора для лечения ИМП у беременных (табл. 1). Их ис-

пользуют только при отсутствии возможности для назначения других, более безопасных препаратов.

Ко-тримоксазол. Выявлена высокая частота резистентности *E. coli* к ко-тримоксазолу (14,5%). Кроме недостаточной активности в отношении основных возбудителей ИМП, ко-тримоксазол небезопасен (класс безопасности C) для применения у беременных (см. табл. 1). Нарушая метаболизм фолиевой кислоты, он может увеличивать частоту развития дефектов не только нервной трубки, но и сердечно-сосудистой и мочевой систем у плода [11]. Еще одним существенным ограничением широкого использования ко-тримоксазола являются тяжелые аллергические реакции, характерные для этого препарата. Установлено, что синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз развиваются в 12–20 раз чаще, чем при применении других классов антибиотиков [12].

Нитрофурантоин. Несмотря на высокую активность против *E. coli* (частота резистентных штаммов 4,3%), этот антибиотик обладает рядом свойств, ограничивающих его применение. Во-первых, нитрофурантоин не активен в отношении подавляющего большинства штаммов *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*. Во-вторых, нитрофурантоин необходимо принимать не реже 4 раз в сутки. В-третьих, нитрофурантоин часто вызывает развитие нежелательных реакций [13]. Наиболее часто при его применении наблюдаются тошнота и рвота, также описаны поражения печени, периферической нервной системы, лекарственная лихорадка, аллергические реакции (кожная сыпь, аллергический пневмонит), гематологические расстройства [14, 15].

Выбор антибактериальных препаратов

I. Бессимптомная бактериурия, острый цистит

Препараты выбора: фосфомицин.

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, цефуросим аксетил, нитрофурантоин.

Путь введения: внутрь.

Длительность терапии: 7 дней, фосфомицин назначается однократно.

II. Острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколения (цефуросим, цефотаксим, цефтриаксон).

Альтернативные препараты: гентамицин (назначается при тяжелых пиелонефритах госпитализированным пациенткам при отсутствии других альтернатив лечения).

Таблица 2. Дозы и пути введения антимикробных препаратов для лечения ИМП у беременных

Антибиотик	Путь введения	
	внутрь	парентерально
Амоксициллин*	0,25–0,5 г 3 раза в день независимо от приема пищи	–
Амоксициллин/клавуланат**	0,625 г 3 раза в день или 1,0 г 2 раза в день во время еды	1,2 г 3 раза в день
Цефуроксим натрий	–	0,75–1,5 г 3 раза в день
Цефуроксим аксетил	0,25–0,5 г 2 раза в день во время еды	–
Цефтриаксон	–	1–2 г 1 раз в день
Цефотаксим	–	1–2 г в 2–3 раза в день
Фосфомицина трометамол	3,0 г однократно натощак	–
Гентамицин	–	3–5 мг/кг в день за 1 введение
Нитрофурантоин	0,1 г 4 раза в день после еды	–

Примечание. * – можно назначать только при наличии данных по чувствительности возбудителя;

** – таблетка по 0,625 или 1,0 г содержит 0,5 или 0,875 г амоксициллина соответственно и 0,125 г клавуланата.

Путь введения: ступенчатая терапия (до нормализации температуры тела парентерально, затем переходят на прием внутрь).

Длительность терапии: не менее 14 дней (решается индивидуально).

Дозы и пути введения

При остром цистите, бессимптомной бактериурии, а также нетяжелом пиелонефрите предпочтительным является прием внутрь. Необходимо использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие концентрации в моче при приеме внутрь 1–2 раза в сутки, тем самым повышая комплаентность пациентов. Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита (обострении хронического пиелонефрита) и невозможности приема препаратов внутрь.

Дозы антибиотиков для терапии ИМП у беременных приведены в табл. 2.

Длительность терапии

Продолжительность антибиотикотерапии зависит от формы ИМП. При бессимптомной бактериурии и остром цистите антибиотики необходимо принимать 7 дней, за исключением фосфомицина, который применяется однократно. Удлинение курса не приводит к существенному повышению эффективности, но может повысить риск развития нежелательных реакций.

При остром пиелонефрите (обострении хронического пиелонефрита) антибиотики назначаются более длительно, чем при остром цистите. При легком и среднетяжелом течении, без выраженных симптомов интоксикации, антибиотики назначаются перорально в течение 10–14 дней. При неэффек-

тивности 14-дневного курса используют более длительное назначение антибиотиков – в течение 4–6 нед.

При тяжелом остром пиелонефрите (обострении хронического пиелонефрита), наличии выраженных симптомов интоксикации необходимо внутривенное введение антибиотиков до исчезновения лихорадки, затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение как минимум 10–14 дней.

Пациенты с острым циститом и легким/среднетяжелым острым пиелонефритом обычно лечатся в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации. При тяжелом пиелонефрите и наличии выраженных симптомов интоксикации необходима госпитализация пациента.

Безопасность антибиотиков

Применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий: использование только препаратов с установленной безопасностью (см. табл. 1), особенно тщательный подход к назначению антибиотиков в первые 20 нед беременности, проведение контроля за состоянием матери и плода в процессе лечения [16]. Эти требования значительно сужают перечень препаратов, которые можно применять у беременных. Поэтому особенно важно знать, какие препараты, разрешенные для применения у беременных, обладают достаточной антимикробной активностью и могут применяться в настоящее время. Этим требованиям соответствуют амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, цефотаксим и фосфомицин, которые могут с высокой степенью безопасности назначаться в течение всего срока беременности. Только при отсутствии возможности лечения другими, более безо-

пасными препаратами у беременных допустимо назначение ко-тримоксазола, нитрофурантоина и гентамицина (см. табл. 1).

Заключение

Основными возбудителями ИМП у беременных являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* и *K. pneumoniae*). При выборе антибиотиков для эмпирической терапии следует опираться на локальные данные по резистентности возбудителей, учитывать тяжесть состояния пациентки и безопасность препаратов. Наиболее активными

препаратами в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* в настоящее время являются фосфомицин, цефалоспорины II–III поколения, амоксициллин/клавуланат и нитрофурантоин.

В связи с этим для эмпирической терапии острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных целесообразно использовать фосфомицин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим, а для лечения пиелонефрита – амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон).

Литература

1. Delzell J.E., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61:713-21.
2. Mikhail M.S., Anyaegbunam A. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:675-83.
3. Patterson T.F., Andriole V.T. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1:807-22.
4. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:283-5.
5. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97:723-38.
6. Kass E.H. Pregnancy, pyelonephritis and prematurity. *Clin Obstet Gynecol* 1970; 13:239-54.
7. Gilstrap L.C. 3rd, Cunningham F.G., Whalley P.J. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981; 57:409-13.
8. Chambers S.T. Cystitis and urethral syndromes. In: Armstrong D., Cohen J., editors. *Infectious Diseases*. Vol. 1. London: W.B. Saunders; 1999. p. 1.57.1-57.8.
9. Stamm W.E., Stapleton A.E. Approach to the Patient with Urinary Tract Infections. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., editors. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 943-54.
10. NCCLS Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. 6th ed. 2002; 20:1-45.
11. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M., et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343:1608-14.
12. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-7.
13. Bottiger L.E., Westerholm B. Adverse drug reactions during treatment of urinary tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11:439-42.
14. Hallas J., Gram L.F., Grodum E., et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:61-8.
15. Jick S.S., Jick H., Walker A.M., Hunter J.R. Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin use. *Chest* 1989; 96:512-5.
16. Карпов О.И., Зайцев А.А., Ушкалова Е.А. Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес; 2002. С. 340-54.

УДК 615.33.32.31.015.3

Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов

Экспертная группа проекта «ЭРА»*

Образовательный проект «ЭРА» (*Экспертные Рекомендации по Антибиотикотерапии*) создан с целью объединения ведущих специалистов для решения сложных вопросов современной антибактериальной терапии. Одна из таких проблем – выбор аминопенициллинов и их дозирование, особенно у детей. Принятая в настоящее время в России практика назначения минимальных доз и минимальных курсов терапии часто

недостаточна для достижения цели антибактериальной терапии – эрадикации возбудителя из очага воспаления.

В данных рекомендациях обосновываются принципы дозирования пероральных аминопенициллинов в адекватных дозах и в удобном для пациентов режиме.

Ключевые слова: аминопенициллины, режимы дозирования, дети.

Current Dosing Regimens of Oral Aminopenicillins

The «ERA» Project Expert Group

The educational project “ERA” (Expert Recommendations on Antimicrobial Therapy) was established to join leading experts for the solution of the most important issues in antimicrobial therapy. One of such topics is a proper dosing regimen of aminopenicillins, particularly in children. Administration of too low doses and/or too short

courses of therapy that is not sufficient for eradication of pathogens is still commonly used in Russia.

Proposed recommendations justify the principles of dosing of oral aminopenicillins.

Key words: aminopenicillins, dosing regimen, children.

*Члены экспертной группы:

Белобородова Наталья Владимировна – д.м.н., проф., руководитель Кабинета рациональной антибиотикотерапии у детей, ГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, зав. лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии НЦССХ им. А.Н. Бакулева

Блохин Борис Моисеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Российского государственного медицинского университета

Богомильский Михаил Рафаилович – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, главный детский оториноларинголог Минздравсоцразвития России, зав. кафедрой детской оториноларингологии Российского государственного медицинского университета

Борисова Ольга Иосифовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Бурмистров Виктор Вячеславович – к.м.н., главный детский реабилитолог Самарской области, кафедра педиатрии ИПО, Самарского государственного медицинского университета

Волков Игорь Константинович – д.м.н., зав. отделением пульмонологии Научного центра здоровья детей РАМН

Гарашенко Татьяна Ильинична – д.м.н., проф., кафедра детской оториноларингологии Российского государственного медицинского университета, главный детский оториноларинголог г. Москвы

Основные понятия

МПК – минимальная подавляющая концентрация

МПК₉₀ – МПК, при которой происходит задержка роста 90% исследованных штаммов

T>МПК – время, в течение которого концентрация антибиотика в крови или очаге воспаления превышает значения его МПК в отношении возбудителя

Пероральные аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) получили широкое распространение в амбулаторной и клинической практике.

Нарушение режима дозирования аминопенициллинов (разовая доза, кратность и длительность приема) существенно снижает эффективность проводимой антибактериальной терапии.

Проведение антибактериальной терапии подразумевает не только купирование симптомов острого воспаления, но и элиминацию (эрадикацию) основных возбудителей заболевания. Достижение эрадикации возбудителей предотвращает переход острой стадии в хроническую, уменьшает частоту рецидивов [1]. Применение недостаточных доз антибактериальных препаратов может способствовать персистенции возбудителей и селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Необходимость использования оптимальных режимов дозирования аминопенициллинов значительно возрастает ввиду увеличения частоты выделения пенициллинорезистентных штаммов пневмококков, а также возбудителей, продуцирующих β -лактамазы.

При назначении антибиотиков важным является не только выбор препарата с соответствующим спектром антибактериальной активности в нужной дозе, но и рекомендация оптимальной кратности приема.

Дудина Татьяна Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней Российского государственного медицинского университета

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., проф., кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Коровина Нина Алексеевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, главный детский нефролог Минздравсоцразвития России

Лукушкина Елена Федоровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии Нижегородской медицинской академии

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., проф., главный детский пульмонолог Минздравсоцразвития России, руководитель отделения пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра МЗ РФ

Мумладзе Этери Борисовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., проф., зам. директора Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Петрова Светлана Ивановна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

Рымарчук Галина Владимировна – д.м.н., проф., факультет усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

Самсыгина Галина Андреевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Российского государственного медицинского университета

Таточенко Владимир Кириллович – д.м.н., проф., зав. диагностическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Тебloeва Лидия Тимофеевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-

стоматологического университета, ДКБ Св. Владимира

Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Координаторы проекта ЭРА:

Бачинская Е.Н., академическая группа академика РАМН Ю.Ф. Исакова, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

Белобородов С.М., фармацевтическая компания ГлаксоСмитКляйн

Таблица 1. Основные различия между ампициллином и амоксициллином [5]

Показатель	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
пневмококка	++	+++
сальмонелл	+++	+++
шигелл	+++	+
<i>Helicobacter pylori</i>	+	+++
Биодоступность при приеме внутрь	40%	90%
Влияние приема пищи на биодоступность	Снижает в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Невысокий и нестабильный	Высокий и стабильный
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Диарея	Часто	Редко

Применение форм антибиотиков для 1–2 кратного приема оказывает положительное влияние на соблюдение пациентами предписаний врача [2, 3].

Параметры оптимизации использования аминопенициллинов

При выборе перорального антибиотика важно обращать внимание на такие показатели, как всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и биодоступность при приеме внутрь. Аминопенициллины относятся к кислотоустойчивым антибиотикам и поэтому могут назначаться внутрь. *Амоксициллин характеризуется наилучшим всасыванием в ЖКТ (75% и более), хуже всасывается ампициллин – 35–40%* [4]. Под термином биодоступность понимается количество неизмененного вещества в плазме крови относительно исходной дозы препарата. При пероральном применении лекарственного средства величина биодоступности определяется как уровнем его всасывание в ЖКТ, так и потерями после первого прохождения через печеночный барьер. Биодоступность амоксициллина *не зависит* от приема пищи, в то время как прием пищи практически в 2 раза уменьшает биодоступность ампициллина. Основные различия между амоксициллином и ампициллином представлены в табл. 1 [5].

Биодоступность ингибитора β -лактамаз клавуланата совпадает по фармакокинетике с амоксициллином и составляет 75%; под влиянием пищи может несколько увеличиваться [4]. Биодоступность амоксициллина/клавуланата при пероральном приеме составляет 90%.

Для того чтобы понять, каким образом эффективность антибиотика зависит от его дозы, необходимо рассматривать совокупность фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата [6].

Согласно принципам рациональной антибиоти-

котерапии, антибиотик должен создавать концентрации, способные вызывать гибель или задерживать рост присутствующих в очаге инфекции микроорганизмов [7]. Чувствительность микроорганизма к антибиотику характеризуется его *минимальной подавляющей концентрацией* (МПК). Создание в очаге инфекции субингибирующих концентраций способствует сохранению жизнеспособности части возбудителей и повышает вероятность реализации ими механизмов резистентности.

С ростом резистентности возбудителей возможно снижение эффективности антибактериальных препаратов и стандартных режимов их дозирования.

Время, в течение которого концентрация антибиотика превышает значения его МПК в отношении возбудителя, определяет эффективность аминопенициллинов. Важным является поддержание в крови и очаге инфекции концентрации препарата, не менее чем в 4 раза превышающей МПК [4]. Также установлено, что для эрадикации возбудителя концентрации бета-лактамов в крови должны превышать МПК для данного возбудителя в течение более 40% времени между введениями препарата (время поддержания концентрации выше МПК, $T > \text{МПК}$) (рисунок) [8].

Значения $T > \text{МПК}_{90}$ для различных режимов

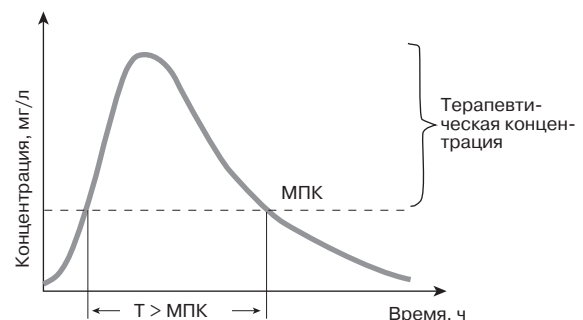


Таблица 2. Время, в течение которого сывороточная концентрация амоксициллина и амоксициллина/клавуланата превышает МПК₉₀ для основных возбудителей инфекций респираторного тракта (Т>МПК₉₀) [9–11]

Режим дозирования антибиотика	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , пенициллинорезистентный	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	% от интервала дозирования*		
Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки**	41	0	0
Амоксициллин/клавуланат 20 мг/кг/сут*** в 3 приема	≤ 30	≤ 30	≤ 30
Амоксициллин/клавуланат 250 мг*** 3 раза в сутки**	≤ 30	≤ 30	≤ 30
Амоксициллин/клавуланат 40 мг/кг/сут*** в 3 приема	44	44	44
Амоксициллин/клавуланат- 45 мг/кг/сут*** в 2 приема	41	41	41
Амоксициллин/клавуланат 500*** мг 3 раза в сутки**	41	41	94
Амоксициллин/клавуланат 875*** мг 2 раза в сутки**	42	42	78

Примечание. * предиктор эрадикации – Т>МПК более 40%; ** для взрослых и детей с массой тела >40 кг; *** по амоксициллину

дозирования амоксициллина и амоксициллина/клавуланата определены в отношении трех основных возбудителей инфекций респираторного тракта: пневмококков, гемофильной палочки и моракселлы [9–11] (табл. 2).

Значения показателя Т>МПК варьируют в зависимости от чувствительности микроорганизма [6, 12] (табл. 3).

Показано, что при дозе амоксициллина не менее 40–45 мг/кг в сутки достигаются условия для эффективной эрадикации, в том числе в отношении пенициллинорезистентных штаммов. При меньших дозах концентрация амоксициллина и амоксицил-

лина/клавуланата недостаточна. «Незащищенный» амоксициллин не активен против штаммов гемофильной палочки и моракселлы, продуцирующих β-лактамазы.

Учитывая фармакокинетические особенности, среди аминопенициллинов и «защищенных» аминопенициллинов для перорального приема следует отдавать предпочтение амоксициллину и амоксициллину/клавуланату.

Для достижения эрадикации ведущих возбудителей бактериальных инфекций респираторного тракта и мочевыводящих путей амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (в пересчете на амокси-

Таблица 3. Время, в течение которого сывороточная концентрация амоксициллина и амоксициллина/клавуланата превышает МПК для штаммов пневмококка с различной чувствительностью к пенициллину [6, 12]

Антибиотик	% от интервала дозирования для штаммов <i>S. pneumoniae</i>		
	пенициллиночувствительных	умеренно резистентных	пенициллинорезистентных
Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки, 875 мг 2 раза в сутки, 40 мг/кг в сутки в 3 приема, 45 мг/кг в сутки в 2 приема,	100	59	46
Амоксициллин/клавуланат 500 мг* 3 раза в сутки, 875 мг* 2 раза в сутки, 40 мг/кг в сутки* в 3 приема, 45 мг/кг в сутки* в 2 приема,	100	59	46

Примечание. * по амоксициллину

Таблица 4. Эффективность режимов дозирования аминопенициллинов

Показание	Страна, год исследования	Число пациентов	Режим дозирования аминопенициллина, препарат сравнения	Клиническая эффективность, %	Частота эрадикации основных возбудителей, %
Острый средний отит [13]	Великобритания 1997	217	Амоксициллин/клавуланат 40 мг/кг в сутки* в 3 приема	91,4	100
			Цефаклор 13,5 мг/кг 3 раза в сутки	78,6	77,8
Острый средний отит [14]	Израиль 2000	238	Амоксициллин/клавуланат 45 мг/кг в сутки* в 2 приема	86	83%
			Азитромицин – 10 мг/кг в 1-й день, 5 мг/кг со 2-го по 5-й день	70	49
Острый средний отит [3]	США 1997	868	Амоксициллин/клавуланат 45 мг/кг в сутки* в 2 приема	86,5	–
			Амоксициллин/клавуланат 40 мг/кг в сутки* в 3 приема	78,8	–
Острый синусит [15]	США 1998	117	Амоксициллин/клавуланат 875 мг* 2 раза в сутки	97	93
			Амоксициллин/клавуланат 500 мг* 3 раза в сутки	91	88
Стрептококковый фарингит [16]	Италия 2002	384	Амоксициллин 40 мг/кг в сутки* в 3 приема	91,9	89,6
			Цефаклор 40 мг/кг в сутки в 2 приема	91,4	85,7
Инфекции респираторного тракта [17]	Индонезия 1991	889	Ампициллин 25–30 мг/кг 3 раза в сутки	62	–
Внебольничная пневмония [18]	Нигерия 1989	100	Амоксициллин 250–500 мг 3 раза в сутки	60,4	–
			Амоксициллин/клавуланат 500 мг* 3 раза в сутки	93,8	–
Внебольничная пневмония [19]	Южная Африка 1997	557	Амоксициллин/клавуланат 875 мг* 2 раза в сутки	94	97
			Амоксициллин/клавуланат 500 мг* 3 раза в сутки	96	91
Инфекции мочевыводящих путей [20]	США 1990	158	Амоксициллин 1 г 3 раза в сутки	72,9	71,8
			Фосфомицина трометамол 3 г однократно	88,8	81,2
Инфекции мочевыводящих путей [21]	США 1984	100	Ампициллин 500 мг 4 раза в сутки	79,4	–
			Цефаклор 250 мг 2 раза в сутки	75,7	–

Примечание. «–» – нет данных по микробиологической эффективности; * по амоксициллину

циллин) у взрослых и детей с массой тела более 40 кг следует использовать в дозе 500 мг 3 раза в сутки или по 875 мг 2 раза в сутки, у детей с массой тела менее 40 кг – в дозе 40 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема, или 45 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема.

Доказанная эффективность режимов дозирования

При выборе режима дозирования следует ориентироваться на доказательства. Изучению клинической и микробиологической эффективности различ-

ных режимов дозирования аминопенициллинов посвящено большое количество клинических исследований. В табл. 4 представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований по эффективности аминопенициллинов при инфекциях респираторного тракта и мочевыводящих путей.

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность «защищенных» и «незащищенных» аминопенициллинов показана при использовании доз не менее 40–45 мг/кг в сутки. Адекватных доказательств эффективности меньших доз не имеется.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы дозирования амоксициллина и амоксициллина/клавуланата

Препараты	Взрослые и дети с массой тела >40 кг	Дети с массой тела < 40 кг	Связь с приемом пищи
	режим дозирования		
Амоксициллин	500 мг 3 раза в сутки	40–45 мг/кг/сут в 2–3 приема	Независимо
Амоксициллин/клавуланат	500 мг* 3 раза в сутки	40 мг/кг в сутки* в 3 приема	Независимо или в начале приема пищи
	875 мг* 2 раза в сутки	45 мг/кг в сутки* в 2 приема	То же

Примечание. * по амоксициллину

Таблица 6. Длительность курса терапии амоксициллином и амоксициллином/клавуланатом

Нозологическая форма	Длительность терапии, дни
Острый средний отит	7–10 (10 дней: дети до 2 лет; с отореей; посещающие детский сад)
Рецидивирующий тонзиллит	10
Острый синусит	7–10
Бронхит/пневмония	7–10
Острый цистит	7
Острый пиелонефрит	14
Инфекции кожи и мягких тканей	5–14

Согласно утвержденным инструкциям Минздрава России по применению аминопенициллинов рекомендуется дифференцированный подход к выбору режима дозирования в зависимости от тяжести течения заболевания и возраста пациента. При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящего тракта предлагается использовать режим дозирования по амоксициллину 40 мг/кг в сутки, разделенные на 3 приема, или 45 мг/кг в сутки, разделенные на 2 приема. Применение амоксициллина/клавуланата в дозе 20–30 мг/кг в сутки возможно при рецидивирующем тонзиллите, инфекциях кожи и мягких тканей (поверхностные абсцессы, укусы животных, инфицированные хирургические раны).

Нежелательно использование низких доз аминопенициллинов при респираторных инфекциях в том случае, если частота выделения пневмококка с высоким уровнем пенициллинорезистентности (МПК пенициллина – 2–4 мг/л) в регионе (или закрытом учреждении) превышает 10%. В этом случае необходимо применение амоксициллина (амоксициллина/клавуланата) в дозе 80–90 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема [4].

Удобство и кратность приема пенициллинов

Наличие пероральных форм антибактериальных препаратов в значительной мере способствует

их широкому использованию в домашних условиях. Для детей следует использовать специальные лекарственные формы амоксициллина – растворимые таблетки или суспензии с различными фруктовыми вкусами.

Аминопенициллины принимаются с кратностью 2–4 раза в сутки. В ряде исследований показано, что комплаентность пациентов (соблюдение режима дозирования – % предписанной дозы, принятой пациентом) выше при использовании аминопенициллинов для двукратного применения. Например, при назначении амоксициллина/клавуланата 2 раза в сутки комплаентность пациентов составляет 89,5%, при использовании формы для трехкратного применения – 85,4% ($p < 0,0001$) [2, 3]. Двукратный прием антибиотика удобен не только для самого ребенка, но и для его родителей: чаще соблюдается правильный режим дозирования, ниже вероятность пропуска препарата.

Применение двукратных форм позволяет значительно снизить частоту нежелательных реакций [2]. По данным А. Нобергман и соавт. [3], при назначении амоксициллина/клавуланата в дозе 40 мг/кг в сутки в 3 приема частота развития диареи составила 26,7%, в то время как при использовании двукратной формы в суточной дозировке 45 мг/кг диарея встречалась в 9,6% случаев ($p < 0,0001$).

Эффективность двукратных режимов дозирования амоксициллина/клавуланата не уступает приему препарата 3 раза в сутки [2, 3, 15, 19].

Заключение

Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов (основные рекомендации)

1. Учитывая низкую биодоступность при приеме внутрь ампициллина и ампициллина/оксациллина, нецелесообразно их пероральное использование. Применение ампициллина может быть оправданным в тех случаях, когда существует необходимость парентерального введения препарата (внутримышечно, внутривенно).

2. Для перорального применения среди аминопенициллинов рекомендуется использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

3. Рекомендуемые режимы дозирования аминопенициллинов для приема внутрь представлены в табл. 5.

4. Для повышения комплаентности пациентов целесообразен двукратный прием пероральных аминопенициллинов с коррекцией суточной дозы (45 мг/кг в сутки по амоксицилину в 2 приема) и использование тех препаратов, которые официально рекомендуются для двукратного введения.

5. Длительность курса терапии аминопенициллинами представлены в табл. 6.

Приложение

Таблица выбора дозы амоксициллина/клавуланата (современный подход: 45 мг/кг в сутки в 2 приема или 40 мг/кг в сутки в 3 приема)

Возраст	Масса тела	2 раза в сутки (оптимально)	3 раза в сутки
До года	2–4 кг	Суспензия 200* мг/ 5 мл по 2,5 мл	Суспензия 125* мг/ 5 мл по 2,5 мл
	5–9 кг	Суспензия 200* мг/ 5 мл по 5 мл	Суспензия 125* мг/ 5 мл по 5 мл
1–5 лет	10–18 кг	Суспензия 400* мг/ 5 мл по 5 мл	Суспензия 125* мг/ 5 мл по 10 мл
6–9 лет	19–28 кг	Суспензия 400* мг/ 5 мл по 7,5 мл, По 1 таблетке 500* (625) мг	Суспензия 125* мг/ 5 мл по 15 мл По 1 таблетке 250* (375) мг
10–12 лет	29–39 кг	По 1 таблетке 500* (625) мг	По 1 таблетке 250* (375) мг
Взрослые и дети старше 12 лет	Более 40 кг	По 1 таблетке 875* мг	По 1 таблетке 500* (625) мг

Примечание. * по амоксициллину

Литература

1. Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci a prospective randomized study comparing penicillin and amoxicillin/clavulanate potassium J Antimicrob Chemother 1989; 24:227-33.
2. Behre U., Burow H.M., Quinn P., et al. Efficacy of twice-daily dosing of amoxicillin/clavulanate in acute otitis media in children. Infection 1997; 25:163-6.
3. Hoberman A., Paradise J.L., Burch D.J., et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:463-70.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес; 2002.
5. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Пенициллины: Часть 1. Природные и полусинтетические пенициллины. Клин антимикроб химиотер 2000; 2(1):32-9.
6. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6:22-31.
7. Simon C., Stille W., Wilkinson P.J. Antibiotic Therapy in Clinical Practice. 2nd ed. New York, Schattauer; 1993.
8. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25:213-7.
9. Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for the respiratory tract infections. J Chemother 1997; 9(Suppl 3):38-44.
10. Thorburn C.E., Knott S.J., Edwards D.I. In vitro activities of oral β -lactams at concentrations achieved in humans against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci and potential to select resistance. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:1973-9.
11. Reed M.D. Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:949-54.
12. Jacobs M.R. Optimization of antimicrobial therapy using

- pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:589-96.
13. Deacon S. A randomized, observer blind, multicentre, parallel group study comparing the efficacy, safety and tolerability of Augmentin tid po versus cefaclor tid po in the treatment of acute otitis media in children. *SmithKline Beechem* 1997; Data on file.
 14. Dagan R., Johnson C.E., McLinn S., et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:95-104.
 15. Seggev J.S., Enrique R.R., Brandon M.L., et al. A combination of amoxicillin and clavulanate every 12 hours vs every 8 hours for treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:921-5.
 16. Esposito S., Marchisio P., Bosis S., Droghetti R, Mattina R, Principi N; Short Therapy Study Group. Comparative efficacy and safety of 5-day cefaclor and 10-day amoxycillin treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:28-33.
 17. Sutrisna B., Frerichs R.R., Reingold A.L. Randomised, controlled trial of effectiveness of ampicillin in mild acute respiratory infections in Indonesian children. *Lancet* 1991; 338:471-4.
 18. Jibril H.B., Ifere O.A., Odumah D.U. An open, comparative evaluation of amoxicillin and amoxicillin plus clavulanic acid (Augmentin) in the treatment of bacterial pneumonia in children. *Curr Med Res Opin* 1989; 11:585-92.
 19. Calver A.D., Walsh N.S., Quinn P.F., et al. Dosing of amoxicillin/clavulanate given every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 1997; 24:570-4.
 20. Neu H.C. Fosfomicin trometamol versus amoxycillin - single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1):19-23.
 21. Baraff L.J., Ablon W.D. Cefaclor versus ampicillin for outpatient treatment of urinary tract infections. *Am J Emerg Med* 1984; 2:327-30.

УДК 616.24-002.282-08

Проблема лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований

А.А. Визель, М.Э. Гурылёва, Е.А. Визель

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

В данном обзоре литературы представлены подходы к лечению саркоидоза на основании существующих гипотез его этиопатогенеза. К ним относятся: влияние на гранулематозное воспаление (терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, противомаларийными препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами); влияние на вторичный иммунодефицит; борьба с оксидативным стрессом; влияние на антигенные триггеры; нормализация питания и образа жизни; уменьшение ятрогенных влияний. Указывается на необходимость взвешенного подхода при определении тактики ведения боль-

ных саркоидозом (лечение или активное наблюдение) с учетом влияния фармакотерапии на течение заболевания и возможности развития нежелательных лекарственных реакций. Также рассматриваются нетрадиционные подходы к лечению саркоидоза, при этом подчеркивается необходимость проведения дополнительных контролируемых исследований их эффективности и безопасности. Предлагается интегральная система наблюдения за больными саркоидозом.

Ключевые слова: саркоидоз, патогенез, лечение, глюкокортикоиды.

A Problem of Treatment of the Sarcoidosis: Cause for Discussion and Controlled Trials

A.A. Vazel, M.E. Gouryleva, E.A. Vazel

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

This literature review presents approaches to the treatment of sarcoidosis, which are based on currently offered hypothesis of its pathogenesis. These include: influence on granulomatous inflammation (corticosteroids, cytotoxic agents, anti-malaria drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs); influence on secondary immune deficiency; fight with oxidative stress; influence on antigenic triggers; normalizing diet and mode of living; lowering iatrogenic effects. Authors point out that physicians should use a thorough approach, taking into account effect of pharmacotherapy on natural course of

the disease and possibility of adverse drug reactions, when choosing model of management of the patients with sarcoidosis (treatment or close monitoring). The unconventional and alternative methods of treatment of sarcoidosis are also considered in this review; however, these methods need further controlled clinical trials to establish their efficacy and safety. Authors propose an integrated system of management of the patients with sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, pathogenesis, treatment, corticosteroids.

Контактный адрес:

Александр Андреевич Визель
420012, Казань, ул. Бутлерова д. 49, КГМУ,
кафедра фтизиопульмонологии

Саркоидоз – относительно доброкачественный системный гранулематоз неизвестной этиологии. С тех пор, как в январе 1869 г. рабочий угольного причала обратился к известному английскому врачу, патологу и ученому Джонатану Хатчинсону в госпиталь кожных болезней с жалобами на пурпурные пятна на коже, прошло более 130 лет. Колхицин, магнезия, мышьяк, кислая микстура с железом, йодид калия и простая щелочная микстура не помогли тогда больному с «папиллярным псориазом» (именно так Хатчинсон назвал кожные проявления саркоидоза).

В наши дни вопрос о лечении саркоидоза остаётся открытым. Оптимизм и уверенность в применении системных *глюкокортикостероидов* (ГКС), бытовавшие с начала их применения в середине XX века [1], сменили критические обзоры Кохрейновских экспертов, которые, опираясь на методы доказательной медицины, показывают, что в настоящее время нет убедительных доказательств, что ГКС каким-либо образом меняют естественное течение саркоидоза и предотвращают прогрессирование заболевания [2].

До настоящего времени нет согласия в вопросе о сроках начала и длительности медикаментозной терапии саркоидоза. Наиболее часто авторы сходятся в следующем: лечить саркоидоз необходимо при поражении жизненно важных органов (сердце, нервная система, глаза) и при выраженном прогрессировании процесса (нарастание изменений, снижение диффузионной способности лёгких, вовлечение в процесс новых органов и систем). При бессимптомном течении, компенсированном состоянии пациента без прогрессирования можно оставить больного без лечения при тщательном наблюдении.

Подходы к лечению саркоидоза очень разнообразны, они отражают неоднозначность понимания этиологии и патогенеза этого заболевания, основываются на гипотезах и анализе накопленных сведений, то дополняя, то противореча друг другу.

Применение препаратов, исходя из концепции подавления гранулематозного воспаления

Глюкокортикостероиды. В упрощённом варианте патогенез саркоидоза выглядит следующим образом. Саркоидная гранулёма образуется в ответ на персистирующий и, вероятно, мало деградирующий антигенный стимул, который индуцирует локальный Th1 клеточный иммунный ответ с вовлечением нескольких типов иммунокомпетентных клеток. Эти клетки имеют склонность к экспрессии генов α - и β -цепей рецепторов Т-клеток (T-cell receptor – TCR). Вследствие хронической стимуляции макрофаги

вырабатывают цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ФНО- α , ИФН- γ , ГМ-КСФ) и хемокины (RANTES, макрофагальный воспалительный белок 1 α , ИЛ-16) локально, что приводит к скоплению Th1-клеток в месте развития воспаления и способствует образованию гранулём в лёгких [3]. Применение препаратов, подавляющих клеточные иммунные реакции при саркоидозе, ставит своей целью подавление неконтролируемого гранулематозного воспаления. Исходя из этой наиболее распространённой точки зрения, основу лечения саркоидоза составляют системные ГКС, которые используются с этой целью уже около 50 лет.

Классик отечественного «учения о саркоидозе» академик А.Г. Хоменко рекомендовал назначение 20–40 мг преднизолона в течение 2–3 мес, затем постепенное снижение дозы в течение 3–4 мес по $1/4$ таблетки в течение 4 дней (на 5 мг каждые 2 нед), затем поддерживающие дозы 5–10 мг в течение от нескольких месяцев до 1–1,5 лет [4]. В последних рекомендациях для врачей, разработанных в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова [5], предлагается применять преднизолон внутрь ежедневно или через день с начальной дозы 0,5 мг/кг/сут с последующим снижением на 5 мг каждые 6–8 нед в течение 36–40 нед. Мнения о режимах дозирования глюкокортикоидов варьируют. Так, по мнению основателя Всемирной ассоциации по саркоидозу G. Rizzato и соавт. для лучшего прогноза заболевания начальный курс лечения предпочтительнее проводить невысокими дозами преднизона – около 10 мг/сут [6]. Большинство исследователей считают, что для достижения стабильного клинического эффекта и снижения частоты рецидивов длительность применения гормонов должна составлять не менее 9–10 мес [7]. Результаты наблюдения в течение 20 лет за 2840 пациентами в клинике Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России и в Центральной клинической больнице Министерства путей сообщения России (Москва) показали, что применение преднизолона короткими курсами (до 4 мес) приводит к реактивации процесса в 79% случаев [8].

Сотрудник отделения пульмонологии и неотложной терапии медицинского университета Южной Каролины (США) M.F. Judson [9] предложил выделять 6 фаз в лечении саркоидоза ГКС:

- начальная доза для контроля воспалительного процесса;
- снижение начальной дозы до поддерживающей, которая продолжает подавлять воспаление, но снижает риск нежелательных реакций, характерных для ГКС;

- продолжение терапии поддерживающей дозой ГКС до принятия решения об их отмене;
- отмена ГКС;
- наблюдение за возможным появлением рецидива;
- лечение рецидивов.

Точка зрения о сроках применения ГКС и показателях к ним за последнее время существенно изменилась. Если ранее при выявлении саркоидоза почти сразу назначали преднизолон в сочетании с химиопрофилактикой изониазидом [10], то в настоящее время появляется все больше данных за то, что системные ГКС показаны только при тяжёлом прогрессирующем саркоидозе, сопровождающемся выраженными лёгочными и внелёгочными проявлениями. Ответ на терапию преднизолоном обычно становится видимым через 4–12 нед. При отсутствии у пациента ответа на системные ГКС спустя 3–4 мес от начала лечения продолжение их применения является нецелесообразным [11]. D.G. James, один из мировых экспертов по вопросам интерстициальных заболеваний органов дыхания, достаточно давно предложил использовать следующие показания к применению ГКС при саркоидозе: поражение глаз, нарастающее ухудшение рентгенологической картины, одышка, персистирующая гиперкальциурия, обезображивающие поражения кожи, поражение нервной системы и нарушение функции слюнных желез [12].

Доказано, что ГКС могут приводить к временной ремиссии гранулематозного воспаления, но не влияют на формирование фиброза [13]. Некоторые исследователи считают, что больных саркоидозом с впервые выявленными ограниченными изменениями в виде опухолевидного увеличения всех лимфатических узлов грудной полости, преимущественно корней легких и с нормальной функцией внешнего дыхания, можно не лечить и наблюдать в течение 1 года [14]. Назначение ГКС в ранние сроки после выявления саркоидоза дает скорее плохие отдаленные результаты, чем пользу; у лиц со средней продолжительностью саркоидоза их эффект близок к нейтральному; и только пациенты с хроническим прогрессирующим саркоидозом, по данным относительно длительных наблюдений, хорошо реагируют на такое лечение [15]. В то же время существуют и иные мнения. Так, С.Е. Борисов и соавт. не считают саркоидоз заболеванием, склонным к спонтанной ремиссии, поскольку в течение 3 мес наблюдения за 998 пациентами с саркоидозом спонтанная клинико-рентгенологическая регрессия имела место только у 9,9% больных [5].

Завершая обсуждение системных ГКС, необходимо вспомнить о многообразии и серьезности

развивающихся при назначении этих препаратов нежелательных реакций, которые необходимо сопоставить с тяжестью проявлений самого саркоидоза.

Ингаляционные ГКС пока можно отнести к препаратам, требующим изучения при назначении их при саркоидозе. Отмечена целесообразность последовательного и комбинированного применения ингаляционных и системных ГКС при II и III стадии саркоидоза [16]. Однако в соответствии с критериями доказательной медицины рекомендовать терапию ингаляционными ГКС в качестве базисного лечения этого заболевания в настоящее время преждевременно [17].

Иммунодепрессанты и цитостатики. Метотрексат – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов – антагонист фолиевой кислоты, обладает противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами. При его применении в малых дозах (5–15 мг 1 раз в неделю в течение 6–24 мес), в которых он хорошо переносится, целесообразно снижение дозы ГКС у больных с хроническим саркоидозом [18]. При тяжёлом саркоидозном ирите у детей еженедельное применение метотрексата по 7,25–12,5 мг/м² внутрь в среднем в течение 28,8 мес позволило взять под контроль воспалительный процесс и снизить дозу ГКС [19]. В литературе имеется много описаний отдельных клинических случаев успешного применения метотрексата при рефрактерном к ГКС саркоидозе. В нашей клинике имеется успешный опыт несравнительного контролируемого применения метотрексата у 4 пациентов с хроническим саркоидозом II–III стадии.

В настоящее время продолжают пилотные исследования клинической эффективности при саркоидозе как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ГКС для снижения дозы последних, таких, как **азатиоприн, циклофосфамид, хлорамбуцил, циклоспорин, микофенолат мофетил** (иммунодепрессант, представляющий собой морфолинэтиловый эфир микофеноловой кислоты, продуцируемой *Penicillium stoloniferum*) [20].

Лучевая терапия. В онкордиологическом отделении клиники Кливленда (США) проходили лечение 3 пациентов с нейросаркоидозом. В качестве метода лечения рефрактерного к ГКС нейросаркоидоза им было назначено облучение головы. Было отмечено, что даже низкие дозы облучения могут быть достаточно эффективными [21].

Противомаларийные препараты. А.Г. Хоменко относил хлорохин (делагил) и гидроксихлорохин (плаквенил) к малым иммунодепрессантам и рекомендовал назначать больным саркоидозом по

0,25 г 2 раза в сутки в течение 2–3 мес в виде монотерапии или в сочетании с преднизолоном [4]. По мнению исследователей из университета МакГилла (Квебек, Канада), можно достичь как клинического эффекта, так и уменьшить число рецидивов саркоидоза при использовании следующего режима терапии хлорохином: 750 мг/сут с последующим снижением на 250 мг каждые 2 мес и поддерживающей дозы 250 мг/сут [22]. Было показано, что хлорохин и гидроксихлорохин наиболее эффективны при кожных проявлениях, поражении нервной системы и гиперкальциемии, связанной с саркоидозом [20], однако они могут вызвать необратимое поражение зрения, что требует постоянного наблюдения офтальмологом [23].

Средства, влияющие на фактор некроза опухоли (ФНО- α). В концепцию подавления гранулематозного воспаления укладывается применение препаратов, подавляющих выработку ФНО- α , который является ключевым цитокином, участвующим в формировании гранул при саркоидозе [24]. В течение последних 5–7 лет это направление интенсивно разрабатывается, идет накопление клинических данных по таким препаратам, как пентоксифиллин и талидомид, и моноклональным антителам – этанерсепту и инфликсимабу [25].

Данные по эффективности **талидомида** представлены, как правило, описаниями отдельных случаев. В контролируемом исследовании, в которое было включено 14 пациентов с рефрактерным к традиционному лечению саркоидозом и тяжелыми кожными проявлениями, талидомид проявил себя как препарат, способный заменить ГКС [26]. При лечении талидомидом (100–200 мг/сут) 12 пациентов с саркоидозом изменения регрессировали в течение 1–5 мес (в среднем в течение 2–3 мес) у 10 больных, из них у 4 пациентов ответ был полным, у 6 – частичным, и у 2 больных ответа на терапию получено не было [27]. Описана эффективность лечения низкими дозами талидомида (50 мг/сут) 36-летнего мужчины с резистентным саркоидозом и длительно существующей контрактурой, миопатией, поражением кожи и изменениями в лёгких [28].

Несравнительное исследование влияния **пентоксифиллина** на активность макрофагов у 14 пациентов с активным лёгочным саркоидозом показало перспективность его применения как в качестве средства, позволяющего снизить дозу ГКС, так и препарата для монотерапии этого заболевания [29]. В другом исследовании пентоксифиллин в виде монотерапии или в комбинации с малыми дозами ГКС позволил достичь значительного улучшения показателей функции внешнего дыхания у пациен-

тов с лёгочным саркоидозом [20]. Применение пентоксифиллина в нашей клинике у 37 больных с вновь выявленным лёгочным саркоидозом I–II стадии позволило достичь клинического улучшения у 72% пациентов [30].

При использовании **инфликсимаба** получены хорошие результаты у больных с хроническим резистентным лёгочным саркоидозом и внелёгочным саркоидозом, резистентным к терапии ГКС и цитостатиками [20]. Эффект его был сопоставим с эффектом ГКС, однако требуется проведение дополнительных исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

Этанерсепт – димерное белковое соединение, которое специфически связывает ФНО- α , делая его биологически неактивным. Ученые из клиники Мейо (Рочестер, США) провели II фазу открытого проспективного клинического исследования, в котором изучалась эффективность этанерсепта при лечении прогрессирующего лёгочного саркоидоза II и III стадии. Исследователи сделали вывод о том, что препарат недостаточно эффективен при лечении саркоидоза, в связи с чем его изучение в крупном многоцентровом исследовании в сравнении с ГКС является нецелесообразным [31]. В то же время в другом исследовании был отмечен хороший эффект этанерсепта при саркоидозном поражении суставов и кожи [32].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). По-видимому, НПВС не играют никакой роли при прогрессирующем лёгочном саркоидозе [11]. Тем не менее опубликованы результаты одной работы, в которой сравнивался преднизолон (20 мг), оксифенбутазон и плацебо, при этом оба режима терапии отличались от плацебо даже по данным рентгенографии [12].

Влияние на гиперкальциемию. Одним из проявлений саркоидоза является нарушение кальциевого обмена. Гиперкальциемия и гиперкальциурия считаются маркерами активности саркоидоза. Нераспознанные вовремя гиперкальциемия и гиперкальциурия могут привести к нефрокальцинозу, образованию камней в почках и почечной недостаточности. ГКС непосредственно влияют на эти метаболические нарушения. В тех случаях, когда эффект ГКС недостаточен или развиваются опасные нежелательные реакции, препаратами выбора являются хлорохин, гидроксихлорохин и кетоконазол [33]. Кетоконазол обладает фунгицидным и антиандрогенным действием, а также оказывает дозозависимый эффект на уровень 1,25-дигидрокальциферола у больных саркоидозом с гиперкальциемией, однако на гранулематозное воспаление этот препарат не влияет [11].

Экстракорпоральные методы лечения. Экстракорпоральные методы лечения также имеют своей целью влияние на гранулематозное воспаление. Плазмаферез рекомендуется использовать у пациентов с плохой переносимостью ГКС, сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.) по 2–5 процедур (за один сеанс удаляется 110–700 мл плазмы и заменяется 0,9% раствором хлорида натрия) с интервалом в 5–8 дней [34]. Эффект плазмафереза объясняется действием на иммунологические механизмы гранулематозного воспаления [34]. Кроме плазмафереза при лечении больных саркоидозом используются лимфоцитферез и экстракорпоральная модификация лимфоцитов. Сущность последнего метода заключается в дробном выделении из 1,5–2 л крови центрифугата, содержащего 0,8–2,5 млрд лимфоцитов, и дальнейшей их инкубации с 30–60 мг преднизолона (из расчета 30 мг преднизолона на 1–1,5 млрд лимфоцитов) в течение 2 ч при температуре 37° С. Целью метода является создание в малом объеме (300–450 мл) центрифугата очень высокой концентрации преднизолона и за счет этого наиболее полное насыщение рецепторов лимфоцитов глюкокортикоидами [35].

Иммунозаместительная и иммуномодулирующая терапия

Обоснованием проведения при саркоидозе иммунокоррекции является развитие вторичного иммунодефицита, связанного либо с самой болезнью, либо с применением иммунодепрессантов. Вторичная иммунная недостаточность при саркоидозе на почве функционального повреждения и дефицита Т-лимфоцитов и повышения активности В-лимфоцитов породила гипотезу о том, что наиболее эффективным было бы применение иммунодепрессантов В-лимфоцитов и стимуляторов Т-клеточного звена иммунитета. Однако, например, данные об эффективности левамизола противоречивы, а корреляция клинического и иммунологического эффектов невысокая [36].

Имеются сообщения о применении при саркоидозе в качестве иммунокорректоров **препаратов тимуса** как во время, так и после отмены терапии ГКС [37]. Исходя из концепции вторичного иммунодефицита, различные исследователи пытались использовать тималин, нуклеинат натрия и метилурацил, а также УВЧ-индуктотермию на вилочковую железу и ультразвук на область грудины и вилочковой железы [38].

Сотрудники Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН и обла-

стного клинического диспансера «Фтизиопульмонология» (Пермь) провели исследование иммунного статуса у 58 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом и оценку эффективности иммунокоррекции как самостоятельного метода лечения, так и в комплексной терапии [39]. Использовалась схема терапии, которая включала повторные курсы таких препаратов, как **полиоксидоний, Т-активин, иммунофан, витаминно-минеральные комплексы, дибазол, адаптогены** (элеутерококк, лимонник и др.). У всех пациентов с впервые выявленным заболеванием и не получавших ранее гормоны происходила нормализация состояния иммунной системы и отмечалась клиническая ремиссия. У пациентов, получавших ГКС, стойкой ремиссии достигнуть не удалось. Оптимальный результат (ремиссия до 3 лет) был получен только у больных с впервые выявленным саркоидозом, не получавших ранее глюкокортикоиды [39].

Следует, однако, подчеркнуть, что указанные работы и другие исследования в этом направлении в лечении саркоидоза проводились исключительно в России, а их дизайн **не соответствует** требованиям доказательной медицины.

Борьба с оксидативным стрессом

При саркоидозе установлено наличие резкого увеличения активности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантных систем организма. Уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) повышается в 2–3 раза, причем нарушения ПОЛ и антиоксидантной защиты сохраняются длительно [40]. Учёные из университетского госпиталя Маастрихта (Нидерланды) предположили, что клинические проблемы, связанные с саркоидозом, могут быть следствием снижения антиоксидантной защиты, и провели измерение активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), глутатионредуктазы (ГР) и не прямое измерение уровня НАДФ в эритроцитах больных саркоидозом. Авторы отметили, что среди женщин, больных саркоидозом, у каждой третьей был снижен уровень НАДФ в эритроцитах [41].

Концепция присутствия антигена-триггера (бактериально-вирусная теория)

Саркоидоз – гранулематозное заболевание, которое имеет иммунопатологические признаки опосредованности антигеном. Он возникает при взаимодействии одного и более триггеров с иммунологически предрасположенным организмом. Предшествующие сообщения о семейных кластерах и вариациях распространённости саркоидоза в различных

популяциях позволяют предположить существование различий в этнической предрасположенности и/или в местных факторах окружающей среды. В связи с этим возникло мнение о том, что микроорганизмы являются вероятным триггером (но не причиной инфекционного заболевания), который инициирует гранулематозный ответ у генетически предрасположенных лиц [42].

Мнение о единстве происхождения туберкулёза и саркоидоза принадлежит одному из основателей учения об этом заболевании Цезарю Беку, который в 1905 г. утверждал, что саркоидоз – это «бациллярное инфекционное заболевание, которое либо полностью идентично туберкулёзу, либо тесно с ним связано». F.M. Burnet предполагал, что микобактерия может существовать в виде протопласта (иногда упоминаемого как L-форма), персистирующего как внутриклеточный организм в эпителиоидных клетках бесказеозных гранулём [43]. Еще в 1960-е гг. из клинического материала, полученного от больных саркоидозом, были выделены формы микобактерий с дефицитом клеточной стенки [44]. В последующих исследованиях они обнаруживались не только в тканях внутренних органов [45], но и в крови [46], коже [47], лаважной жидкости и в жидкости передней камеры глаза [48], полученных от больных саркоидозом. Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза РАМН при микроскопии выявляли микобактерии у 61,7% пациентов с саркоидозом [14], определявшихся преимущественно при рецидивирующем течении саркоидоза с вовлечением в процесс других органов. Однако в исследовании, проведенном в Новой Зеландии, где туберкулез является крайне редким заболеванием, поиск ДНК *M. tuberculosis* методом ПЦР в тканях, взятых от больных саркоидозом (биооптат легких или лимфатических узлов) с исключенным туберкулезом, во всех случаях дал отрицательный результат, тогда как в группе пациентов с доказанным туберкулезом реакция во всех случаях была положительной [49]. Применение противотуберкулёзных препаратов не препятствует прогрессированию саркоидоза, их назначают только с профилактической целью на 2–3 мес при положительной реакции Манту или при наличии посттуберкулёзных изменений [50]. По данным польских исследователей, при лечении больных саркоидозом туберкулостатическими препаратами не было зарегистрировано рентгенологического улучшения ни у одного пациента [51]. Мексиканские исследователи полагают, что в странах с большой распространенностью туберкулеза применение изониазида в дозе 300 мг/сут в течение 6 мес у больных, получающих преднизон в дозе более 15 мг/сут в течение 3 мес и более, является эффек-

тивной мерой профилактики туберкулеза независимо от чувствительности больного к туберкулину. Однако эти предположения требуют проведения адекватных контролируемых клинических исследований [52].

«Лечебный» эффект на больных саркоидозом может оказывать их изоляция от больных туберкулёзом. Такая гипотеза возникла при проведении следующего сопоставления. При наблюдении и лечении больных саркоидозом в противотуберкулёзных учреждениях частота спонтанных ремиссий составила от 6,9 до 12% [53], тогда как при ведении таких больных в условиях многопрофильного неинфекционного медицинского центра в Нидерландах – до 93,3% [54]. Этот факт свидетельствует в пользу значимости такого триггера как микобактерии в патогенезе саркоидоза.

Согласно данным литературы потенциальными триггерами могут быть *Borrelia burgdorferi* (возбудитель болезни Лайма) и риккетсии. Гипотеза о связи саркоидоза и боррелиоза была построена на сопоставлении географической распространённости и семейных случаев этих двух заболеваний [55]. Другие исследователи утверждают, что пропионибактерии обнаруживаются в тканях, поражённых саркоидозом, и считают, что эти возбудители являются более вероятной причиной саркоидоза, чем микобактерии [56]. Сотрудники отделения гистологии и эмбриологии Афинского университета (Греция) сообщали о выделении ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* и *Propionibacterium granulosum* от значительной части пациентов с саркоидозом [57]. В Швеции в материале, полученном на аутопсии двух пациентов с саркоидозом, методом ПЦР был обнаружен генетический материал *Rickettsia helvetica* [58]. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование (с применением 3 разных видов антител) образцов тканей, давших положительный результат ПЦР, выявили разную степень формирования гранулём и присутствие риккетсия-подобных микроорганизмов, локализованных преимущественно в эндотелии и макрофагах. Электронная микроскопия позволила идентифицировать риккетсия-подобные микроорганизмы внутри гранулём с очевидными признаками имеющегося инфекционного процесса. Авторы высказали гипотезу о том, что риккетсии могут быть причиной хронического васкулита при саркоидозе [58]. Результаты некоторых исследований указывают на то, что *Chlamydomphila pneumoniae* является микробным триггером саркоидоза. На основании серологических исследований, проведенных в Финляндии, было сделано предположение о наличии взаимосвязи между присутствием хламидий и саркоидозом [59].

В группу потенциальных триггеров входят и вирусы, действие которых может реализоваться за счет нескольких механизмов. Вирусные белки, выступая в качестве антигенов, могут приводить к развитию соответствующего иммунного ответа. Также вирусы могут вести себя как трансактивирующие факторы контроля экспрессии различных генов, участвующих в иммунном ответе, клеточном росте или синтезе матричных белков [60].

В пользу инфекционной, или «триггерной», теории развития саркоидоза свидетельствуют факты передачи саркоидоза от пациента к пациенту. При введении мышам саркоидных гомогенатов через 15 мес развивались эпителиоидноклеточные гранулемы с наличием в них гигантских клеток. От мышей с саркоидными гранулёмами удалось сделать последующий пассаж гомогенатом гранулематозной ткани. «Фактор образования саркоидных гранулём» инактивировался при автоклавировании и облучении, но проходил через ультрафильтры (0,2 нм). Было высказано предположение о том, что он представляет собой вирус или форму бактерий с дефицитом клеточной стенки [61]. Передача саркоидоза от донора к реципиенту отмечена при пересадке почки [62], печени [63], костного мозга [64], легких [65, 66].

Исходя из «триггерной» гипотезы, предпринимались попытки терапии саркоидоза антимикробными препаратами. Сотрудники Исследовательского института по изучению кожи (Париж, Франция) провели нерандомизированное открытое исследование эффективности и безопасности миноциклина у 12 больных саркоидозом кожи. Клинический эффект антимикробной терапии был зарегистрирован в 10 случаях (полное излечение у 8 пациентов и частичное – у 2) [67]. Первый год исследований, проведенных в Калифорнии, показал эффективность применения комбинации миноциклина и азитромицина в лечении саркоидоза [68]. Группа исследователей из Болгарии установила, что у больных с острым течением саркоидоза (артрит, иридоциклит, узловатая эритема и другие изменения кожи) повышен титр антител к *Chlamydoxiphila (Chlamydia) pneumoniae*. У некоторых из этих больных лечение ГКС не приводило к улучшению, тогда как добавление в терапию макролидов существенно улучшало течение саркоидоза [69]. Однако авторы этих работ осторожны в своих заключениях и указывают на необходимость проведения хорошо спланированных клинических исследований.

Можно встретить рекомендации о применении при саркоидозе кожи антибиотиков, обладающих иммуномодулирующими свойствами [70]. Репримун (производное рифамицина SV), позволяя у па-

циентов с вновь выявленным саркоидозом достичь ремиссии в 94,7% случаев, а у пациентов с неэффективной терапией ГКС и рецидивирующим течением – в 78,4% [71]. В то же время попытка лечения саркоидоза кожи у трех больных кларитромицином (1 г/сут) и ципрофлоксацином (1 г/сут) в течение 6 мес не дала результата: не было ответа у двух пациентов, у третьего отмечалось ухудшение [72].

Влияние стресса, образа жизни и питания

Если обратиться к форумам больных саркоидозом, которые имеются в Интернете, то изменение образа жизни, рациональное питание, пересмотр жизненных ценностей нередко способствуют спонтанной ремиссии. Направление больного при выявлении саркоидоза к фтизиатру и онкологу может усугублять этот стресс. При наблюдении в противотуберкулезных учреждениях у больных саркоидозом с более выраженной симптоматикой чаще выявлялся диффузный тип заболевания с преобладанием сенситивной, ипохондрической и неврастенической составляющей. У 50% больных саркоидозом женщин был выявлен повышенный уровень невротизации. В связи с этим некоторые отечественные авторы рекомендуют проведение индивидуальной психотерапии таким больным [73]. Проведенные за рубежом исследования показали, что у нелеченых больных саркоидозом встречаются тревожность с депрессией, агрессивность, им требуется проведение психотерапии даже при отсутствии необходимости в медикаментозном лечении [74]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, среди больных, страдавших саркоидозом, пациенты с манифестной формой заболевания и женщины подвержены риску развития депрессии, в связи с чем им рекомендована помощь психолога [75]. Многолетнее исследование *качества жизни (КЖ)* больных саркоидозом, проведенное в России и за рубежом, показало, что КЖ больных саркоидозом снижено по всем параметрам жизнедеятельности и по большинству показателей ниже по сравнению с больными, страдающими заболеваниями со сходной клинической симптоматикой (бронхиальная астма, ХОБЛ, рак легкого, легочный туберкулез, неспецифические артриты, хронические дерматозы). Факторами, коррелирующими со снижением КЖ, являются женский пол (по шкале психологического здоровья) и отсутствие семьи (по шкале общего КЖ и шкале социальных взаимоотношений) [76].

Оптимизация питания также способствует улучшению состояния пациентов. В Нидерландах было проведено исследование, показавшее, что применение препаратов ведической медицины

Махариши при саркоидозе облегчает состояние пациентов [77].

Результаты исследования, проведенного во Владивостоке, показали, что разгрузочно-диетическая терапия в течение 10–14 дней приводит к неоднородным изменениям легочной гемодинамики больных саркоидозом легких I–II стадий [78].

Проблема ятрогении

При обсуждении проблемы саркоидоза следует учитывать факторы лечения других заболеваний, способные спровоцировать развитие саркоидоза. Так, во время лечения гепатита С, ВИЧ-инфекции, множественной миеломы, лимфомы, хронической миелоидной лейкемии при появлении признаков саркоидоза до начала применения преднизолона или цитостатиков целесообразно отменить интерферон и противовирусные препараты, что иногда может привести к ремиссии саркоидоза [79]. В наше время во многих регионах России отмечается рост заболеваемости саркоидозом. Это происходит в то время, когда фармацевтические компании широко рекламируют безрецептурные препараты, представляющие собой наборы антигенов различных патогенных бактерий, синтетические и природные индукторы эндогенного интерферона (ИРС-19, рибомунил, препараты эхинацеи пурпурной, арбидол и др.), и население относится к ним, как к витаминам и пищевым добавкам. Французские учёные провели изучение причин, клинических проявлений и путей лечения наиболее часто встречающихся изменений со стороны костно-суставной системы, вызванных лекарствами. Они включают в себя:

- артикулярные и периартикулярные изменения, вызванные фторхинолонами, НПВС, инъекциями ГКС и ретиноидов;
- мультисистемные проявления, такие как волчанка и артрит, вызванные введением вакцин (БЦЖ, краснушная вакцина) и цитокинов;
- нарушения метаболизма костной ткани (остеопороз при лечении ГКС, остеомаляция и остеонекроз, индуцированные приемом лекарств);
- ятрогенный комплекс регионарных болевых синдромов.

Врачи должны знать об этих нарушениях (симптомах и синдромах), чтобы своевременно их диагностировать и лечить, а главное – отменить вызвавший их лекарственный препарат. С внедрением таких методов фармакотерапии, особенно таких как введение рекомбинантных цитокинов и антиретровирусных препаратов, число ятрогенных изменений костно-суставной системы вероятно возрастёт [80].

Необходимость разработки системы наблюдения за больными саркоидозом

Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний легких предусматривает широкий круг инвазивных и неинвазивных методов исследования [81]. Приказ Минздрава России № 109 (2003 г.) вывел больных саркоидозом из обязательного контингента противотуберкулёзных учреждений. Учитывая полиорганность поражения и применение иммуносупрессивной терапии, оптимальным является создание центров по ведению таких пациентов при крупных многопрофильных неинфекционных учреждениях.

В Татарстане в течение 5 лет отработывалась интегральная модель диагностики и лечения больных саркоидозом. Фтизиатрической службе отводилась ведущая роль в раннем выявлении состояний, сходных с саркоидозом, и исключении туберкулеза (3–5 дней амбулаторного обследования), что таким образом исключало дорогостоящее пребывание во фтизиатрическом стационаре. Современный диагностический центр обеспечил всестороннее обследование пациентов, позволяющее выявить точную локализацию и характер внутригрудных изменений с оценкой степени функциональных нарушений, а также внелегочные изменения. Этот этап пациенты также проходили амбулаторно (не более 3 дней). Видеоторакоскопическая или трансбронхиальная биопсия требовала госпитализации на 4 дня в торакальное отделение онкологического диспансера или в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы. Координирующую роль играл пульмонолог (сотрудник кафедры фтизиопульмонологии КГМУ), который вёл наблюдение за всеми выявленными больными саркоидозом, принимал решение о коррекции лечения и повторных визитах к врачу. Предложенная модель существенно снижала расходы за счёт исключения пребывания больного в противотуберкулёжном стационаре и превентивного применения туберкулостатических препаратов, обеспечивала эпидемиологическую безопасность больных (особенно лиц, получающих иммуносупрессивную терапию), способствовала более достоверной диагностике саркоидоза, в том числе его внелегочных форм. Так, в ходе данной работы были выявлены больные с саркоидозом сердца, ЦНС, селезенки, желудка [82]. Эта концепция созвучна заключению исследователей из Нидерландов, которые отмечают, что при лечении больных саркоидозом рекомендуется многосторонний подход с учетом как соматических, так и психосоциальных аспектов этого заболевания. Таким образом, необходимо стимулировать включение всех

существующих медицинских дисциплин в мультидисциплинарный подход изучения саркоидоза. Преимущества такого подхода будут видны в самом ближайшем будущем [83].

Заключение

Таким образом, обзор подходов к терапии саркоидоза полон противоречий. Теория антигенных бактериальных триггеров, среди которых существенная роль отводится микобактериям, не мешает помещать этих больных в противотуберкулёзные учреждения и назначать туберкулостатические препараты с превентивной целью. Сообщения о высокой эффективности витаминов, лечебного голодания и высокой частоте спонтанных ремиссий свидетельствуют о том, что мы ещё очень далеки от понимания этиологии этого заболевания.

На сегодняшний день врач должен отчётливо представлять себе, что первое применение системных ГКС при саркоидозе является очень ответственным шагом. Даже при хорошей переносимости и начальном клиническом успехе они снижают эффективность более щадящих методов лечения, а рецидивы после гормональной терапии требуют более интенсивного медикаментозного лечения. Вполне очевидно, что пребывание больных саркоидозом в противотуберкулёзных учреждениях не

обосновано ни классификацией МКБ, ни этиологией заболевания. Более того, целесообразна полная изоляция больных саркоидозом от больных туберкулезом и другими инфекциями.

Ни в коей мере нельзя сопоставлять протокол лечения саркоидоза с таковым при туберкулезе или пневмонии. Если при инфекционной патологии отказ от лечения в большинстве случаев приводит к опасным для пациента последствиям, то целесообразность лечения вновь выявленного и особенно остро текущего изолированного внутригрудного саркоидоза трудно считать доказанной. Только прогрессирующие формы саркоидоза и вовлечение в процесс жизненно важных органов с угрозой их дисфункции очевидно требуют применения медикаментозного лечения. В остальных случаях выбор «лечить или активно наблюдать» остается за опытным врачом, много лет занимающимся саркоидозом и понимающим вред и пользу назначенных препаратов.

В настоящее время необходимо проведение рандомизированных многоцентровых контролируемых клинических исследований эффективности лечения саркоидоза как традиционными, так и новыми методами, а также реальная оценка вероятности спонтанной ремиссии и развития нежелательных лекарственных реакций.

Литература

1. Sones M., Israel H.L., Dratman M.B., Frank J.H. Effect of cortisone in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1951; 244:209-13.
2. Paramothayan S., Jones P.W. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287:1301-7.
3. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999; 14:735-7.
4. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз. М.: Медицина; 1999. 39 с.
5. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Ефимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Пособие для фтизиатров и пульмонологов. Проблемы туберкулеза 2003; (6):51-64.
6. Rizzato G., Montemurro L., Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15:52-8.
7. Добош К.В. Определение эффективности ингаляционных кортикостероидов, на примере ингалятора, в лечении больных саркоидозом легких. Автореф. дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 1999.
8. Дауров Б.И. Проблемы реактивации саркоидоза: причины и возможные пути ее решения. Пульмонология 2002. Приложение. 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник резюме. Резюме № 255.
9. Judson M.A. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999; 115:1158-65.
10. Бурухина Л.В., Светлаков Б.И., Порсева Л.П. и др. Особенности клиники и течения саркоидоза в условиях Западного Урала. Проблемы туберкулеза 2002; (11): 37-40.
11. Baughman R.P., Sharma O.P., Lynch J.P. 3rd. Sarcoidosis: is therapy effective? *Semin Respir Infect* 1998; 13:255-73.
12. James D.G. Sarcoidosis. *Curr Med Drugs* 1967; 7(9):10-21.
13. Fanburg B.L. Drug therapy reviews: treatment of sarcoidosis. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36:351-4.
14. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения. Проблемы туберкулеза 1996; (6):64-8.
15. Reich J.M. Adverse long-term effect of corticosteroid therapy in recent-onset sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:227-34.
16. Илькович М.М., Добош К.В., Перлей В.Е. и др. Комплексная оценка эффективности различных способов

- кортикостероидной терапии в лечении саркоидоза лёгких. Пульмонология 1999; (3):71-5.
17. Milman N. Oral and inhaled corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis: A critical reappraisal. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15:150-7.
 18. Lower E.E., Baughman R.P. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1990; 299:153-7.
 19. Shetty A.K., Gedalia A. Sarcoidosis: a pediatric perspective. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37:707-17.
 20. Fazzi P. Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Med* 2003; 2:311-20.
 21. Kang S., Suh J.H. Radiation therapy for neurosarcoidosis: report of three cases from a single institution. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7:309-12.
 22. Baltzan M., Mehta S., Kirkham T.H., Cosio M.G. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:192-7.
 23. Belfer M.H., Stevens R.W. Sarcoidosis: a primary care review. *Am Fam Physician* 1998; 58:2041-50, 2055-6.
 24. Ziegenhagen M.W., Fitschen J., Martinet N., et al. Serum level of soluble tumour necrosis factor receptor II (75 kDa) indicates inflammatory activity of sarcoidosis. *J Intern Med* 2000; 248:33-41.
 25. Baughman R.P., Lynch J.P. Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J Intern Med* 2003; 253:41-5.
 26. Baughman R.P. Therapeutic options for sarcoidosis: new and old. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:464-9.
 27. Nguyen Y.T., Dupuy A., Cordoliani F., et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:235-41.
 28. Walter M.C., Lochmuller H., Schlotter-Weigel B., et al. Successful treatment of muscle sarcoidosis with thalidomide. *Acta Myol* 2003; 22:22-5.
 29. Tong Z.H., Dai H.P., Chen B.M., et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2003; 26 (7):5-8.
 30. Nasretdinova G.R., Vizev A.A., Gouryleva M.E., Amirov N.B. Pentoxifylline in treatment of pulmonary sarcoidosis. *Eur Resp J* 2002; 20(Suppl 38):433s.
 31. Utz J.P., Limper A.H., Kalra S., et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124:177-85.
 32. Khanna D., Liebling M.R., Louie J.S. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003; 30:1864-7.
 33. Sharma O.P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:442-7.
 34. Озерова Л.В. Саркоидоз: диагностика, клиника, течение и лечение. *Проблемы туберкулеза* 1995; (4):51-4.
 35. Романов В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом. *Проблемы туберкулеза* 2001; (3):45-9.
 36. Wilton J.M. Levamisole in chronic inflammatory diseases. *J Rheumatol* 1978; 4(Suppl):101-13.
 37. Шаповалова Т.В., Дорошенкова А.Е., Сигидина А.Н. Иммунокоррекция в лечении саркоидоза. *Пульмонология* 1995. 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник резюме. Резюме № 273.
 38. Костина З.И., Браженко Н.А., Герасимова Е.В. и др. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности лечения больных с рецидивирующими формами саркоидоза органов дыхания. *Проблемы туберкулеза* 2001; (3):37-42.
 39. Кеворков Н.Н., Горовиц Г.А., Бахметьев С.А. Ликопид в комплексном иммунокорректирующем лечении больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов. *Тер архив* 2002; (3):55-8.
 40. Зубович Г.Л., Абрамовская А.К., Камышников В.С. и др. Показатели гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания. *Пульмонология* 1996; (2):50-4.
 41. Rothkrantz-Kos S., Drent M., Vuil H., et al. Decreased redox state in red blood cells from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19:114-20.
 42. Du Bois R.M., Goh N., McGrath D., Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med* 2003; 253:4-17.
 43. Burnet F.M. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: Cambridge University Press; 1959.
 44. Mankiewicz E., van Walbeek R. Mycobacteriophages: their role in tuberculosis and sarcoidosis. *Arch Environ Health* 1962; 5:122-8.
 45. Cantwell A.R. Jr. Histologic observations of variably acid-fast pleomorphic bacteria in systemic sarcoidosis: a report of 3 cases. *Growth* 1982; 46:113-25.
 46. Almenoff P.L., Johnson A., Lesser M., Mattman L.H. Growth of acid fast L-forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 1996; 51:530-3.
 47. Graham D.Y., Markesich D.C., Kalter D.C. Isolation of cell wall-deficient acid fast bacteria from skin lesions in patients with sarcoidosis. In: Grassi C., Rizzato G., Pozzi E., editors. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Amsterdam: Elsevier; 1998. p. 161-4.
 48. Barth C.L., Judge M.S., Mattman L.H., Hessburg P.C. Isolation of an acid-fast organism from the aqueous humour in a case of sarcoidosis. *Henry Ford Hosp Med J* 1979; 27:127-33.
 49. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxson M.C. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53:871-4.
 50. Озерова Л.В., Романов В.В., Рыбакова Н.П. и др. Излечение саркоидоза по данным диспансерного наблюдения 1992-1999 гг. *Пульмонология* 1999; (3):57-61.
 51. Puscinska E., Goljan A., Zych D., et al. Evaluation of effects of antituberculous treatment on the course of sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64:261-6.
 52. Hernandez-Cruz B., Ponce-de-Leon-Rosales S., Sifuentes-Osornio J., et al. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases: A case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:81-7.
 53. Борисов С.Е., Купавцева Е.А. Лечение саркоидоза. Сборник научных трудов, посвящённый 80-летию института. М.: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова; 1998. с. 62-8.

54. Drent M., Jacobs J.A., de Vries J., et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur Respir J* 1999; 13:1338-44.
55. Jacob F. Could *Borrelia burgdorferi* be a causal agent of sarcoidosis? *Med Hypotheses* 1989; 30:241-3.
56. Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354:120-3.
57. Gazouli M., Ikonomopoulos J., Trigidou R., et al. Assessment of mycobacterial, propionibacterial, and human herpesvirus 8 DNA in tissues of greek patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3060-3.
58. Nilsson K., Pahlson C., Lukinius A., et al. Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis. *J Infect Dis* 2002; 185:1128-38.
59. Puolakkainen M., Campbell L.A., Kuo C.C., et al. Serological response to *Chlamydia pneumoniae* in patients with sarcoidosis. *J Infect* 1996; 33:199-205.
60. Nunes H., Deny P., Raphael M., Valeyre D. Chronic infiltrative lung disease and viruses. *Rev Mal Respir* 2001; 18:247-55.
61. Mitchell D.N. The nature and physical characteristics of a transmissible agent from human sarcoid tissue. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:233-48.
62. Schmidt R.J., Bender F.H., Chang W.W., Teba L. Sarcoidosis after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 68:1420-3.
63. Hunt J., Gordon F.D., Jenkins R.L., et al. Sarcoidosis with selective involvement of a second liver allograft: report of a case and review of the literature. *Mod Pathol* 1999; 12:325-8.
64. Heyll A., Meckenstock G., Aul C., et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:161-4.
65. Padilla M.L., Schilero G.J., Teirstein A.S. Donor-acquired sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19:18-24.
66. Walker S., Mikhail G., Banner N., et al. Medium term results of lung transplantation for end stage pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53:281-4.
67. Bachelez H., Senet P., Cadranet J., et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137:69-73.
68. Marshall T.G., Marshall F.E. Antibiotics in sarcoidosis – reflections on the first year. *JOIMR* 2003; 1(3):2.
69. Frangova Youroukova V., Ivanov St., Popov G. *Chlamydia pneumoniae* and respiratory tract diseases in Bulgaria. *Eur Resp J* 1997; 10(Suppl 25):322-23s.
70. Rybojad M. Management of severe skin disorders in sarcoidosis. *Ann Med Interne (Paris)* 2001; 152: 89-95.
71. Anastasatu C., Albu A., Burnea D., et al. The advantages of Reprimun therapy in pulmonary sarcoidosis and other granulomatous diseases. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol* 1989; 38:259-64.
72. Toutous-Trellu L., Ninet B., Rohner P., et al. Three cases of cutaneous sarcoidosis: search for bacterial agent by the 16S RNA gene analysis and treatment with antibiotics. *Dermatol* 2000; 200:342-5.
73. Валиев Р.Ш., Филатова М.С. Психосоматические соотношения при саркоидозе. *Проблемы туберкулеза* 1999; (4):10-1.
74. Escande M., Gardes J.P., Gayral L.F. Reactions and psychic disorders in Besnier-Boeck-Schaumann disease: Clinical and psychological approach; application of a scale of aggressive behavior to the mental profile. *Ann Med Psychol (Paris)* 1980; 138:813-28.
75. G neylioglu D., zseker F., Baran A., et al. Sarcoidosis and depression. *Eur Resp J* 2002; 20(Suppl 38):435s.
76. Гурылева М.Э., Визель Е.А., Казаков И.М. и др. Саркоидоз глазами пациента: результаты опросов больных. *Проблемы туберкулеза* 2003; (6):10-3.
77. Nader T., Rothenberg S., Averbach R., et al. Improvements in chronic diseases with a comprehensive natural medicine approach: a review and case series. *Behav Med* 2000; 26:34-46.
78. Селивонина Ж.Э., Катрушенков А.В., Сурженко И.О., Дементьева М.П. Динамика лёгочного кровотока у больных саркоидозом лёгких под влиянием разгрузочно-диетической терапии. *Пульмонология* 1995. Приложение. 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник резюме. Резюме № 268.
79. Cogrel O., Doutre M.S., Marliere V., et al. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br J Dermatol* 2002; 146:320-4.
80. Vergne P., Bertin P., Bonnet C., et al. Drug-induced rheumatic disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 23:279-93.
81. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней лёгких. *Consilium medicum* 2003; 5:176-81.
82. Визель А.А., Булашова О.В., Амиров Н.Б. и др. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях. *Пульмонология* 2003; (3):74-9.
83. Drent M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach. *Eur J Intern Med* 2003; 14:217-20.

УДК 616.24-002-022.7

Клинические особенности и характер течения пневмоний, вызванных *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) у пациентов без ВИЧ-инфекции

А.Н. Антипин¹, С.Л. Арсенин¹, Д.С. Мельченко¹, М.А. Прилуцкая², В.Б. Белобородов²¹ Медицинский центр Центрального банка РФ, Москва, Россия² Кафедра инфекционных болезней Российской медицинской академии последиplomного образования, Москва, Россия

В связи с ростом числа заболеваний и состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита, проблема тяжелых оппортунистических инфекций становится все более актуальной. В статье авторы на основе собственного клинического материала анализируют 4 случая пневмоцистной пневмонии у пациентов

с вторичными иммунодефицитами. Обращается внимание на особенности клинического течения, диагностики и терапевтических подходов к этому тяжелому состоянию.

Ключевые слова: *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis jiroveci*, пневмония, диагностика, лечение.

Clinical Features and Course of Pneumocystis Pneumonia in Non-HIV Patients

A.N. Antipin¹, S.L. Arsenin¹, D.S. Meltchenko¹, M.A. Prilutckaya², V.B. Beloborodov²¹ Medical Center of Central Bank of Russian Federation, Moscow, Russia² Department of Infectious Diseases of Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

As a result of the increase in the number of diseases and conditions that are leading to secondary immunodeficiency, the problem of severe opportunistic infections becoming more and more actual. In the present article authors have described and analyzed 4 cases of pneumocystis pneumonia in patients with secondary non-HIV

immunodeficiency. Special attention is paid to clinical features, diagnostics, and approaches to the treatment of this severe disorder.

Key words: *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis jiroveci*, pneumonia, diagnostics, treatment.

Контактный адрес:

Александр Николаевич Антипин
Медицинский центр Центрального банка РФ
Тел.: (095) 427-4954
E-mail: antipin@medcenter.msk.ru

Возросшее внимание к оппортунистическим инфекциям, в том числе к пневмониям, вызванным *Pneumocystis carinii**, во многом связано с широким распространением во всем мире больных с синдромом приобретенного иммунодефицита. Пневмоцистная пневмония (ПЦП) встречается у 60–80% ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов США и Западной Европы [1]. Значительно меньше сведений накоплено об особенностях ПЦП у пациентов без ВИЧ-инфекции. При этом заболевания и состояния, сопровождающиеся иммунными нарушениями, могут быть благоприятным фоном для развития ПЦП, которая, в свою очередь, может быть причиной ее неблагоприятного исхода [2–4]. К таким заболеваниям или состояниям относятся:

- истощение;
- состояние на фоне лечения высокими дозами кортикостероидов;
- диффузные заболевания соединительной ткани, гранулематоз Вегенера на фоне иммуносупрессивной терапии;
- состояние после трансплантации органов;
- гемобластозы;
- злокачественные новообразования.

Общепринято, что вероятность развития ПЦП возрастает при снижении количества CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл. Клиническая симптоматика и рентгенологическая картина ПЦП не имеют характерных особенностей, поэтому этиологическая диагностика инфекции основана на выявлении возбудителя в биологическом материале из респираторного тракта: в мокроте, в *жидкости бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛЖ), трахеальном аспирате, биоптате легочной ткани. Микроскопия жидкости, полученной при БАЛ, считается оптимальным (с точки зрения стоимости/эффективности) методом исследования с чувствительностью 84–97% [5]. Существуют также и другие признаки, на основании которых можно заподозрить наличие ПЦП у конкретного пациента, среди них:

- высокая вероятность вторичного иммунодефицита;
- клиничко-рентгенологическая картина пневмонии;
- обнаружение пневмоцист в материале из респираторного тракта.

Наш собственный опыт и анализ литературы указывают на то, что ПЦП может отличаться от пневмонии, вызванной наиболее значимыми внебольничными возбудителями (*Streptococcus pneu-*

moniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Legionella pneumophila, Mycoplasma spp., *Chlamydia* spp.), нижеследующими особенностями:

1. По тяжести течения: обычно наблюдается тяжелое течение пневмонии, как правило, с тяжелой интоксикацией, лихорадкой и выраженной дыхательной недостаточностью.

2. Рентгенологическая картина у большинства пациентов (около 85%) характеризуется диффузной билатеральной интерстициальной и (или) альвеолярной инфильтрацией. Однако у некоторых пациентов (около 15%) в острой фазе заболевания рентгенологическая картина может оставаться нормальной. При *компьютерной томографии* (КТ) с высоким разрешением выделяют следующие признаки ПЦП:

- ограниченные или диффузные билатеральные затемнения по типу «матового стекла»;
- центральная, прикорневая или верхнедолевая локализация изменений; наличие неправильной формы полостей деструкции с утолщенными стенками или тонкостенных кист;
- консолидация легочной ткани, ретикулярные и септальные утолщения (при разрешении болезни), бронхо- и бронхиолоэктазы, формирующиеся в результате пневмоцистного бронхоолита;
- наличие мелких узелков, расположенных центральнобулярно или диффузно [6].

Все вышеперечисленные рентгенологические признаки неспецифичны, однако сочетание первых трех признаков наиболее полезно для дифференциальной диагностики. Характерна медленная динамика рентгенологической картины воспалительного процесса в легких с формированием интерстициального и паренхиматозного фиброза.

3. Выраженная островоспалительная реакция крови в виде палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле и лимфопении.

4. Неэффективность эмпирической антибактериальной терапии [7].

5. Положительный ответ на применение ко-тримоксазола в адекватной дозе на 3–7-е сутки от начала лечения в виде снижения температуры тела и уменьшения признаков интоксикации.

Для подтверждения вышеуказанных положений приводим данные собственных клинических наблюдений.

Описание клинических случаев

Пациентка Е., 28 лет, поступила в МЦ 23.07.2001 г. с жалобами на слабость в верхних и нижних конечностях, похудание. На основании наличия симметричной слабости мышц плечевого и тазового пояса, передних сгибателей шеи, повышения концентрации КФК, АСТ, АЛТ,

* В настоящее время тип *Pneumocystis carinii*, вызывающий заболевания у человека, выделен в отдельный вид *Pneumocystis jirovecii* (прим. ред.)

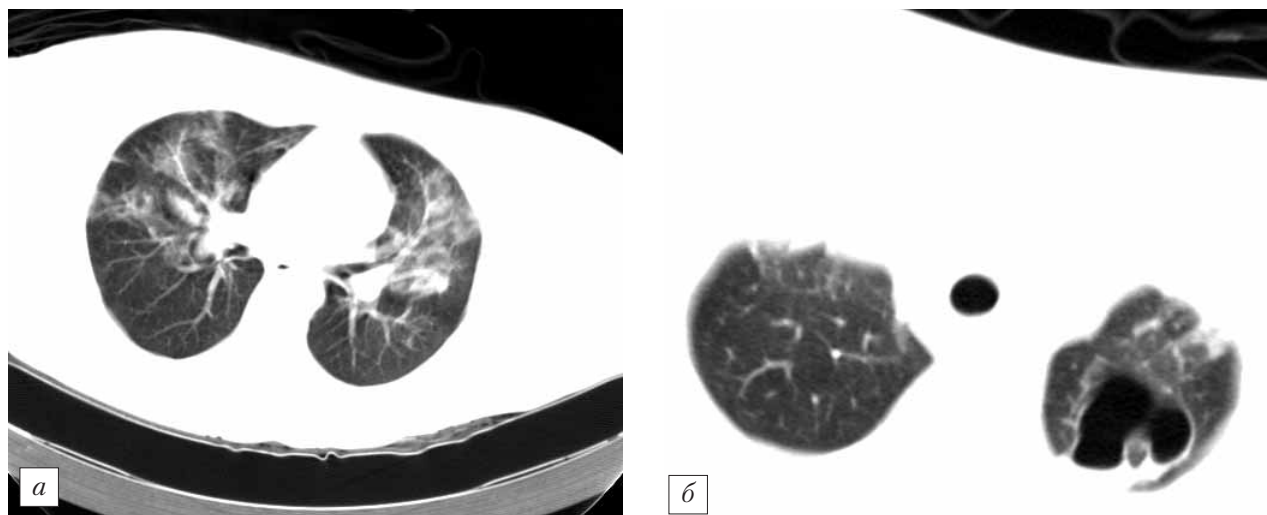


Рис. 1. КТ органов грудной клетки больной Е. Билатеральное снижение пневматизации легочной ткани по типу "матового стекла" (а) с тонкостенной кистой в верхушке левого легкого и наличием в ней незначительного количества жидкости (б).

данных электромиографического исследования, изменений на коже в виде эритематозного дерматита установлен диагноз дерматомиозит III степени активности, подострое течение. В течение последующих трех месяцев получала гормональную терапию метилпреднизолоном в суточной дозе 80 мг, затем иммуносупрессивную терапию циклоспорином (сандимунум) по 250 мг в сутки.

С 04.11.01, т.е. на 104-й день госпитализации, у пациентки развилась лихорадка до 39° С. При КТ органов грудной клетки выявлено двустороннее снижение пневматизации легочной ткани с формированием кисты верхней доли левого легкого (рис. 1). Проводилась дифференциальная диагностика с поражением легких туберкулезной и грибковой этиологии. При исследовании крови: нормальное количество лейкоцитов, палочкоядерный сдвиг (13,0%), лимфопения (8,0%), незначительное увеличение СОЭ (36 мм/ч) по Вестергрену (норма 1–30 мм/ч). При исследовании КОС регистрировались артериальная гипоксемия (50,7 мм рт. ст.) и снижение сатурации кислородом (88,3%) артериальной крови. В дальнейшем – нарастание палочкоядерного сдвига (22,0%), лейкопения ($2,5 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин 85 г/л), тромбоцитопения ($40 \times 10^9/\text{л}$). Выявлено снижение CD4+ Т-лимфоцитов до 300 в 1 мкл. При аускультации легких появились влажные мелкопузырчатые хрипы над поверхностью обоих легких.

При бактериологическом исследовании БАЛЖ микрофлоры не выявлено, однако при повторном исследовании (13.11.01) получен положительный результат реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на *Pneumocystis carinii*.

Тяжесть состояния, обусловленная пневмонией на фоне основного заболевания, продолжительной гормональной терапии и иммуносупрессии, продолжительное

стационарное лечение потребовало эмпирического применения антибиотиков, активных в отношении возбудителей нозокомиальной пневмонии (с учетом резистентности наиболее вероятной госпитальной микрофлоры) – ципрофлоксацина, меропенема и ванкомицина.

После подтверждения пневмоцистной этиологии пневмонии 13.11.01 назначен ко-тримоксазол в суточной дозе, соответствующей 960 мг (по триметоприму). Несмотря на комплексную терапию у пациентки развился респираторный дистресс-синдром взрослых и дыхательная недостаточность, потребовавшие проведения ИВЛ (режим – IPPV с дыхательным объемом 650 мл, минутной вентиляцией легких 22 л/мин, постоянным положительным давлением 9 мм рт. ст., FiO₂ – 90%). До начала ИВЛ выявлена тяжелая артериальная гипоксемия (34,4 мм рт. ст.) и снижение SaO₂ до 60%. Одновременно с этим обнаружены тяжелые нарушения системы гемостаза с признаками ДВС-синдрома и угнетением фибринолиза. На следующие сутки (14.11.01) больная погибла.

При патологоанатомическом исследовании выявлены выраженные изменения органов дыхания. Слизистая оболочка трахеи и бронхов полнокровная, в просвете – густая серовато-зеленоватая слизь. Легкие несколько увеличены в размерах, «каучуковой» плотности, массой 1400 г., на разрезе темно-серого цвета, губчатого вида, с очагами неравномерного кровенаполнения. Поверхность разреза легких сухая, однако при надавливании с усилием стекает значительное количество прозрачной жидкости. При микроскопическом исследовании легких выявлена выраженная диффузная круглоклеточная, преимущественно плазмоцитарная, воспалительная инфильтрация интерстиция, полнокровие. Просветы альвеол заполнены пенистым, эозинофильным содержимым, среди

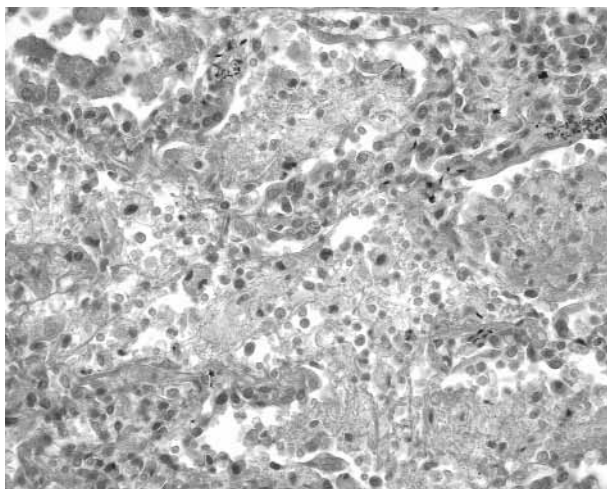


Рис. 2. Больная Е. Пневмоцистная пневмония. Эозинофильный, пенный экссудат в просвете альвеол, диффузная круглоклеточная воспалительная инфильтрация интерстиция. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

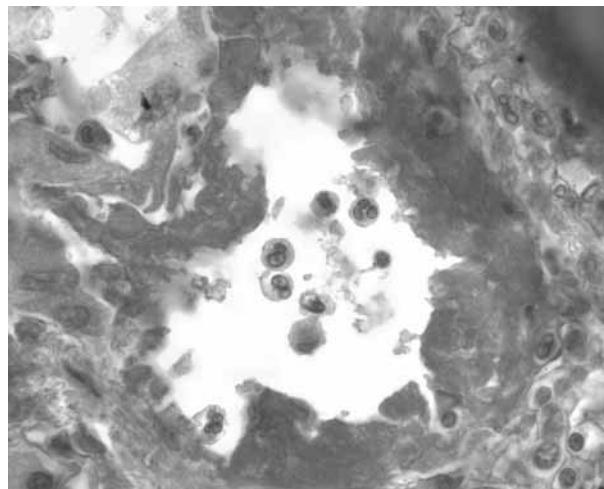


Рис. 3. Больная Е. Пневмоцисты в просвете альвеолы. «Гиалиновая мембрана». ШИК-реакция. Ув. $\times 400$.

которого в большом количестве встречаются округлые, многоядерные цисты, проявляющие положительную PAS-реакцию (*Pneumocystis carinii*). На фоне выраженных пролиферативных процессов отмечается экссудация фибрина и отложение его в виде «гиалиновых мембран» вдоль стенок альвеол (рис. 2, 3). При исследовании других органов и систем выявлены полнокровие и выраженные дистрофические изменения миокарда, почек, печени, надпочечников, а также признаки подострого ДВС-синдрома в виде диссеминированных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, диapedезных кровоизлияний в миокард, печень, надпочечники, селезенку, слизистую оболочку желудка, кровоподтеков на коже.

Таким образом, у данной больной на фоне иммуносупрессивной терапии клинические и рентгенологические признаки пневмонии в дебюте заболевания были неопределенными. Однако в последующем, как это часто бывает у пациентов с иммуносупрессией, течение пневмонии осложнилось развитием респираторного дистресс-синдрома - причины гипоксии и последующего неблагоприятного исхода заболевания.

Пациент Н., 52 года, поступил в МЦ 22.10.2002 г. с жалобами на незначительную одышку при физической нагрузке. При рентгенологическом исследовании в верхней доле правого легкого выявлялся опухолевидный узел до 6 см в диаметре. После бронхоскопического обследования с биопсией и гистологического исследования биоптата установлен диагноз центрального мелкоклеточного рака правого легкого. На вторые сутки после поступления пациента в стационар появились лихорадка до $38,6^{\circ}\text{C}$, общая сла-

бость, потливость. В связи с подозрением на развитие параканкрозной пневмонии начата антибактериальная терапия левофлоксацином в суточной дозе 1 г внутривенно. Показатели клинического анализа крови были в норме, при рентгенографии *органов грудной клетки* (ОГК) данных за инфильтративные изменения не получено, лихорадка объяснялась течением онкологического процесса и поэтому антибактериальная терапия была отменена. Больному планировалось проведение курса противоопухолевой химиотерапии. Однако 30.10.02 появился кашель с гнойной мокротой, при посеве и бактериоскопии мокроты возбудитель не обнаружен. На рентгенограмме выявлена инфильтрация в верхней доле правого легкого по типу перициссурита. Аускультативно – только ослабленное дыхание над всей верхней долей правого легкого. При анализе крови отмечено нарастание лейкоцитоза до $21,6 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 12,0%, увеличение СОЭ до 67 мм/ч. Учитывая нозокомиальный характер пневмонии эмпирическая антибактериальная терапия начата имипенемом/циластатином в суточной дозе 1,5 г внутривенно. Несмотря на это, лихорадка, признаки интоксикации, выраженная воспалительная реакция крови сохранялись. При посеве крови роста бактерий не получено. При исследовании БАЛЖ 01.11.02 получена положительная РНИФ на *Pneumocystis carinii* и отсутствие бактериальных возбудителей при микробиологическом исследовании. При изучении иммунного статуса выявлено снижение CD4+ Т-лимфоцитов до 180 в 1 мкл. Диагностирована пневмоцистная пневмония, начата терапия ко-тримоксазолом в суточной дозе 1600 мг в пересчете на триметоприм.

На 6-е сутки (07.11.02) от начала терапии ко-тримоксазолом температура тела нормализовалась, самочувств-

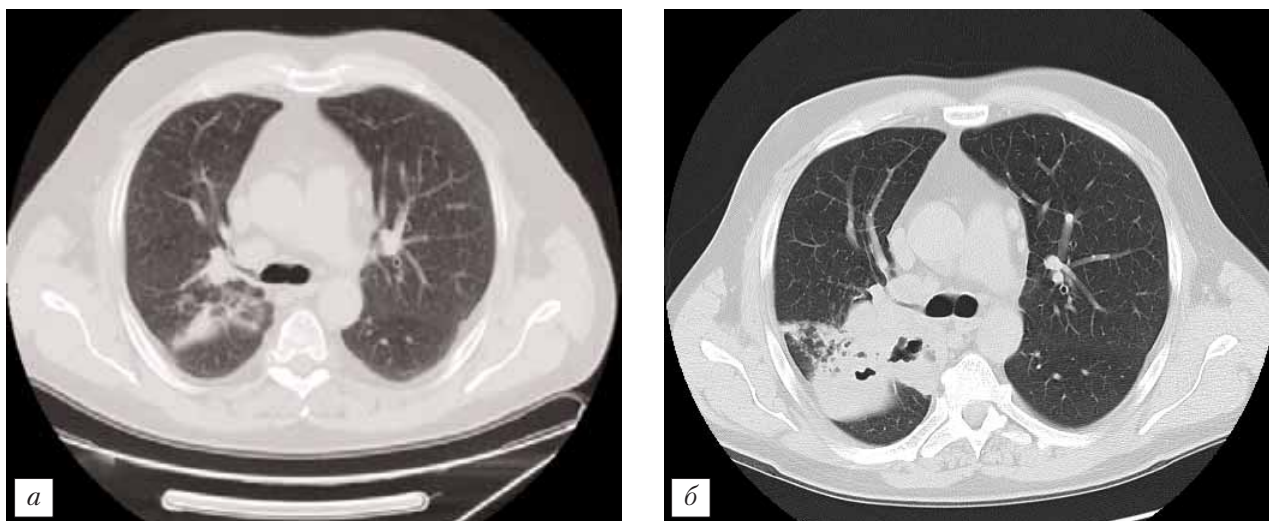


Рис. 4. Второй сегмент правого легкого больного Н. *а* – определяется участок неоднородного уплотнения легочной паренхимы с наличием множественных сливающихся полостей деструкции размерами от 3 до 15 мм; *б* – обратное развитие пневмонии через 3 недели.

вие значительно улучшилось, полностью нормализовались показатели клинического анализа крови. На 19-е сутки заболевания при КТ исследовании отмечено появление множественных полостей деструкции в верхней доле правого легкого (рис. 4, *а*). После 3-недельного курса терапии ко-тримоксазолом при контрольной КТ отмечено исчезновение полостей деструкции и значительное уменьшения воспалительной инфильтрации в верхней доле правого легкого (рис. 4, *б*). После проведения сеанса противоопухолевой химиотерапии по поводу основного заболевания пациент выписан из стационара на амбулаторное лечение.

Таким образом, в данном случае характер иммунной недостаточности был сходным с таковым у пациентов с ВИЧ-инфекцией (значительное снижение количества лимфоцитов-хелперов). Однако алгоритм диагностики пневмонии позволил установить диагноз пневмонии и доказать ее этиологию. Применение ко-тримоксазола оказалось эффективным и привело к значительному регрессу воспалительного процесса в легких.

Пациент М., 64 года, поступил в МЦ 14.12.2002 г. с жалобами на сухой кашель, боль в правой половине грудной клетки при кашле, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Отмечалось укорочение перкуторного звука и влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах правого легкого. В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз $21,1 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг до 21,1%, увеличение СОЭ до 71 мм/ч. При биохимическом исследовании отмечалось двукратное увеличение содержания креатинина (до 230 мкмоль/л при норме до 124 мкмоль/л) и мочевины (до 16,1 ммоль/л при норме 1,7–8,3 ммоль/л), незначительное повышение актив-

ности АсАТ и АлАТ. При рентгенографии ОГК – признаки очагово-интерстициальной инфильтрации в нижней доле правого легкого (рис. 5). Учитывая высокую вероятность внебольничной пневмонии, начата антибактериальная терапия амоксициллином/клавуланатом в дозе 3,6 г/сутки внутривенно. На 8-е сутки лечения сохранялись лихорадка, сухой кашель, выраженная ночная потливость, при аускультации появилась крепитация в проекции нижней доли правого легкого. В связи с подозрением на пневмонию, вызванную атипичной микрофлорой, амоксициллин/клавуланат отменен и антибактериальная терапия продолжена левофлоксацином в дозе 1 г в сутки внутрь. Для уточнения причины низкой эффективности проводимой терапии проведена бронхоскопия с исследованием БАЛЖ. При ее микробиологическом исследовании возбудителей не получено, однако выявлена положительная РНИФ на *Pneumocystis carinii*. При КТ исследовании ОГК от 27.12.02 (рис. 6, *а*) выявлялся участок уплотнения легочной ткани в нижней доле правого легкого по типу «матового стекла».

Полученные клинические, рентгенологические и лабораторные данные позволили диагностировать пневмоцистную пневмонию. Ко-тримоксазол в суточной дозе 960 мг по триметоприму назначен 27.12.02. Существенная положительная динамика отмечена уже на 3 сутки от начала лечения: нормализация температуры тела, уменьшение кашля, симптомов интоксикации. Через 2 недели лечения ко-тримоксазолом нормализовались показатели клинического анализа крови, аускультативная картина в легких, при контрольном рентгенологическом исследовании отмечена значительная положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации легочной ткани. Пациент выписан домой для амбулаторного лечения. При контрольном рентгенологическом исследовании в поликли-

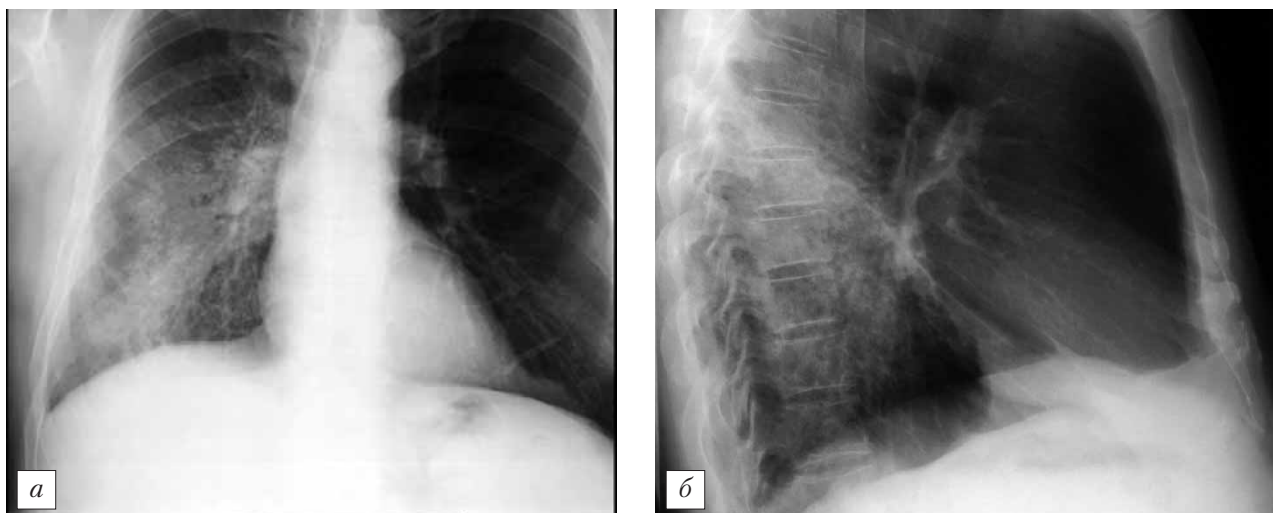


Рис. 5. Рентгенограммы грудной клетки больного М. в прямой (а) и правой боковой (б) проекциях. Определяется гомолатеральная очагово-интерстициальная инфильтрация в нижней доле правого легкого.

нике 21.01.03 оставалась диффузная деформация легочного рисунка за счет утолщения соединительной ткани интерстиция, симптомы везикулярной эмфиземы и утолщение плевральных оболочек. При контрольной КТ 15.07.03 отмечена полная нормализация пневматизации легочной ткани (рис. 6, б).

Особенностью данного случая является отсутствие анамнестических данных, указывающих на наличие иммуносупрессии. Однако отсутствие быстрого позитивного ответа на общепринятую антибактериальную терапию, положительная РНИФ при исследовании БАЛЖ, отрицательные результаты при микробиологическом исследовании и вы-

сокая клиническая эффективность 2-недельного курса лечения ко-тримоксазолом указывают на высокую вероятность *Pneumocystis carinii* в этиологии данного случая пневмонии.

Пациент А., 58 лет, поступил в МЦ 13.12.2002 г. с жалобами на выраженную общую слабость, одышку в покое, боль в нижних отделах грудной клетки справа, непродуктивный кашель. В 2001 г. у больного диагностирован рак гортани T2N0M0, проведено оперативное лечение (резекция гортани с хордэктомией и трахеопищеводным шунтированием) и последующая лучевая терапия.

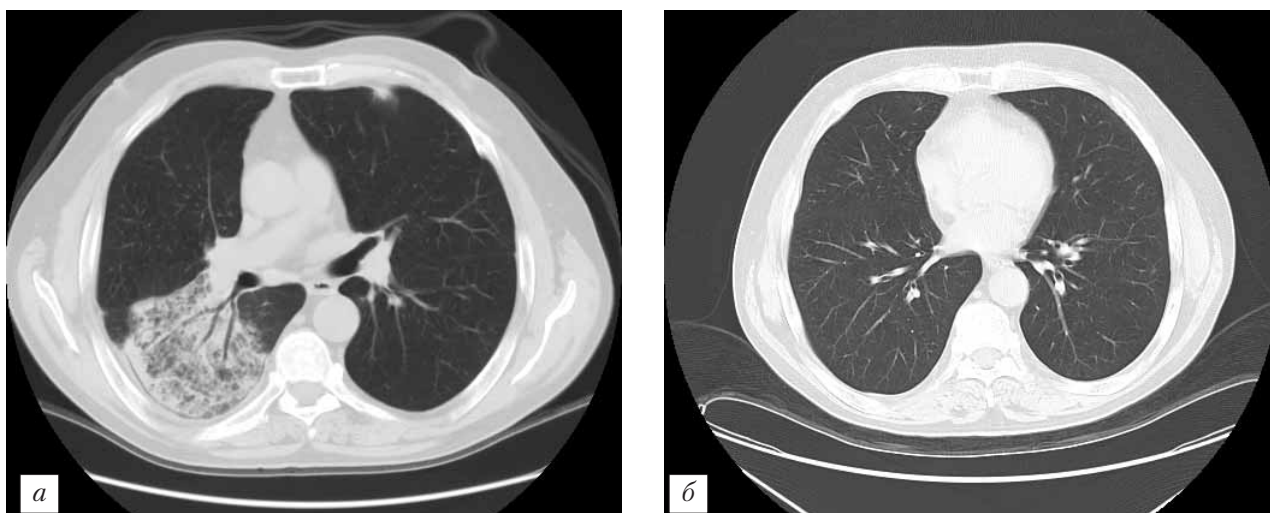


Рис. 6. Нижняя доля правого легкого при КТ органов грудной клетки больного М. выявляется участок неоднородного уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» с симптомом «воздушной» бронхографии (а). На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде полного восстановления пневматизации ткани правого легкого (б).

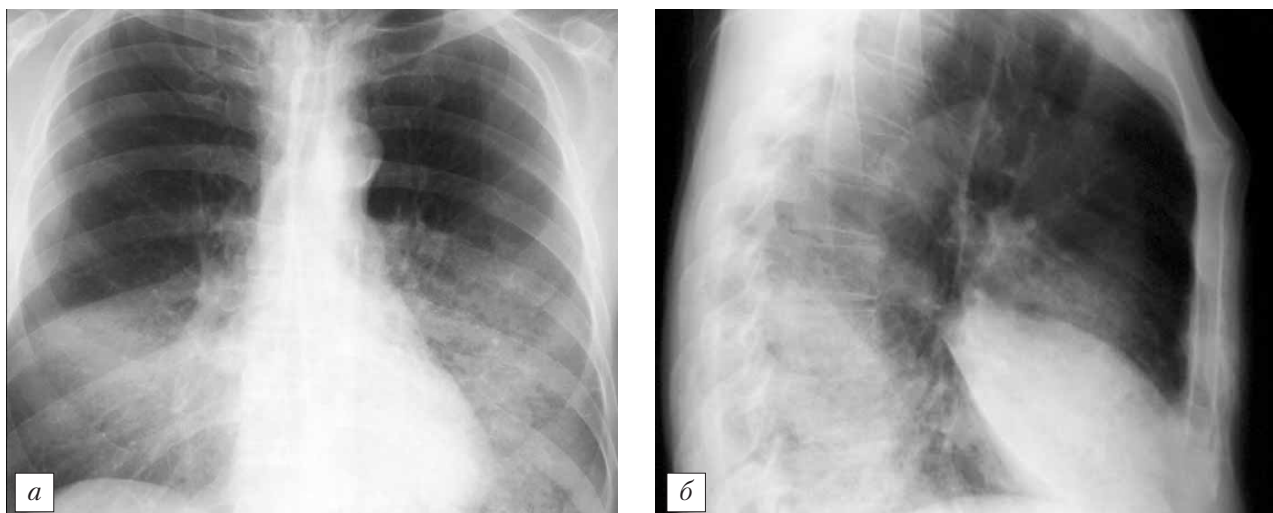


Рис. 7. Рентгенограммы грудной клетки больного А. в прямой (а) и правой боковой (б) проекциях. Отмечается билатеральное затемнение средних и нижних отделов легочных полей.

При поступлении состояние пациента тяжелое, лихорадка 38°C , дыхательная недостаточность с одышкой до 34 в минуту. Отмечено укорочение перкуторного тона справа по всей передней поверхности грудной клетки и слева в подлопаточной области. В этих же областях выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. В клиническом анализе крови при нормальном количестве лейкоцитов отмечен палочкоядерный сдвиг до 20,0%, лимфопения, увеличение СОЭ до 52 мм/ч. При биохимическом исследовании крови отмечалось повышение уровня креатинина (486 мкмоль/л при норме 0–124 мкмоль/л), мочевины (27,2 ммоль/л при норме

1,7–8,3 ммоль/л). Данные рентгенограммы ОГК представлены на рис. 7.

Диагностирована внебольничная двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония. Наличие измененных тканей в области гортани, присутствие инородного тела резко увеличивало риск инфекции, вызванной грамотрицательной резистентной микрофлорой, в том числе синегнойной инфекции. Назначен ципрофлоксацин внутривенно в суточной дозе 400 мг. Несмотря на проводимую терапию состояние больного не улучшалось, нарастали лихорадка, клинические и лабораторные признаки дыхательной и острой почечной недостаточности.

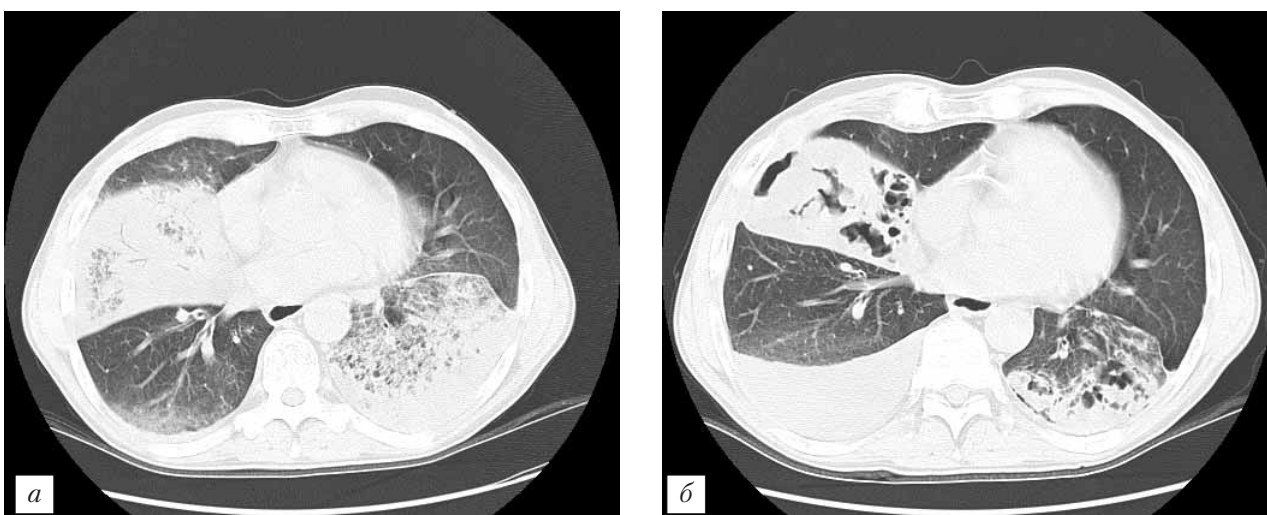


Рис. 8. Средняя доля правого легкого и нижняя доля левого легкого при КТ органов грудной клетки больного А. Определяется неоднородная консолидация легочной ткани с множеством мелких (до 5 мм) полостей деструкции (а). При динамическом наблюдении отмечено появление правостороннего выпота, увеличение размеров полостей деструкции с признаками обратного развития инфильтрации и некоторым объемным уменьшением долей (б).

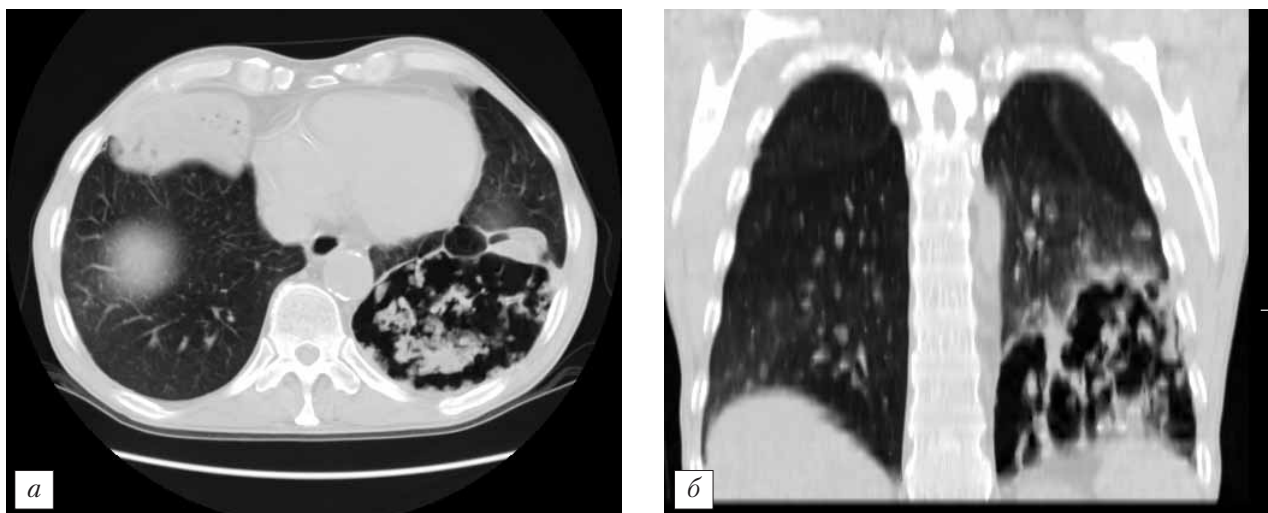


Рис. 9. КТ органов грудной клетки больного А. через 8 мес от начала заболевания (а) и мультипланарная реконструкция изображения, где отмечается формирование тонкостенной кисты в нижней доле левого легкого с наличием в ней остаточных участков некротизированной легочной ткани (б).

При КТ исследовании 17.12.02 (рис. 8, а) на фоне консолидации легочной ткани отмечено появление множественных мелких полостей деструкции. Было высказано подозрение на высокую вероятность пневмонии, вызванной полирезистентной микрофлорой, в связи с чем ципрофлоксацин отменен и назначен меропенем в дозе 3 г в сутки внутривенно. С целью этиологической верификации диагноза произведен БАЛЖ и биопсия защищенными щетками (15.12.02). Выявлена положительная РНИФ на *Pneumocystis carinii*. 18.12.02 начата терапия ко-тримоксазолом внутрь в суточной дозе 900 мг (по триметоприму). На 4-е сутки от начала терапии отмечено уменьшение степени дыхательной недостаточности, нормализация температуры тела. Терапия продолжалась в течение трех недель, на фоне которой отмечена полная нормализация самочувствия больного, прекращение продукции мокроты, значительное уменьшение воспалительной реакции крови. Однако рентгенологическая картина не претерпела существенных изменений. 28.01.03 пациент выписан на амбулаторное лечение. Через 3 нед после выписки из стационара произошло ухудшение самочувствия, усиление кашля с гнойным отделяемым из трахеостомы, вновь повысилась температура тела, появились боли при дыхании в правой половине грудной клетки. Больной был госпитализирован повторно для стационарного лечения 27.02.03. При КТ (рис. 8, б) в сравнении с результатами предыдущих исследований отмечено уменьшение распространенности воспалительной инфильтрации, сохранение полостей деструкции в обоих легких, увеличение количества выпота в правой плевральной полости. При исследовании крови отмечено отсутствие лабораторных признаков воспалительной реакции, однако сохранялось увеличение СОЭ до 88 мм/ч. Проведен повторный 3-недельный

курс терапии ко-тримоксазолом в дозе 960 мг в сутки (по триметоприму). Отмечены нормализация самочувствия, температуры тела, прекращение гнойных выделений из трахеостомы. При повторном исследовании аспирата из трахеи 20.03.02 бактериальных возбудителей не выделено, РНИФ с *Pneumocystis carinii* отрицательная. При исследовании иммунного статуса отмечено снижение CD4+ Т-лимфоцитов до 270 клеток в 1 мкл. Пациент выписан из стационара с рекомендацией постоянного приема ко-тримоксазола через день. 16.07.03., через 8 мес от начала заболевания, произведена контрольная КТ ОГК, данные которой представлены на рис. 9.

Выводы

1. Пневмоцистная пневмония является относительно редким заболеванием у пациентов без ВИЧ-инфекции, тем не менее необходимо помнить о ее возможности. Отсутствие настороженности в отношении пневмоцистной пневмонии может привести к существенному ухудшению состояния пациентов и, при определенных условиях, к неблагоприятному исходу.

2. У пациентов с иммунными нарушениями или при высокой вероятности таких нарушений возникновение лихорадки, воспалительной реакции крови, инфильтративного процесса в легких, иногда с деструкцией легочной ткани требует дополнительного обследования для выявления роли *Pneumocystis carinii* в этиологии пневмонии.

3. Диагноз пневмоцистной пневмонии может быть подтвержден выявлением *Pneumocystis carinii* в БАЛЖ методом РНИФ и достоверным клиническим эффектом при терапии ко-тримоксазолом.

4. Представляется целесообразным включение в схему стартовой антибактериальной терапии больных пневмонией с факторами риска пневмо-

цистной пневмонии ко-тримоксазола до получения результатов исследований на *Pneumocystis carinii* [8].

Литература

1. Barry S.M., Johnson M.A. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review of current issues in diagnosis and management. HIV Medicine 2001; 2:123-32.
2. Russian D.A., Levine S.J. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. Am J Med Sci 2001; 321:56-65.
3. Sepkowitz K.A. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002; 34:1098-107.
4. Lubis N., Baylis D., Short A., et al. Prospective cohort study showing changes in the monthly incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Postgrad Med J 2003; 79:164-6.
5. Каражас Н.В., Дехнич А.В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты. Клинический микробиологический журнал 1999; 1:12-22.
6. Webb R.W., Muller N.L., Naidich D.P. High-resolution CT of the lung. 3rd ed. 2001. p.396-403.
7. Fishman J.A. Treatment of infection due to *Pneumocystis carinii*. Antimicrob Agent Chemoter 1998; 6:1309-14.
8. Пневмоцистоз - эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации Комитета здравоохранения г. Москвы № 48. М.: 1999. 17 с.

УДК 579.861.2.044+615.281.015.8

Предотвращение селекции резистентных стафилококков в динамической системе *in vitro*, моделирующей фармакокинетику фторхинолонов

А.А. Фирсов, С.Н. Востров, И.Ю. Лубенко, Ю.А. Портной

Лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН, Москва, Россия

С целью проверки гипотезы о существовании диапазона концентраций, в пределах которого наиболее вероятно селекция устойчивых мутантов (*mutant selection window* – MSW), изучали изменения чувствительности метициллинорезистентного штамма *Staphylococcus aureus* при моделировании *in vitro* фармакокинетических профилей моксифлоксацина (МОК), левофлоксацина (ЛЕВ) и цiproфлоксацина (ЦИП). Во всех случаях имитировался многократный прием МОК, ЛЕВ (оба – один раз в сутки) и ЦИП (2 раза в сутки), при котором снижение уровней хинолонов было моноэкспоненциальным с периодом полувыведения 12; 6,8 и 4 ч соответственно. Моделируемые значения максимальной концентрации (C_{max}) были равны или ниже МПК, выше МПК, но ниже концентрации, предотвращающей образование устойчивых мутантов (*mutant prevention concentration* – MPC), или выше MPC. Соответствующие значения $C_{max}/MПК$ находились в интервале от 1,3 до 24. Для всех трех хинолонов наиболее значительное повышение МПК наблюда-

лось при значениях $C_{max}/MПК$, составлявших от 2 до 6, когда уровни МОК, ЛЕВ и ЦИП находились внутри MSW на протяжении большей части интервала дозирования. Никаких изменений в МПК не наблюдалось при минимальных значениях $C_{max}/MПК$ (<1,5), а также при максимальных значениях $C_{max}/MПК$ (18–24), когда уровни хинолонов были выше MPC на протяжении большей части интервала дозирования. Пороговые значения $C_{max}/MПК$, которые предотвращают селекцию резистентных мутантов, соответствуют суточной дозе МОК, которая составляет 66% от клинической, и суточным дозам левофлоксацина и цiproфлоксацина, составляющим 220 и 640% от клинических доз соответственно. Таким образом, МОК способен предотвратить селекцию устойчивых стафилококков, а ЛЕВ и ЦИП – нет. Полученные данные подтверждают концепцию MSW.

Ключевые слова: устойчивость, фторхинолоны, *Staphylococcus aureus*, динамическая модель *in vitro*.

Контактный адрес:
Александр Алексеевич Фирсов
119021, Москва, Большая Пироговская ул., д. 11
Тел.: (095) 708-3341
Факс: (095) 245-0295
Эл. почта: kindyn@nm.ru

Prevention of the selection of resistant staphylococci in an *in vitro* dynamic model that simulates fluoroquinolone pharmacokinetics

A.A. Firsov, S.N. Vostrov, I.Yu. Lubenko, Yu.A. Portnoy

Department of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

To study the hypothesis of the mutant selection window (MSW) in a pharmacodynamic context, the susceptibility of a clinical isolate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to moxifloxacin (MOX), levofloxacin (LEV) and ciprofloxacin (CIP) was tested daily using an *in vitro* dynamic model that simulates human pharmacokinetics. A series of monoexponential pharmacokinetic profiles that mimic once-daily administration of MOX (half-life 12 h) and LEV (half-life 6.8 h) and twice-daily administration of CIP (half-life 4 h) provided peak concentrations (C_{max}) that equaled the MIC, fell between the MIC and the mutant prevention concentration (MPC), i.e., inside the MSW, or that exceeded the MPC. The respective ratios of C_{max} to MIC varied from 1.3 to 24. With all three quinolones, the greatest increases in MIC

were observed at $C_{max}/MICs$ of 2–6, that corresponded to quinolone concentrations within the MSW over most of the dosing interval. No changes in MIC were observed with the smallest $C_{max}/MICs$ (<1.5) and at the highest $C_{max}/MICs$ (18–24) where quinolone concentrations exceeded the MPC over most of the dosing interval. These «protective» C_{max}/MIC ratios correspond to 66% of the usual clinical dose of MOX, 220% – of LEV and 640% of – CIP. Thus, MOX may protect against resistance development at sub-therapeutic doses whereas LEV and CIP provide a similar effect only at doses that exceed their usual clinical doses. These data support the MSW concept.

Key words: resistance, fluoroquinolones, *Staphylococcus aureus*, *in vitro* dynamic model.

Введение

Особенностью современной антимикробной терапии является все более широкое использование новых препаратов, которые отличаются от своих предшественников не столько большей активностью, сколько фармакокинетическими преимуществами. Это обстоятельство вынудило пересмотреть традиционную методологию отбора и сравнения новых антибиотиков по МПК и МБК, поскольку ни тот, ни другой показатель не отражает особенностей их фармакокинетики. Именно поэтому столь бурное развитие приобрели исследования антимикробного эффекта с помощью динамических систем [1], позволяющих моделировать *in vitro* фармакокинетические профили, которые реализуются у больного, получающего лечение антибиотиком.

Эти исследования открыли возможность прогнозирования эффекта новых препаратов, в частности фторхинолонов, установить пороговые значения их концентрации, обеспечивающие необходимый уровень эффективности в клинике, и рекомендовать оптимальные схемы дозирования [2]. Основой для таких прогнозов стало установление зависимости антимикробного эффекта от площади под фармакокинетической кривой (ПФК) «концентрация антибиотика – время», отнесенной к МПК (ПФК/МПК), которую удалось получить с помощью динамических систем [3–6].

Вместе с тем способность нового препарата вызывать гибель чувствительной части популяции, а

именно она обычно оказывается основной мишенью в динамической системе, вовсе не обязательно отражает его способность воздействовать на резистентные клетки, появляющиеся в результате спонтанных мутаций. Иными словами, исследования антимикробного эффекта как такового (динамика гибели чувствительных бактерий под действием антибиотика) отнюдь не заменяют оценки препарата как потенциального супрессора селекции устойчивых микроорганизмов.

До последнего времени этот аспект лишь изредка просматривался в работах, выполненных с помощью динамических систем [7–11]. Наблюдения за резистентной субпопуляцией носили случайный характер, а узость диапазона моделируемых значений ПФК/МПК не позволяла всерьез рассчитывать на установление взаимосвязи между селекцией устойчивых микроорганизмов и ПФК/МПК или отношением максимальной концентрации антибиотика (C_{max}) к МПК ($C_{max}/МПК$).

Целенаправленные попытки проследить зависимость резистентности от ПФК/МПК или от $C_{max}/МПК$ путем варьирования их значений в широких пределах были предприняты совсем недавно [12–17], однако в большинстве случаев они оказались неудачными. На этом фоне особенно странным выглядит стремление авторов названных работ прогнозировать критические уровни ПФК/МПК или $C_{max}/МПК$, которые якобы способны предотвратить селекцию устойчивых мутантов. Как и следовало

ожидать, такие прогнозы оказались весьма противоречивыми. Например, величина ПФК/МПК для грепафлоксацина, которая должна быть достаточной для подавления резистентности *Streptococcus pneumoniae*, по одним данным была оценена в 32 ч [12], а по другим – в 80 ч [18, 19]. Еще заметнее расходились подобные оценки для левофлоксацина – от 9 ч [12] до 26 ч [14] и даже 50 ч [19].

Столь большая разница в полученных результатах может быть обусловлена разными причинами, среди которых: очевидный дефицит данных – во многих случаях [12, 14, 15, 18–23] проследить динамику селекции резистентных бактерий просто не удалось; недостаточная продолжительность наблюдений (нередко 1–2 сут [12–16, 18, 19, 21, 22]), не позволявшая дожидаться видимых изменений в чувствительности; низкая посевная доза (менее 10^7 КОЕ/мл [13, 18]), которая могла вовсе не содержать спонтанных мутантов, и т.д.

Наряду с неадекватным планированием экспериментов негативную роль сыграл и неадекватный анализ полученных данных, в частности, попытки установить линейную корреляцию между изменениями в чувствительности и ПФК/МПК [17], хотя она может быть и нелинейной. Дело в том, что моделируемые концентрации антибиотиков могут находиться как внутри, так и вне так называемого окна, в пределах которого наиболее вероятна селекция устойчивых мутантов (*mutant selection window* [24] – MSW). Это окно отражает диапазон от МПК до концентрации антибиотика, предотвращающей селекцию устойчивых мутантов (*mutant prevention concentration* – МРС).

С целью проверки этой концепции изучена динамика изменения чувствительности *Staphylococcus aureus* при моделировании *in vitro* фармакокинетики моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина с начальными концентрациями ниже МПК, внутри MSW или выше МРС.

Материал и методы исследования

Фторхинолоны, микроорганизм и оценка его чувствительности. Образцы субстанций моксифлоксацина и ципрофлоксацина были любезно предоставлены компанией Байер, а левофлоксацина – компанией Орто-МакНейл. Для исследования был выбран метициллинорезистентный клинический штамм *S. aureus* 201.

Значения МПК хинолонов определяли методом серийных разведений в трех повторностях после 24-часовой экспозиции в бульоне *Мюллера–Хинтона* (МХБ), обогащенном ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} , при посевной дозе 10^6 КОЕ/мл. Для получения более точных значений МПК использовали различные

исходные концентрации каждого хинолона (3, 4 и 5 мкг/мл) [25]. Величина МПК моксифлоксацина для изученного штамма *S. aureus* составляла 0,09 мкг/мл, левофлоксацина – 0,6 мкг/мл, а ципрофлоксацина – 0,8 мкг/мл.

Для определения МРС клетки *S. aureus* инкубировали в МХБ в течение 24 ч, затем центрифугировали в течение 10 мин при 4000 об., отделяли от супернатанта и ресуспендировали в МХБ таким образом, чтобы концентрация полученной суспензии составляла 10^{10} КОЕ/мл [24]. Эту суспензию в объеме 1 мл вносили в чашки Петри с агаром, содержащим хинолон в концентрациях, превышающих величину МПК соответствующего хинолона. Чашки инкубировали при 37° С в течение 48 ч, после чего визуально подсчитывали число КОЕ на поверхности агаризованной среды. МРС оценивали, определяя зависимость величины КОЕ (в логарифмах) на чашке от концентрации хинолона. За величину МРС принимали значение точки пересечения графика с осью *x*, то есть наименьшее значение концентрации хинолона, при котором не образуются колонии [24]. Значения МРС моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина составляли соответственно 0,34; 1,75 и 2,83 мкг/мл.

Моделирование фармакокинетических профилей хинолонов. Во всех случаях воспроизводились моноэкспоненциальные профили, которые могут создаваться в крови человека при ежедневном приеме моксифлоксацина и левофлоксацина один раз в сутки, а ципрофлоксацина – два раза в сутки. Моделируемые значения периода полувыведения моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина составляли 12 ч [6], 6,8 ч [6] и 4,0 ч [3] соответственно.

Суточные дозы каждого хинолона были подобраны таким образом, чтобы соответствующие им отношения C_{\max} к МПК были близкими: от 1,3–1,5 до 18–24, а время, в течение которого концентрация хинолонов находилась в пределах MSW (T_{MSW}), варьировало от менее 20% до 90% интервала дозирования (рис. 1).

Динамическая система *in vitro*. Динамическая система, использованная в работе, была описана нами ранее [26]. Она представляла собой два сосуда, один со свежим МХБ, другой с МХБ, содержащим бактериальную культуру (контрольный опыт) или бактериальную культуру с антибиотиком. При помощи перистальтического насоса МХБ из 1-го сосуда подавали во 2-й, объем раствора в котором составлял 60 мл, а при помощи другого насоса раствор из 2-го сосуда выводили с той же скоростью. Скорость потока составляла 3,5 мл/ч для моксифлоксацина, 6,1 мл/ч для левофлоксацина и 10,4 мл/ч для ципрофлоксацина, что обеспечивало

моноэкспоненциальную элиминацию хинолонов и бактериальной культуры из системы с константой скорости, равной 0,06; 0,1 и 0,17 ч⁻¹ соответственно. Надежность воспроизведения фармакокинетических профилей хинолонов в описанной динамической системе была подтверждена ранее [27].

Перед началом опыта систему заполняли свежим МХБ и термостатировали при 37° С. Во 2-й сосуд вносили 18-часовую бактериальную культуру (6×10⁹ КОЕ/мл – около 10⁸ КОЕ/мл в 60 мл раствора в сосуде), инкубировали в течение 2 ч, после чего вводили хинолон.

Выбор продолжительности эксперимента. Для выбора оптимальной продолжительности эксперимента предварительно было изучено изменение уровня чувствительности микроорганизма при ежедневном введении моксифлоксацина и левофлоксацина в течение 5 сут. При этом суточные дозы хинолонов были подобраны таким образом, чтобы значения их максимальных концентраций были близки соответствующим значениям МРС, а минимальных концентраций – значениям МПК (см. рис. 1).

Анализ изменений в чувствительности *S. aureus*. Для выявления возможных изменений в чувствительности величину МПК каждого хинолона по отношению к субкультурам, отобраным из системы, определяли через каждые 24 ч. Стабильность изменений в чувствительности *S. aureus* проверяли путем последовательных пересевов субкультур, выделенных на 3–5-е сутки экспозиции в динамической системе. Сразу после отбора проб и после 3-, 7- и 10-го пересевов определяли МПК описанным выше способом.

Зависимость изменения чувствительности *S. aureus*, выраженная отношением величины МПК в конце опыта к ее исходному значению (МПК_{final}/МПК_{initial}), от T_{MSW} описывали при помощи функции:

$$Y = (1 - Y_{max}) / \{1 + \exp [(x - x_0) / dx]\} + Y_{max}$$
, где Y – отношение МПК_{final}/МПК_{initial} и Y_{max} – его

максимальное значение, x – T_{MSW}, x₀ – значение T_{MSW}, соответствующее величине Y_{max}/2, dx – параметр.

Результаты исследования

Возможности выявления селекции устойчивых мутантов в динамической системе. Для установления минимальной продолжительности эксперимента, позволяющей обнаруживать изменения в чувствительности *S. aureus*, моделировали 5-дневное введение моксифлоксацина и левофлоксацина в дозах, соответствующих значениям C_{max}/МПК, равным 4 и 5,6 соответственно. При этих значениях C_{max}/МПК уровни обоих хинолонов находились внутри MSW на протяжении большей части интервала дозирования (см. рис. 1, а).

Как видно на рис. 1, б, на фоне введения моксифлоксацина и левофлоксацина происходит систематическое возрастание значений МПК, заметное уже после 3-й дозы. Повышенные значения МПК сохранялись и после 3–10 пересевов культур, выделенных на 3–5-е сутки экспозиции *S. aureus* в динамической системе (таблица), что указывает на стабильность выявленных изменений в чувствительности *S. aureus*. Поскольку стабильное повышение МПК наблюдалось уже после 3-й дозы, длительность введения хинолонов в последующих экспериментах была ограничена 3 сутками.

Селекция устойчивых мутантов в зависимости от C_{max}/МПК. Отношения величины МПК после 3-кратного введения моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина к соответствующим исходным значениям приведены на рис. 2. Наиболее заметное снижение чувствительности *S. aureus* (повышение величины отношения МПК_{final}/МПК_{initial}) происходит при значениях C_{max}/МПК от 2–3 до 4–6, когда концентрация хинолонов находится внутри MSW на протяжении большей части суток (значения T_{MSW} составляют 50–90% от интервала дозирования). Менее выраженное, хотя и значительное возра-

Изменения МПК хинолонов до и после 5-дневной экспозиции *S. aureus*

Хинолон	Продолжительность экспозиции, сутки	МПК, мкг/мл				
		до экспозиции	сразу после отбора пробы	после 3-го посева	после 7-го посева	после 10-го посева
Моксифлоксацин	3		0,25	0,25	0,19	0,19
	4	0,09	0,37	0,31	0,31	0,37
	5		0,5	0,5	0,5	0,5
Левофлоксацин	3		1	1	0,75	0,75
	4	0,6	2	2	1,5	1,5
	5		2	2	1,5	1,5

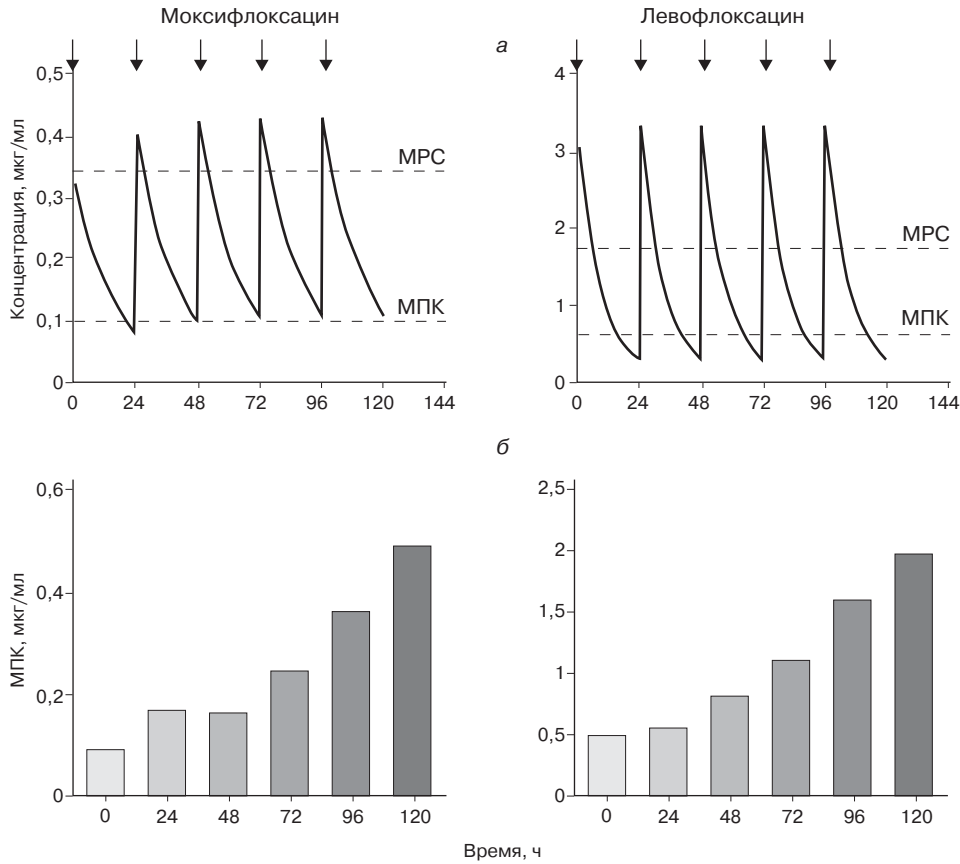


Рис. 1. Моделируемые фармакокинетические профили (а) и изменения в чувствительности *S. aureus* 201 (б) в процессе 5-дневного введения моксифлоксацина ($C_{max}/MPK = 4$) и левофлоксацина ($C_{max}/MPK = 5,6$).

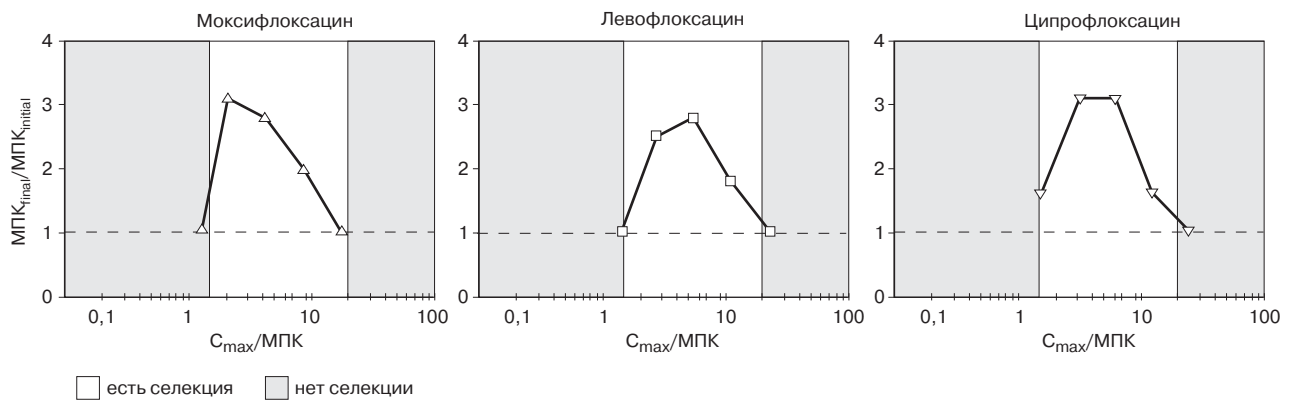


Рис. 2. Снижение чувствительности *S. aureus* к хинолонам при различных значениях C_{max}/MPK .

стание $MPK_{final}/MPK_{initial}$ наблюдается при значениях C_{max}/MPK от 8 до 12 ($T_{MSW} - 40-50\%$ от интервала дозирования). При наименьших из моделированных значений C_{max}/MPK (1,3–1,5), как и при наибольших значениях (18–24), когда уровни хино-

лонов были вне MSW ($T_{MSW} \geq 20\%$ от интервала дозирования), никаких изменений в чувствительности *S. aureus* не происходит.

Роль времени, в течение которого концентрация находится внутри MSW, становится очевидной при

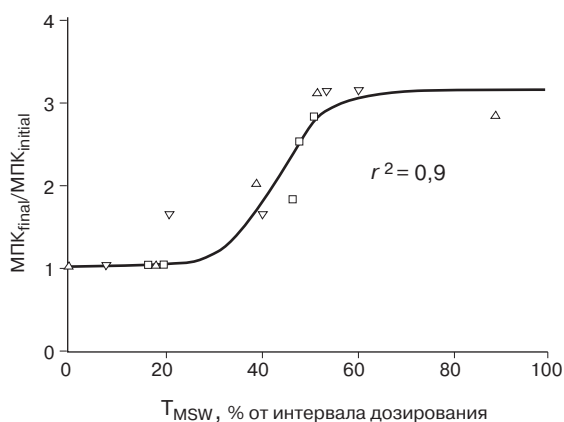


Рис. 3. Зависимость снижения чувствительности *S. aureus* от T_{MSW} для моксифлоксацина (треугольники), левофлоксацина (квадраты) и ципрофлоксацина (перевернутые треугольники) – комбинированные данные. $Y_{max} = 3,1$; $x_0 = 44$; $dx = 4,6$.

сопоставлении $MПК_{final}/MПК_{initial}$ с T_{MSW} (рис. 3). Зависимость $MПК_{final}/MПК_{initial}$ от T_{MSW} имеет форму сигмоиды, описываемой вышеприведенным уравнением, с высоким коэффициентом корреляции ($r^2 = 0,9$). Как видно на рис. 3, вне зависимости от величины $C_{max}/MПК$ селекция устойчивых мутантов *S. aureus* происходит, если значение T_{MSW} составляет более чем 20% от интервала дозирования.

Обсуждение результатов исследования

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что селекция резистентных стафилококков происходит при концентрациях хинолонов, превышающих их МПК, но не превышающих МРС, т.е. внутри MSW. При этом наибольшие потери в чувствительности *S. aureus* наблюдаются при значениях $C_{max}/MПК$ моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина от 2 до 6, когда T_{MSW} составляет более 20% от интервала дозирования. В то же время никаких изменений в чувствительности не происходит при значениях $C_{max}/MПК < 1,5$ и > 20 . Таким образом, в изученном диапазоне смоделированных значений $C_{max}/MПК$ можно выделить три области, одна из которых ассоциируется с селекци-

ей резистентных стафилококков ($1,5 < C_{max}/MПК < 20$), а две – нет ($C_{max}/MПК < 1,5$ и $C_{max}/MПК > 20$) (см. рис. 2).

Наличие первой из этих «безопасных» областей представляет лишь теоретический интерес, поскольку при столь малых значениях $C_{max}/MПК$ хинолоны не способны подавить даже чувствительную часть популяции. Наличие второй «безопасной» области ($C_{max}/MПК > 20$), в которой все три хинолона вызывают гибель стафилококков, напротив, весьма важно в практическом отношении. В частности потому, что правую границу этой области ($C_{max}/MПК \geq 20$) можно считать пороговым значением $C_{max}/MПК$, обеспечивающим подавление селекции резистентных мутантов.

Хотя для изученных хинолонов эти пороговые значения примерно одинаковы, они соответствуют совершенно различным суточным дозам. Так, для моксифлоксацина оно соответствует дозе, которая составляет 66% от клинической (400 мг), в то время как для левофлоксацина и ципрофлоксацина – дозам, составляющим 220 и 640% от клинических (500 и 2×500 мг соответственно). Таким образом, моксифлоксацин в рекомендуемой дозе способен предотвратить селекцию устойчивых стафилококков, а левофлоксацин и ципрофлоксацин – нет.

Полученные в настоящем исследовании зависимости $MПК_{final}/MПК_{initial}$ от логарифма $C_{max}/MПК$ (см. рис. 2) по своей форме напоминают аналогичные зависимости, установленные для ПФК/МПК гатифлоксацина в отношении *S. aureus* [28] и моксифлоксацина в отношении *S. pneumoniae* [29]. И те, и другие нелинейны, поэтому могут быть описаны лишь более сложными функциями, например функцией Гаусса [28, 29]. В целом, эти данные согласуются с концепцией MSW [24], а также свидетельствуют о возможности использования динамических систем *in vitro* для прогнозирования способности антибиотиков препятствовать селекции устойчивых мутантов, хотя для подтверждения этих выводов необходимо продолжение подобных исследований с использованием других видов бактерий.

Благодарность. Данное исследование частично было поддержано грантом компании Bayer.

Литература

1. Фирсов А.А., Назаров А.Д., Черных В.М. Фармакокинетические подходы к оптимизации антибиотикотерапии. Итоги науки и техники. ВИНТИ, Москва. 1989; 17:1-228.

2. Firsov A.A., Zinner S.H. Use of modeling techniques to aid in antibiotic selection. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3:35-43.
3. Firsov A.A., Vostrov S.N., Shevchenko A.A., Portnoy Yu.A., Zinner S.H. A new approach to *in vitro* com-

- parisons of antibiotics in dynamic models: equivalent area under the curve/MIC breakpoints and equiefficient doses of trovafloxacin and ciprofloxacin against bacteria of similar susceptibilities. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2841-7.
4. Vostrov S.N., Kononenko O.V., Lubenko I.Y., Zinner S.H., Firsov A.A. Comparative pharmacodynamics of gatifloxacin and ciprofloxacin in an *in vitro* dynamic model: prediction of equiefficient doses and the breakpoints of the area under the curve/MIC ratio. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:879-84.
 5. Firsov A.A., Zinner S.H., Lubenko I.Y., Vostrov S.N. Gemifloxacin and ciprofloxacin pharmacodynamics in an *in vitro* dynamic model: prediction of the equivalent AUC/MIC breakpoints and doses. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:407-14.
 6. Firsov A.A., Lubenko I.Y., Vostrov S.N., Kononenko O.V., Zinner S.H., Portnoy Y.A. Comparative pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin in an *in vitro* dynamic model: prediction of the equivalent AUC/MIC breakpoints and equiefficient doses. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:725-32.
 7. Blaser J.B., Stone B., Groner M.C., Zinner S.H. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine the importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1054-60.
 8. Dudley M.N., Mandler H.D., Gilbert D., Ericson J., Mayer K.H., Zinner S.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin. *Studies in vivo and in an in vitro model*. *Am J Med* 1987; 82(Suppl. 4A): 363-8.
 9. Madaras-Kelly K.J., Larsson A.J., Rotschafer J.C. A pharmacodynamic evaluation of ciprofloxacin and ofloxacin against two strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:703-10.
 10. Madaras-Kelly K.J., Ostergaard B.E., Hovde L.B., Rotschafer J.C. Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:627-32.
 11. Marchbanks C.R., McKiel J.R., Gilbert D.H., et al. Dose ranging and fractionation of intravenous ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1756-63.
 12. Klepser M.E., Ernst E.J., Petzold C.R., Rhomberg P., Doern G.V. Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in a dynamic *in vitro* model. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 673-8.
 13. Lacy M.K., Lu W., Xu X., et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:672-7.
 14. Madaras-Kelly, K.J., Demasters T.A. *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37:253-60.
 15. Ross G.H., Wright D.H., Hovde L.B., Peterson M.L., Rotschafer J.C. Fluoroquinolone resistance in anaerobic bacteria following exposure to levofloxacin, trovafloxacin, and sparfloxacin in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2136-40.
 16. Wright, D.H., Gunderson S.M., Hovde L.B., Ross G.H., Ibrahim A.S., Rotschafer J.C. Comparative pharmacodynamics of three newer fluoroquinolones versus six strains of staphylococci in an *in vitro* model under aerobic and anaerobic conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1561-3.
 17. MacGowan A.P., Rogers C.A., Holt H.A., Bowker K.E. Activities of moxifloxacin against, and emergence of resistance in, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1088-95.
 18. Coyle E.A., Kaatz G.W., Rybak M.J. Activities of newer fluoroquinolones against ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1654-9.
 19. Zhanel, G.G., Walters M., Laing N., Hoban D.J. *In vitro* pharmacodynamic modelling simulating free serum concentrations of fluoroquinolones against multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:435-40.
 20. Aeschlimann J.R., Kaatz G.W., Rybak M.J. The effects of NorA inhibition on the activities of levofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin against two genetically related strains of *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* infection model. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:343-9.
 21. Peterson M.L., Hovde L.B., Wright D.H., Brown G.H., Hoang A.D., Rotschafer J.C. Pharmacodynamics of trovafloxacin and levofloxacin against *Bacteroides fragilis* in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:203-10.
 22. Peterson M.L., Hovde L.B., Wright D.H., et al. Fluoroquinolone resistance in *Bacteroides fragilis* following sparfloxacin exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2251-5.
 23. Thorburn C.E., Edwards D.I. The effect of pharmacokinetics on the bactericidal activity of ciprofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and the emergence of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:15-22.
 24. Zhao X., Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl 3): S147-56.
 25. Hyatt J.M., Nix D.E., Schentag J.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamic activities of ciprofloxacin against strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa* for which MICs are similar. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2730-7.

26. Firsov A.A., Vostrov S.N., Shevchenko A.A., Cornaglia G. Parameters of bacterial killing and regrowth kinetics and antimicrobial effect examined in terms of area under the concentration-time curve relationships: action of ciprofloxacin against *Escherichia coli* in an *in vitro* dynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1281-7.
27. Firsov A.A., Shevchenko A.A., Vostrov S.N., Zinner S.H. Inter- and intraquinolone predictors of antimicrobial effect in an *in vitro* dynamic model: new insight into a widely used concept. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:659-65.
28. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Yu., Zinner S.H., Portnoy Yu.A. Concentration-dependent changes in the susceptibility and killing of *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* dynamic model that simulates normal and impaired gatifloxacin elimination. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:60-6.
29. Zinner S.H., Lubenko I.Y., Gilbert D., et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:616-22.

УДК 615.33.07

Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и Роцефина®

П.А. Ламберт, Б.Р. Конвей

Фармацевтическая школа Астона, Отдел наук о жизни и здоровье, Астонский университет, Бирмингем, Великобритания

*Переведена и печатается с согласия авторов и редакции «Journal of Chemotherapy» 2003; 15:357-68.**Редакторы журнала «Journal of Chemotherapy» не несут ответственности за ошибки, которые могли возникнуть в процессе перевода оригинальной статьи с английского на русский язык.*

Проведено сравнение фармацевтического качества Роцефина® с 34 генерическими препаратами цефтриаксона. В 18 случаях выявлено нарушение стандартов качества, установленных Европейской и Американской фармакопеями, включая нарушение стерильности (4 препарата) и наличие примесей (5 препаратов). Все 34 протестированных генерических препарата цефтриаксона не соответствовали требованиям спецификации для Роцефина®, предъявляемым компа-

нией Roche. Зарегистрировано 100 отклонений от фармацевтических стандартов компании Roche, наиболее частыми из которых, выявленными при тестировании генериков цефтриаксона, были нарушение требований к прозрачности раствора (30 препаратов) и наличие примеси тиотриазина (33 препарата).

Ключевые слова: цефтриаксон, Роцефин®, генерические препараты, фармацевтическое качество.

Pharmaceutical Quality of Ceftriaxone Generic Drug Products Compared with Rocephin®

P.A. Lambert, B.R. Conway

Aston Pharmacy School, Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, UK

*Translated and reprinted with permission from "Journal of Chemotherapy" 2003; 15:357-68.**The Editors of the «Journal of Chemotherapy» are not responsible for any errors that may have occurred in the process of translating the original article from English into Russian.*

The pharmaceutical qualities of 34 ceftriaxone generic products were compared with Rocephin as the refer-

ence standard. Quality standards specified in the European and US Pharmacopoeias were violated on 18 occasions, including those for sterility (4 products) and impurities (5 products). All 34 generics tested failed to meet Roche specifications for Rocephin®, with 100 contraventions of the Roche Pharmaceutical standards. The most common failures amongst generic drug products were clarity of solution (30 products) and presence of thiotriazinone (33 products).

Key words: Ceftriaxone, Rocephin®, generics, pharmaceutical quality.

Контактный адрес:

Lambert P.A.

Aston Pharmacy School, Life and Health Sciences,
Aston University, Aston Triangle,
Birmingham B4 7ET, UK

Тел.: +44 121 359 3611

Факс: +44 121 359 0572

Эл. почта: P.A.Lambert@aston.ac.uk

Введение

Цефтриаксон является цефалоспорином широкого спектра действия с длительным периодом полувыведения, что позволяет вводить его внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки. С момента выхода на фармацевтический рынок в 1982 г. цефтриаксон проявил себя как высокоэффективный препарат при лечении широкого круга инфекций [1, 2], включая инфекции нижних отделов дыхательных путей, острый средний отит, инфекции кожи, мочевыводящих путей, воспалительные заболевания органов малого таза, бактериальный сепсис, инфекции костей и суставов, бактериальный менингит, неосложненную гонорею, болезнь Лайма, а также при проведении антибиотикопрофилактики в хирургии [3–7].

Цефтриаксон запатентован, производится и распространяется компанией Hoffmann-La Roche Ltd. под торговым названием Роцефин®. Во многих странах срок действия патента на Роцефин® истек, в результате чего рынок заполнили генерические препараты цефтриаксона. Однако в США, Италии, Канаде и некоторых других странах патент на Роцефин® до сих пор действует.

Увеличение частоты нежелательных реакций, связанных с использованием генериков, позволяет говорить о том, что общие международные стандарты для препаратов, вводимых путем *внутривенной* (в/в) инфузии, в некоторых особых ситуациях могут оказаться неадекватными [8]. В частности, пациенты с бактериальным менингитом, которым показана терапия цефтриаксоном, часто находятся в критическом состоянии, в связи с чем любые используемые у них лекарственные препараты должны быть только самого высокого качества.

Роцефин® и другие протестированные препараты цефтриаксона представляют собой порошок для инъекций, который производится в асептических условиях. Однако микробная контаминация является не единственной серьезной проблемой, связанной с качеством препарата. Посторонние частицы, продукты разрушения, остатки растворителя, а также загрязнение неорганическими веществами – все это представляет потенциальную угрозу для здоровья пациента.

Различные твердые частицы постоянно присутствуют в окружающей среде, причем даже там, где созданы асептические условия. В отличие от растворов, которые можно очистить методом асептической фильтрации, уменьшить контаминацию частицами выпускаемых в виде порошка цефалоспоринов после ее возникновения невозможно. Загрязнение лекарственных препаратов может произойти

во время их производства, транспортировки или хранения, а также при непосредственном использовании в клинических условиях, например, возможность попадания микроскопических частиц стекла при вскрытии ампулы [9], частиц резины или пластика, из которых изготовлены пробки флаконов и шприцы [10]. Последствия подобной контаминации могут носить как локальный, так и системный характер. Так, например, приблизительно у половины пациентов, которым лекарственные препараты вводятся внутривенно, развивается флебит, при этом в большинстве случаев он связан с попаданием в кровоток различных микрочастиц [11]. Контаминация легких частицами, возникающая при в/в введении препарата, может приводить к развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых и полиорганной недостаточности [12–14]. Также представляет проблему загрязнение препарата частицами металла, нарушающими его стабильность, и тем самым делающим его токсичным. Так, например, присутствие частиц алюминия в растворах для парентерального введения и в диализной жидкости связывают с развитием так называемой диализной деменции и остеодинтрофии у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью [8].

Фармацевтическое качество Роцефина® соответствует перечню тестов и требованиям спецификации, изложенным в стандартной операционной процедуре компании Roche по тестированию препаратов [15] и/или в Американской (АФ) и Европейской (ЕФ) фармакопеях [16, 17]. В данной статье представлены результаты сравнительной оценки фармацевтического качества Роцефина® и 34 имеющихся на рынке генерических препаратов цефтриаксона.

Материал и методы исследования

Генерические препараты

Производители и номера партий 34 протестированных генерических препаратов цефтриаксона представлены в табл. 1.

Тесты. Всего было проведено 17 количественных и качественных фармацевтических тестов для оценки физической и химической чистоты препаратов, описанных в АФ и ЕФ [16, 17]. Изучались следующие характеристики препаратов: цвет порошка, прозрачность раствора, цветность раствора, рН раствора, оптическое вращение, содержание воды, наличие остатков растворителя, тяжелых металлов, соответствующих продуктов разрушения, неизвестных примесей, общее содержание примесей, наличие видимых частиц и микрочастиц, масса содержимого флакона (минимальное/максималь-

Таблица 1. Роцефин® и протестированные генерические препараты цефтриаксона

Препарат	Компания-производитель	Страна-производитель	Номер партии	Срок годности
Роцефин®	Roche Pharmaceuticals	Швейцария	B2603	12/2005
Аксон®	Samchundang	Корея	CFAOV2002	01/2005
Броадцеф®	Sanjivani	Индия	SPL0402	06/2004
Цефаксона®	Pisa	Мексика	052421	02/2005
Цефаксон®	Lupin	Индия	CXC 212	06/2004
Цефаксон®	Bosch Pharma	Пакистан	A21 34	05/2005
Цефтрекс®	Biolabs	Малайзия	C152	12/2004
Цефтриаксон®	Antibiotice SA	Румыния	P051009	05/2004
Цефтриаксона GI®	Labs Galen	Мексика	1937020407	04/2004
Цефтриаксона GI®	Precimex	Мексика	CX0052	05/2004
Цефтриаксона натрий®	EMS	Бразилия	23202.1	04/2004
Цефтриаксона натрий®	Europharma	Бразилия	000202.B	04/2004
Цефтриаксон Цеф 3®	Dankos Indonesia	Филиппины	06605/01	11/2004
Цефтриаксон®	Dankos	Индонезия	320406	10/2004
Цефтриаксон®	GNR	Франция	2001	01/2004
Цефтриаксон®	Irex	Франция	0000018	11/2003
Цефтриаксон®	Karnataka India	Филиппины	440022	02/2005
Цериксон®	CKD	Корея	CA008	07/2003
Десфин®	Deva	Турция	различные партии	02/2004
Эллицеф®	Farenheit	Индонезия	RA1273	10/2004
Кептрикс®	Biolab Thailand	Филиппины	P21003/A	01/2004
KGE Цефтриаксон®	Kukje	Корея	30021	12/2004
LGP Цефтриаксон®	LG Chem	Корея	2001	04/2005
Мерцефекс®	Merck	Пакистан	RS.386.91	04/2003
Новоцеф®	Eczacibasi	Турция	206326	06/2004
Офрамакс®	Ranbaxy	Индия	9050237	12/2003
Титан®	Macter	Пакистан	2C10	06/2004
Тпнакцох®	Mustafa Nevzat	Грузия	1L28C	11/2003
Триахсон®	Hanmi	Корея	различные партии	12/2004
Трицеф®	Ali Gohar	Пакистан	A001	03/2004
Триджец®	Landson	Индонезия	TK05E01	01/2005
Триксон®	LBS Labs	Малайзия	134036	03/2005
Уноцеф®	Duopharma	Малайзия	KMN21007	07/2003
Вентраксин®	Venture	Пакистан	M1522	03/2005
Цефтрокс®	Zafa Pharma	Пакистан	110	08/2005

ное значение), среднее значение массы содержимого флакона, содержание бактериальных эндотоксинов, стерильность раствора.

Цвет порошка. Оценка цвета субстанции проводилась визуально в соответствии со стандартами, описанными в «Книге цветов Мансела» («Munsell Book of Color», 1996) [18].

Прозрачность раствора. Для приготовления раствора 5,9–6,1 г порошка растворяли в 50 мл воды с помощью распылителя Filterjet (размер пор – 0,8 мкм), в результате чего получался 12% водный раствор. Прозрачность оценивалась визуально по нерастворенному остатку, а также турбидиметриче-

ским методом с помощью турбидиметра Nash 2100N. Раствор, мутность которого равна 3,0 *формазиновым единицам мутности* (FTU), считался прозрачным. Также проводилось измерение прозрачности разведенного в 10 раз исходного раствора (1,2% водный раствор).

Цветность раствора. Для определения цветности использовался 12% водный раствор. Измерение проводили двумя методами. Первый метод: тестируемый раствор (5 мл) просматривался в горизонтально расположенной бесцветной пробирке (внутренний диаметр – 14 мм) на белом фоне в проходящем дневном свете и сравнивался со шкалой

цветности ЕФ [17]. Второй метод: результаты оценивались по той же шкале с помощью колориметра LICO 200.

рН раствора. Значение рН раствора определялось потенциометрическим методом (Metrohm рН-meter 713) в соответствии с требованиями ЕФ [17].

Оптическое вращение. Для приготовления раствора 0,48–0,52 г порошка (точная навеска) растворяли в 50 мл воды с помощью распылителя Filterjet (размер пор – 0,8 мкм). Оптическое вращение раствора определяли на поляриметре (Polarimeter 341, Perkin Elmer) при температуре 20° С и длине волны 589 нм в соответствии с общей методикой, описанной в ЕФ и АФ [15–17].

Поглощение (абсорбция) видимого света. Для приготовления раствора 5,9–6,1 г порошка (точная навеска) растворяли в 50 мл воды с помощью распылителя Filterjet (размер пор – 0,8 мкм). Поглощение (абсорбцию) света с длиной волн 420 и 500 нм измеряли с помощью спектрофотометра (Lambda 20, Perkin Elmer). Величину абсорбции вычисляли по следующей формуле:

$$A_{1\text{ см}}^{1\%} = \frac{A \times 50}{E \times (100 - W - L)}, \text{ где}$$

(для сухого, не содержащего растворитель вещества)

A – измеренная величина абсорбции; E – масса образца в граммах; W – содержание воды; L – содержание растворителя.

Содержание цефтриаксона и родственных соединений (ВЭЖХ, система 1). Содержание продуктов разрушения цефтриаксона определялось с помощью *высокоэффективной жидкостной хроматографии* (ВЭЖХ). От 110 до 130 мг тестируемой субстанции растворяли в 100 мл подвижной фазы, и далее образцы вводили в количестве 5 мкл, а элюаты контролировали спектрофотометрически при длине волны 254 нм.

Для тестирования использовалась аналитическая колонка ВЭЖХ LiChrosper 100 RP-18e 250×4,0 мм, 5 мкм с картриджем LiChroCART (Merck). Подвижная фаза состояла из ацетонитрила (500 мл), воды (440 мл), фосфатного буфера (рН 7,0; 55 мл), цитратного буфера (рН 5,0; 5 мл), тетрагептиламмония бромида (2,0 г) и тетрадециламмония бромида (2,0 г). Подвижные фазы подвергались дегазации, фильтрации и нагнетались со скоростью 1,5 мл/мин.

Раствор для тестирования пригодности системы готовили путем растворения Ro 16-0171 (3 мг), Ro 11-8390 (3 мг), Ro 16-4578 (6 мг), Ro 13-5268 (3 мг)

и Ro 15-2254 (6 мг) в подвижной фазе (200 мл). Затем 4,0 мл полученного раствора и навеску Роцефина® (120 мг) растворяли в подвижной фазе до получения 100 мл. Также готовили эталонный раствор, который содержал Роцефин® (110–130 мг, навеска с точностью до 0,1 мг), разведенный в подвижной фазе до 100 мл. Проверку пригодности системы проводили ежедневно. Результаты тестов считались неприемлемыми, если разрешение пиков Роцефина® и Ro 15-2254 в растворе для тестирования пригодности системы было менее 4,0, а разрешение пиков Ro 11-8390 и Ro 16-4578 – менее 1,0. Также не учитывались результаты тестов, если относительное стандартное отклонение для данных из шести повторных вводов эталонного раствора превышало 1%.

Каждый анализ проводился дважды, и вычисленные средние значения сопоставлялись с требованиями спецификации. Результаты учитывались только в том случае, если различие между двумя значениями составляло не более 1%.

Неизвестные примеси (ВЭЖХ, система 2). Наличие примесей неизвестного происхождения определялось методом ВЭЖХ. От 38 до 44 мг тестируемой субстанции растворяли в 10 мл подвижной фазы. Далее вводились образцы объемом 5 мкл, а элюаты контролировались спектрофотометрически при длине волны 254 нм.

Для тестирования использовалась аналитическая колонка ВЭЖХ LiChrosper 100 RP-18e 250×4,0 мм, 5 мкм с картриджем LiChroCART (Merck). Подвижная фаза состояла из ацетонитрила (630 мл), воды (240 мл), фосфатного буфера (рН 7,0; 27,5 мл), цитратного буфера (рН 5,0; 2,5 мл), тетрагептиламмония бромида (2,0 г) и тетрадециламмония бромида (2,0 г). Подвижные фазы подвергались дегазации, фильтрации и нагнетались со скоростью 1,2 мл/мин.

Наличие остатков растворителя. Для количественного определения остатков растворителя проводился анализ равновесного пара (парофазный анализ) методом *газовой хроматографии* (ГХ). Субстанции для тестирования готовились следующим образом: 100 мг вещества помещалось в специальный флакон вместимостью 20,0 мл, в который добавляли 1,0 г безводного карбоната калия и 1,0 мл внутреннего стандарта. Флакон закрывали мембраной, активно встряхивали в течение 15 мин и далее приводили в равновесное состояние в устройстве для отбора и ввода проб паровой фазы (Hewlett-Packard HP 7647). Внутренний стандарт состоял из триэтиламина (5 мкг/мл), этанола (20 мкг/мл), изопропанола (20 мкг/мл), ацетона (200 мкг/мл) и метилхлорида (5 мкг/мл).

ГХ проводили на системе Hewlett-Packard 6890, оборудованной *пламенно-ионизационным детектором* (ПИД). Образцы (1 мл) вводили в кварцевую капиллярную колонку (длина – 60 м; внутренний диаметр – 0,32 мм), содержащую полиэтиленгликоль. Скорость потока гелия составляла 1,0 мл/мин, температура в печи – 90° С, температура петли – 140° С, температура ПИД – 260° С.

Наличие видимых частиц и микрочастиц. Определение содержания в препаратах посторонних частиц проводили в условиях, которые снижали до минимума их попадание в образец (шкаф с ламинарным потоком воздуха, модель BSB 6 A Skan). Для приготовления раствора 24 г субстанции (точная навеска) растворяли в 200 мл воды с помощью распылителя Filterjet (размер пор – 0,8 мкм) и встряхивали в течение 30 мин. Раствор просматривался на наличие видимых частиц с помощью ампульного тестового устройства с поляризационным светофильтром при 2-кратном увеличении (Optima) в темном поле. Пробы объемом 15–20 мл, взятые из этого раствора, фильтровали (мембранный фильтр Millipore диаметром 25 мм, размер пор – 0,8 мкм, скорость потока – 30 мл/мин), после чего фильтр промывали (распылитель 40 мл Filterjet) и просматривали его под микроскопом при 40-кратном увеличении. Полученные результаты относили в зависимости от размера частиц в одну из двух категорий: 25–100 мкм и >100 мкм. Каждый результат представлял собой среднее значение по данным анализа 10 флаконов.

Содержание воды. От 180 до 250 г субстанции растворяли в специальном растворителе «Hyd-ganal» (Riedel de Haen) и титровали по реактиву «Composite 5» (Riedel de Haen) по методу Карла Фишера. Каждый образец титровался дважды.

Содержание тяжелых металлов. Содержание тяжелых металлов определяли методом рентгеновской флюоресцентной спектроскопии в соответствии со стандартными операционными процедурами компании Roche – 0600 SQVU.001 – XRF [19] и 0600 SQVU.002 – XRF [20].

Масса сухого вещества. Точную навеску (1,0 г) тестируемой субстанции высушивали в печи (100–105° С) в течение 3 ч, взвешивали и вычисляли разницу в массе. Результат представляли в виде среднего значения по данным анализа 20 флаконов.

Стерильность раствора. Для определения стерильности раствора использовалась система мембранной фильтрации Steritest® (Millipore). Образец (10 г тестируемой субстанции) растворяли в стерильной воде, после чего раствор фильтровали через мембранные фильтры в соответствии с рекомендациями производителя. После фильтрации

мембранные фильтры инкубировали в течение 30 мин в стерильной воде, содержащей бета-лактамазу, выделенную из *Bacillus cereus* 569/H9 (Genzyme Diagnostics, Кент, Великобритания). Далее фильтры инкубировали в питательном бульоне в течение 14 дней, после чего визуально оценивали наличие роста бактерий. Для каждой субстанции тестировали 40 флаконов.

Содержание бактериальных эндотоксинов. Наличие бактериальных эндотоксинов определяли кинетическим методом с использованием хромогенного субстрата, рекомендованным Управлением США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) [21]. Для проведения анализа 0,5 г цефтриаксона растворяли в 5,0 мл апиrogenной воды, после чего готовили разведения раствора 1:10 и 1:200. Положительный контроль представлял собой второй образец раствора цефтриаксона, к которому добавляли рекомендованный АФ стандартный эндотоксин ЕС6 в конечной концентрации 0,5 ЭЕ/мл. Максимально допустимым содержанием эндотоксина считали 0,1 ЭЕ/мг (т. е. 100 эндотоксических единиц на флакон, который содержит 1 г субстанции). Для каждой субстанции тестировали 3 флакона.

Результаты исследования

Физические характеристики. Все 34 генерических препарата цефтриаксона имели приемлемые значения таких показателей, как рН, оптическое вращение и поглощение света с длиной волны 500 нм (табл. 2). Шесть генериков – Цефтриаксон® (Antibiotice SA), Цефтриаксона натрий® (EMS), Цефтриаксона натрий® (Europharma), Цефтриаксон (Karnataka India), Офрамекс® и Трицеф® – не соответствовали стандарту компании Roche по такому показателю, как поглощение света с длиной волны 420 нм. Прозрачность 12% водного раствора не соответствовала фармацевтическому стандарту компании Roche у 30 генерических препаратов (см. табл. 2).

Содержание цефтриаксона. В трех генерических препаратах: Цефтриаксона натрий® (EMS), Цефтриаксон® (Karnataka India) и Трицеф® – содержание цефтриаксона относительно стандарта оказалось ниже минимального предела (97%), установленного ЕФ. В двух других генериках: Цефтриаксона натрий® (Europharma) и Элпицеф® – содержание цефтриаксона оказалось равным 97,0% (табл. 3). Более того, Цефтриаксон® (Antibiotice SA) и Трицеф® не соответствовали Европейскому стандарту по такому показателю, как равномерность содержания вещества в разных флаконах. Четырнадцать генерических препаратов не соответствовали стан-

Таблица 2. Физические характеристики протестированных препаратов

Препарат	Прозрачность 12% водного раствора ¹	pH ²	Оптическое вращение ³	Поглощение света с длиной волны 420 нм ⁴	Поглощение света с длиной волны 500 нм ⁵
Роцефин®	0,7	6,9	-165	0,020	0,005
Аксон®	5,1	6,7	-163	0,023	0,003
Броадцеф®	7,4	6,2	-161	0,039	0,005
Цефаксона®	2,9	6,7	-163	0,021	0,002
Цефаксон®	12,0	6,3	-162	0,024	0,003
Цефаксон®	6,8	6,4	-161	0,026	0,003
Цефтрекс®	13,8	6,7	-164	0,030	0,004
Цефтриаксон®	25,2	6,4	-162	0,057	0,026
Цефтриаксона GI®	6,8	6,5	-163	0,027	0,004
Цефтриаксона GI®	1,8	6,8	-162	0,022	0,002
Цефтриаксона натрий®	17,9	6,8	-162	0,056	0,008
Цефтриаксона натрий®	4,6	6,7	-160	0,057	0,006
Цефтриаксон Цеф 3®	7,0	6,6	-162	0,032	0,004
Цефтриаксон®	2,9	6,9	-162	0,021	0,003
Цефтриаксон®	27,3	6,7	-163	0,030	0,006
Цефтриаксон®	6,2	6,7	-163	0,031	0,004
Цефтриаксон®	28,2	6,5	-161	0,047	0,007
Цериксон®	12,5	6,7	-162	0,029	0,006
Десфин®	4,8	6,6	-164	0,034	0,004
Элпицеф®	6,9	6,8	-160	0,034	0,006
Кептрикс®	7,8	6,7	-163	0,033	0,005
KGE Цефтриаксон®	11,9	6,8	-164	0,036	0,006
LGR Цефтриаксон®	9,7	6,5	-162	0,030	0,005
Мерцефекс®	7,3	6,5	-160	0,039	0,007
Новоцеф®	4,6	6,5	-164	0,023	0,003
Офрамакс®	45,3	6,3	-161	0,062	0,013
Титан®	9,7	6,8	-163	0,031	0,008
Тпнакцох®	4,7	6,6	-163	0,036	0,003
Триаксон®	11,6	6,6	-164	0,036	0,007
Трицеф®	2,1	6,4	-159	0,058	0,006
Триджец®	3,6	6,8	-162	0,022	0,003
Триксон®	10,0	6,7	-163	0,025	0,004
Уноцеф®	5,0	6,7	-162	0,038	0,004
Вентраксин®	7,1	6,3	-161	0,036	0,003
Цефтрокс®	6,0	6,7	-163	0,023	0,003

Примечание. Требования: ¹ ≤0 FTU (АФ); ² 6,0–8,0 (ЕФ, АФ); ³ от -155° до -170° (ЕФ); ⁴ ≤0,040 – стандарт компании Roche; ⁵ ≤0,015 – стандарт компании Roche.

Здесь и в табл. 3–6: значения, выделенные жирным шрифтом, превышают установленные пределы.

дарту компании Roche по среднему значению массы сухого вещества; при этом у 7 генериков не соответствовали стандарту диапазон или среднее значение массы содержимого флакона (см. табл. 3).

Чистота препарата. Кроме содержания активного вещества, одним из наиболее важных показателей, характеризующих качество лекарственного препарата, является также его чистота. В 5 генерических препаратах: Цефтриаксона натрий® (EMS), Цефтриаксона натрий® (Europharma), Цеф-

триаксон® (Karnataka India), Мерцефекс® и Трицеф® – суммарное содержание всех выявленных побочных продуктов превышало 1,0% (табл. 4). Содержание «неизвестных» примесей было наибольшим в таких препаратах, как Броадцеф® и Трицеф®. Самым низким содержанием побочных продуктов характеризовался Роцефин®.

У 4 генериков: Броадцеф®, Цефаксон®, Цефтриаксон® (Karnataka India) и Офрамакс® – содержание воды превышало 10% (стандарт ЕФ). При этом до-

Таблица 3. Содержание цефтриаксона в генерических препаратах

Препарат	Содержание цефтриаксона в образце, % ¹	Диапазон значений массы содержимого флакона, мг/г ²	Среднее значение массы содержимого флакона (СО %), мг/г ³	Среднее значение массы сухого вещества, мг/г ⁴	Равномерность содержания вещества в разных флаконах, С/Нс ⁵
Роцефин®	100,1	1138–1238	1229 (0,7%)	1116	С
Аксон®	99,2	1169–1244	1225 (1,3%)	1106	С
Броадцеф®	98,5	1112–1219	1154 (2,1%)	1034	С
Цефаксона®	99,0	1112–1217	1171 (2,5%)	1075	С
Цефаксон®	98,9	1163–1218	1190 (1,2%)	1063	С
Цефаксон®	99,6	1157–1207	1180 (1,1%)	1075	С
Цефтрекс®	99,3	1122–1149	1135 (0,8%)	1035	С
Цефтриаксон®	99,9	1109–1424	1201 (8,5%)	1092	Нс
Цефтриаксона GI®	98,8	1145–1234	1186 (1,9%)	1071	С
Цефтриаксона GI®	98,9	1298–1345	1327 (1,0%)	1213	С
Цефтриаксона натрий®	96,9	1150–1244	1199 (2,1%)	1081	С
Цефтриаксона натрий®	97,0	1153–1293	1200 (3,1%)	1085	С
Цефтриаксон Цеф 3®	98,0	1192–1263	1231 (1,5%)	1120	С
Цефтриаксон®	99,1	1023–1310	1205 (5,1%)	1093	С
Цефтриаксон®	99,2	1162–1219	1193 (1,5%)	1094	С
Цефтриаксон®	98,8	1208–1304	1226 (2,4%)	1124	С
Цефтриаксон®	96,9	1122–1332	1193 (4,1%)	1072	С
Цериксон®	98,6	1207–1269	1236 (1,3%)	1129	С
Десфин®	98,8	1155–1233	1185 (1,7%)	1087	С
Элпицеф®	97,0	1193–1288	1251 (2,2%)	1140	С
Кептрикс®	98,8	1123–1178	1151 (1,2%)	1055	С
KGE Цефтриаксон®	99,3	1164–1240	1199 (1,7%)	1082	С
LGP Цефтриаксон®	98,5	1160–1203	1181 (0,9%)	1067	С
Мерцефекс®	97,1	1226–1359	1284 (1,8%)	1161	С
Новоцеф®	98,9	1255–1296	1277 (0,9%)	1159	С
Офрамекс®	98,0	1092–1297	1184 (3,1%)	1062	С
Титан®	99,5	1242–1295	1264 (1,0%)	1156	С
Тпнакцох®	98,9	1180–1257	1224 (1,7%)	1121	С
Триаксон®	100,0	1153–1225	1180 (1,7%)	1068	С
Трицеф®	96,4	836–1342	1126 (14,4%)	1014	Нс
Триджец®	98,6	1173–1278	1219 (2,2%)	1106	С
Триксон®	98,9	1199–1269	1227 (1,5%)	1114	С
Уноцеф®	98,8	1134–1391	1306 (3,9%)	1176	С
Вентраксин®	99,0	1120–1191	1145 (1,3%)	1044	С
Цефтрокс®	99,3	1115–1265	1184 (4,0%)	1080	С

Примечание. Требования спецификации: ¹ 97,0–102,0% (ЕФ); ² 1054–1453 мг кислоты цефтриаксона (стандарт компании Roche); ³ 1171–1321 мг, стандартное отклонение $\leq 5\%$ (стандарт компании Roche); ⁴ 1077–1191 мг натриевой соли цефтриаксона (стандарт компании Roche); ⁵ С – соответствует требованиям ЕФ, Нс – не соответствует требованиям ЕФ.

пустимые пределы содержания остатков растворителей – ацетона ($\leq 2\%$) и триэтиламина (≤ 200 ppm) превышены не были. Наиболее высоким содержанием ацетона (0,08%) характеризовался Цериксон®, а триэтиламина (58 ppm) – LGP Цефтриаксон® (табл. 5).

Стерильность раствора и содержание бактериальных эндотоксинов. Четыре генерических препарата: Броадцеф®, Офрамекс®, Трицеф® и Цефт-

рокс® – не были стерильными (табл. 6). Для Цефтриаксона® (GNR) и Цефтриаксона® (Irex) тестирование на стерильность не проводилось. Стандарты содержания бактериальных эндотоксинов не были превышены ни в одном случае. Наиболее высоким содержанием эндотоксинов характеризовались такие генерики, как Цериксон® и Вентраксин® (см. табл. 6).

Наличие посторонних частиц. В этом исследо-

Таблица 4. Содержание продуктов разрушения цефтриаксона и его предшественников

Препарат	Родственные соединения, % (ВЭЖХ, система 1)									ВЭЖХ (система 2) ⁸
	Ro 16-0171 ¹	Ro 11-8390 ²	Ro 16-4578 ³	Ro 13-5268 ⁴	Ro 15-2254 ⁵	7 неизвестные примеси ⁶	8 общее содержание ⁷	9 примеси, %		
Роцефин®	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	<0,055	0,43	
Аксон®	HO <0,05	0,23	HO <0,05	0,11	HO <0,05	HO <0,05	0,17	0,52	0,59	
Бродцеф®	HO <0,05	0,44	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,22	0,68	0,71	
Цефаксона®	HO <0,05	0,26	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,31	0,50	
Цефаксон®	HO <0,05	0,46	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,12	0,58	0,81	
Цефаксон®	HO <0,05	0,30	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,08	0,37	0,59	
Цефтрекс®	HO <0,05	0,33	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,39	0,64	
Цефтриаксон®	HO <0,05	0,31	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,06	0,36	0,54	
Цефтриаксона GI®	HO <0,05	0,42	HO <0,05	0,06	HO <0,05	HO <0,05	0,08	0,56	0,97	
Цефтриаксона GI®	HO <0,05	0,31	HO <0,05	<0,05	<0,05	HO <0,05	<0,05	0,39	0,58	
Цефтриаксона натрий®	HO <0,05	0,64	HO <0,05	0,14	HO <0,05	HO <0,05	0,14	0,93	1,24	
Цефтриаксона натрий®	HO <0,05	0,60	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,14	0,76	1,23	
Цефтриаксон Цеф 3®	HO <0,05	0,62	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,07	0,69	0,82	
Цефтриаксон®	HO <0,05	0,46	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,51	0,68	
Цефтриаксон®	HO <0,05	0,26	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,31	0,50	
Цефтриаксон®	HO <0,05	0,27	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,34	0,40	
Цефтриаксон®	HO <0,05	0,66	HO <0,05	0,09	HO <0,05	HO <0,05	0,13	0,88	1,16	
Цериксон®	HO <0,05	0,31	HO <0,05	<0,05	<0,05	HO <0,05	<0,05	0,37	0,44	
Десфин®	HO <0,05	0,29	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,35	0,46	
Элициф®	HO <0,05	0,67	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,09	0,77	0,85	
Келтрикс®	HO <0,05	0,35	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,40	0,49	
КGE Цефтриаксон®	0,00	0,27	0,00	0,01	0,00	0,04	0,04	0,33	0,50	
LGR Цефтриаксон®	HO <0,05	0,22	<0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,07	0,34	0,54	
Мерцефекс®	<0,05	0,79	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,13	0,94	1,11	
Новоцеф®	HO <0,05	0,35	HO <0,05	0,20	<0,05	0,08	0,08	0,66	0,98	
Офрамекс®	HO <0,05	0,56	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,17	0,73	0,80	
Титан®	HO <0,05	0,18	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,04	0,22	0,40	
Тинакцох®	HO <0,05	0,27	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,05	0,34	0,39	
Триаксон®	<0,05	0,40	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,46	0,66	
Трицеф®	HO <0,05	0,94	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	0,20	1,18	1,26	
Триджед®	HO <0,05	0,51	HO <0,05	<0,05	HO <0,05	HO <0,05	<0,05	0,57	0,69	

Окончание табл. 4 на с.268.

Окончание табл. 4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Триксон®	НО <0,05	НО <0,05	0,41	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,10	0,51	0,86
Уноцеф®	НО <0,05	НО <0,05	0,51	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,06	0,57	0,58
Вентраксин®	<0,05	<0,05	0,42	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,14	0,58	0,64
Цефтрокс®	НО <0,05	НО <0,05	0,29	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,32	0,39

Примечание. Требования спецификации:

- 1 **Ф**, 20% (ЕФ, стандарт Roche). 2-амино-N-(5aR,6R)-1,3,6,7-тетрагидро-1,7-диоксо-4Н,5aН-ацето[2,1-b]фуоро[3,4-d][1,3]тиазин-6-ил-4-тиазолипуравимид-(Z)-О-метилтоксим;
- 2 **Ф**, 20% (ЕФ, стандарт Roche). Тетрагидро-2-метил-3-тиоксо-ас-триазин-5,6-он. (Тиотриазин);
- 3 **Ф**, 20% (ЕФ, стандарт Roche). S-(2-Бензотиазол)2-амино-4-тиазол-глиоксилат-(Z)-О-метилтоксим (МАЕМ);
- 4 **Ф**, 20% - ЕФ, стандарт Roche. (7R)-7-Амино-3-[(1,2,5,6-Тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-ил)тио]метил-3-цефем-4-карбоксилловая кислота (АСТ);
- 5 **Ф**, 50% (ЕФ, стандарт Roche). Динатриевая соль (6R,7R)-7-[(Е)-2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-(метоксимино)ацетамидо]-3-[[2,5-дигидро-6-гидрокси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабиприкло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоксилловой кислоты (Е-изомер);
- 6 **Ф**, 50% для каждой примеси и общее количество не более 1,00% (ЕФ, стандарт Roche);
- 7 **Ф**, 50% (общее содержание примесей равно сумме концентраций примесей, указанных в 5 предыдущих столбцах, которые определялись с помощью ВЭЖХ системы 1);
- 8 **Ф**, 50% для каждой примеси и общее количество не более 1,0% (ЕФ, стандарт Roche) (содержание неизвестных примесей определялось с помощью ВЭЖХ системы 2).

НО – не определяется.

вании с помощью двух методов выявляли содержание в препаратах частиц различного размера. Путем визуальной оценки наличия частиц или волокон было установлено, что 8 генерических препаратов: Бродцеф®, Цефтриаксона GI® (Precimex), Цефтриаксона натрий® (Eugorpha), Мерцефекс®, Титан®, Трицеф®, Вентраксин® и Цефтрокс® содержат посторонние частицы (см. табл. 6). При микроскопии в темном поле было выявлено, что наиболее низкое содержание микрочастиц и видимых частиц характерно для Роцефина® и Цефтриаксона® (Irex), в то время как в большинстве других препаратов содержание частиц превышает таковое в Роцефине® и Цефтриаксоне® (Irex) на один или даже два порядка.

Обсуждение результатов исследования

Результаты этого исследования показали существенную разницу в показателях фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона при сравнении их с Роцефином®, являющимся стандартным препаратом. Все 34 протестированных генерических препарата цефтриаксона не соответствовали требованиям спецификации для Роцефина®, предъявляемым компанией Roche. В 18 случаях были нарушены стандарты качества, установленные ЕФ и АФ, и в 100 случаях – фармацевтические стандарты компании Roche для Роцефина® (табл. 7). У одного генерического препарата цефтриаксона были выявлены отклонения в 10 показателях. Наиболее частыми нарушениями, обнаруженными при тестировании генериков цефтриаксона, были нарушение прозрачности раствора и наличие примеси тиотриазина (Ro 11-8390), представляющего собой продукт разрушения цефтриаксона. Показано, что внешний вид лекарственного препарата, хотя и не является критическим показателем, однако может свидетельствовать о его разложении и таким образом является индикатором фармацевтического качества [22]. В отличие от всех других генерических препаратов цефтриаксона содержание тиотриазина в Роцефине® было <0,05%, т.е. ниже порога чувствительности метода.

Серьезной проблемой является микробная контаминация препаратов, вводимых внутривенно или внутримышечно, которая может привести к развитию септицемии и летальному исходу. Роцефин® и другие генерические препараты, содержащие цефтриаксон натрий, должны производиться в асептических условиях и расфасовываться с соблюдением требований стерильности. Однако результаты этого исследования показывают, что у 4 из протестированных генериков: Бродцеф®, Офрамкс®, Трицеф®,

Таблица 5. Содержание воды, остатков растворителя и тяжелых металлов

Препарат	Содержание воды, % ¹	Содержание ацетона, % ²	Содержание триэтиламина, ppm ³	Содержание тяжелых металлов, ppm ⁴
Роцефин®	9,1	0,03	<50	<20
Аксон®	9,7	0,03	<50	<20
Бродцеф®	10,4	0,02	<50	<20
Цефаксона®	8,2	0,02	<50	<20
Цефаксон®	10,7	0,02	<50	<20
Цефаксон®	8,9	<0,01	<50	<20
Цефтрекс®	8,9	0,01	<50	<20
Цефтриаксон®	9,1	<0,01	<50	<20
Цефтриаксона GI®	9,7	0,04	<50	<20
Цефтриаксона GI®	8,6	0,01	<50	<20
Цефтриаксона натрий®	9,8	0,01	<50	<20
Цефтриаксона натрий®	9,6	0,01	<50	<20
Цефтриаксон Цеф 3®	9,0	<0,01	<50	<20
Цефтриаксон®	9,3	<0,01	<50	<20
Цефтриаксон®	8,2	0,01	<50	<20
Цефтриаксон®	8,3	0,02	<50	<20
Цефтриаксон®	10,1	0,02	<50	<20
Цериксон®	8,6	0,08	<50	<20
Десфин®	8,3	0,01	<50	<20
Элшицеф®	8,9	0,01	<50	<20
Кептрикс®	8,4	0,02	<50	<20
KGE Цефтриаксон®	9,7	0,02	<50	<20
LGP Цефтриаксон®	9,7	0,01	58	<20
Мерцефекс®	9,6	0,04	<50	<20
Новоцеф®	9,2	0,06	<50	<20
Офрамекс®	10,3	0,02	<50	<20
Титан®	8,6	0,03	<50	<20
Тпнакцох®	8,4	<0,01	<50	<20
Триаксон®	9,4	0,01	<50	<20
Трицеф®	10,0	0,02	<50	<20
Триджец®	9,3	<0,01	<50	<20
Триксон®	9,2	0,02	<50	<20
Уноцеф®	10,0	0,01	<50	<20
Вентраксин®	8,8	0,01	<50	<20
Цефтрокс®	8,8	0,02	<50	<20

Примечание. Требования спецификации: ¹ от 8,0 до 10,0% (ЕФ, АФ); ² ≤20% (стандарт компании Roche); ³ ≤200 ppm (стандарт компании Roche); ⁴ ≤20 ppm (стандарт компании Roche).

Цефтрокс® стерильность была нарушена.

Более половины протестированных генерических препаратов (18/34) выходили за установленные пределы по одному или нескольким параметрам, характеризующим содержание цефтриаксона, которые указаны в табл. 3. У всех генериков, за исключением Титана®, содержание активного вещества в образце было ниже, чем у Роцефина®. Несмотря на то, что различия этого показателя между генериками составляли менее 5%, однако, учи-

тывая высокую степень связывания цефтриаксона с белками плазмы, это может иметь значение с точки зрения клинической эффективности при назначении этого антибиотика 1 раз в сутки, когда решающую роль играет фармакодинамическое соотношение между минимальным уровнем препарата в крови и концентрацией препарата, при которой подавляется рост и размножение бактерий (МПК).

Более высокое фармацевтическое качество Ро-

Таблица 6. Стерильность препаратов, содержание бактериальных эндотоксинов и наличие посторонних частиц

Препарат	Стерильность препарата (С/Нс) ¹	Содержание эндотоксинов (ЭЕ/флакон) ²	Наличие видимых частиц (О/П) ³	Содержание частиц размером ≥10,0 мкм ⁴	Содержание частиц размером ≥25,0 мкм ⁵
Роцефин®	С	<10	О	37	<1
Аксон®	С	15	О	87	1
Броадцеф®	Нс	<10	П	1249	55
Цефаксона®	С	<10	О	65	
Цефаксон®	С	<10	О	75	2
Цефаксон®	С	<10	О	82	8
Цефтрекс®	С	<10	О	73	7
Цефтриаксон®	С	<10	О	349	2
Цефтриаксона GI®	С	11	О	311	2
Цефтриаксона GI®	С	<10	П	674	44
Цефтриаксона натрий®	С	<10	О	139	2
Цефтриаксона натрий®	С	<10	П	522	7
Цефтриаксон Цеф 3®	С	<10	О	143	1
Цефтриаксон®	С	<10	О	229	6
Цефтриаксон®	Нт	Нт	О	426	12
Цефтриаксон®	Нт	Нт	О	47	0
Цефтриаксон®	С	<10	О	1042	13
Цериксон®	С	42	О	105	2
Десфин®	С	<10	О	143	6
Элшицеф®	С	<10	О	66	3
Кептрикс®	С	<10	О	147	1
KGE Цефтриаксон®	С	<10	О	278	7
LGR Цефтриаксон®	С	<10	О	245	3
Мерцефекс®	С	<10	П	631	13
Новоцеф®	С	<10	О	72	1
Офрамакс®	Нс	<10	О	325	2
Титан®	С	<10	П	844	42
Тпнакцох®	С	<12	О	81	8
Триаксон®	С	<10	О	174	1
Трицеф®	Нс	<10	П	1921	37
Триджец®	С	<10	О	208	3
Триксон®	С	<10	О	1133	16
Уноцеф®	С	<10	О	96	5
Вентраксин®	С	21	П	459	7
Цефтрокс®	Нс	<10	П	438	27

Примечание. Требования спецификации: ¹ Соответствует (С) / Не соответствует (Нс) стандартам (ЕФ, АФ);

² <0,1 ЭЕ/мл (т.е. 100 ЭЕ/флакон); ³ О – практически отсутствуют, П – присутствуют;

⁴ ≤800 частиц/флакон (АФ); ⁵ ≤500 частиц/флакон (АФ); Нт – не тестировались.

цефина® отчетливо продемонстрировали результаты тестов на наличие посторонних частиц. Роцефин® характеризовался наименьшим количеством как видимых частиц (волокон), так и микрочастиц. В 18 (52,9%) из 34 генерических препаратов содержание посторонних частиц превышало таковое в Роцефине® в 5 раз, а в 11 (32,31%) из 34 генериков – более чем в 10 раз.

Так как клинические данные, касающиеся цефт-

триаксона натрия, получены при использовании Роцефина®, то все другие генерические препараты цефтриаксона должны соответствовать по качеству оригинальному препарату. Результаты этого исследования показывают, что ни один из протестированных генериков цефтриаксона не был эквивалентен Роцефину® по фармацевтическим характеристикам. У всех генерических препаратов были нарушения как минимум два требования спецификации для

Таблица 7. Распределение генерических препаратов цефтриаксона по фармацевтическому качеству

Препарат	Компания-производитель	Страна-производитель	Нарушения стандартов ЕФ/АФ	Нарушения стандартов Roche	Общее количество нарушений
Трицеф®	Ali Gohar	Пакистан	В, Г, З, Л	Б, Д, Е, Ж, И, М	10
Броадцеф®	Sanjivani	Индия	К, Л	А, Е, Ж, И, М	7
Цефтриаксон®	Karnataka India	Филиппины	В, З, К	А, Б, Ж, И	7
Офрамекс®	Ranbaxy	Индия	К, Л	А, Б, Ж, И	6
Цефтриаксона натрий®	EMS	Бразилия	В, З	А, Б, И	5
Цефтриаксона натрий®	Europharma	Бразилия	З	А, Б, И, М	5
Вентраксин®	Venture	Пакистан		А, Е, Ж, И, М	5
Цефтриаксон®	Antibiotice SA	Румыния	Г	А, Б, Е, И	5
Цефаксон®	Lupin	Индия	К	А, Ж, И	4
Цефтрекс®	Biolabs	Малайзия		А, Е, Ж, И	4
Мерцефекс®	Merck	Пакистан	З	А, И, М	4
Цефтрокс®	Zafa Pharma	Пакистан	Л	А, И, М	4
Цефтриаксона GI®	Precimex	Мексика		Е, Ж, И, М	4
Кептрикс®	Biolab Thailand	Филиппины		А, Е, Ж, И	4
LGP Цефтриаксон®	LG Chem	Корея		А, Ж, И	3
Триаксон®	Hanmi	Корея		А, Ж, И	3
Цефтриаксона GI®	Labs Galen	Мексика		А, Ж, И	3
Цефаксон®	Bosch Pharma	Пакистан		А, Ж, И	3
Цефтриаксон®	GNR	Франция		А, И	2
Цефтриаксон	Irex	Франция		А, И	2
Тпнакцох®	Mustafa Nevzat	Грузия		А, И	2
Триджец®	Landson	Индонезия		А, И	2
Элпицеф®	Fahrenheit	Индонезия		А, И	2
Цефтриаксон®	Dankos	Индонезия		Д, И	2
КГЕ Цефтриаксон®	Kukje	Корея		А, И	2
Цериксон®	CKD	Корея		А, И	2
Аксон®	Samchundang	Корея		А, И	2
Уноцеф®	Duopharma	Малайзия		А, И	2
Триксон®	LBS Labs	Малайзия		А, И	2
Цефаксона®	Pisa	Мексика		Ж, И	2
Титан®	Macter	Пакистан		А, М	2
Цефтриаксон Цеф 3®	Dankos Indonesia	Филиппины		А, И	2
Новоцеф®	Eczacibasi	Турция		А, И	2
Десфин®	Deva	Турция		А, И	2
Роцефин®	Roche	Швейцария			0

Примечание. А – прозрачность раствора (см. табл. 2); Б – поглощение света с длиной волны 420 нм (см. табл. 2); В – содержание цефтриаксона в образце (см. табл. 3); Г – равномерность содержания вещества в разных флаконах (см. табл. 3); Д – диапазон значений массы содержимого флакона (см. табл. 3); Е – среднее значение массы содержимого флакона / стандартное отклонение (см. табл. 3); Ж – среднее значение массы сухого вещества (см. табл. 3); З – наличие примесей, определенных с помощью ВЭЖХ, системы 2 (см. табл. 4); И – содержание примесей: Ro 11-8390 (см. табл. 4); К – содержание воды (см. табл. 5); Л – стерильность препарата (см. табл. 6); М – наличие видимых частиц (см. табл. 6).

Роцефина® при этом некоторые препараты оказались нестерильными или характеризовались высоким содержанием посторонних примесей.

Это исследование проведено при спонсорской

поддержке компании F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Базель, Швейцария).

Литература

1. Brogden R.N., Ward A. Ceftriaxone: a reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs* 1988; 35:604-5.
2. Stratton C.W., Anthony L.B., Johnston P.E. A review of ceftriaxone: a long acting cephalosporin. *Am J Med Sci* 1988; 296:221-2.
3. Barson W.J., Miller M.A., Brady M.T., Powell D.A. Prospective comparative trial of ceftriaxone versus conventional therapy of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4:362-8.
4. Lin T.-Y., Chrange D.F., Nelson J.D., McCracken G.H. Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days treatment for bacterial meningitis. *J Am Med Assoc* 1985; 253:3559-63.
5. Girgis N.I., Kilpatrick M.E., Farid Z., et al. Ceftriaxone versus chloramphenicol in treatment of enteric fever. *Drugs Under Exp Clin Res* 1990; 16:607-9.
6. Lasserre R., Sangalang R.P., Santiago P. Three-day treatment of typhoid fever with two different doses of ceftriaxone compared to 14-day therapy with chloramphenicol. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:765-72.
7. Woodfield J.C., Van Rij A.M., Pettigrew R.A., et al. A comparison of the efficacy of ceftriaxone and cefotaxime in abdominal surgery. *Am J Surg* 2003; 185(1):45-9.
8. Meredith P.A. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Safety* 1996; 15(4):233-42.
9. Shaw N.J., Lyall E.G.H. Hazards of Glass Ampoules. *Br Med J* 1985; 291:1390.
10. Cant A.J., Lenny W., Kirkham N. Plastic material from a syringe causing fatal bowel necrosis in a neonate. *Br J Med* 1988; 296:968-9.
11. Falchuk K.H., Peterson L., McNeil B.J. Microparticulate induced phlebitis. *N Engl J Med* 1985; 312:78-82.
12. Kirkpatrick C.J. Particulate matter in intravenous fluids. The importance for medicine. *Krankenhauspharmazie* 1988; 9:487-90.
13. Walpot H., Francke R.P., Burchard W.G., et al. Particulate contamination of intravenous solutions and drug additives during long-term intensive care. Part 1. Back scattering electron images under scanning electron microscope – SEM/EDX. *Anaesthetist* 1989; 38:544-8.
14. Kirkpatrick C.J. Aspects of the pathogenesis of multiple organ failure. *ECG Int* 1990; 2:177-82.
15. SOP (2002). Standard operating procedures 0600 SPQR.001 C AV Roche Pharmaceuticals. Roncephin Substance sterile. Ceftriaxone disodium salt sterile.
16. United States Pharmacopoeial Convention (USPC), (2002). United States Pharmacopoeia and the National formulary (USP25, NF20). Published by The Stationery Office.
17. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), (2003). European Pharmacopoeia 4th Edition ISBN 9287 145873. Published by The Stationery Office (2003).
18. Munsell Book of Color 1996. GretagMacbeth, 617 Little Britain Road, New Windsor, New York 12553-6148.
19. SOP 0600 SQVU.001-XRF «Use and reporting of the heavy metal test by X-ray fluorescence spectroscopy».
20. SOP 0600 SQVU.002-XRF «Basic methods for X-ray fluorescence spectroscopy».
21. Food and Drug Administration. 1987. Guideline on validation of the limulus amoebocyte lysate test as an end product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products and medical devices. Available from: www.fda.gov/cder/guidance/index.htm
22. Davidson A.G., McCallum A. A survey of the stability of omeprazole products from 13 countries. *Drug Develop Ind Pharm* 1996; 22:1173-85.

УДК [615.373.3:577.112.825].032.14

Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения

В.М. Аверченков, И.С. Палагин

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Первоначально внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) применялись в качестве заместительной терапии при лечении больных с врожденными иммунодефицитами, протекающими с поражением гуморального звена иммунной системы. В дальнейшем ВВИГ начали с успехом использовать в комплексной терапии системных и аутоиммунных заболеваний. Несмотря на широкое применение, исследователи не пришли к единому мнению о механизмах действия ВВИГ. Имеются данные, что клинический эффект ВВИГ достигается в результате: 1) блокады Fc γ рецепторов; 2) предотвращения активации белков системы комплемента; 3) нейтрализации суперан-

тигенов; 4) регуляции секреции цитокинов; 5) антиидиотипических взаимодействий. Большинство препаратов ВВИГ не вызывают активации комплемента и поэтому хорошо переносятся пациентами, но иногда могут индуцировать нежелательные лекарственные реакции (НЛР), что, вероятно, связано с другими механизмами действия. В этом обзоре рассматриваются различные механизмы действия ВВИГ, а также возможные причины развития НЛР.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, механизмы действия, показания, нежелательные лекарственные реакции.

Intravenous Immunoglobulins: Mechanisms of Action and Possible Clinical Applications

V.M. Avertchenkov, I.S. Palagin

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Historically, intravenous immunoglobulins (ivlg) were initially used as replacement therapy in patients with antibody deficiency disorders. Later on ivlg were suggested to have advantages in treatment of patients with autoimmune and systemic inflammatory diseases. Different mechanisms of ivlg activity have been proposed, such as

neutralization of superantigens, inhibition of complement deposition, Fc γ receptor blockade, etc. The data on possible side effects of ivlg and its suggested mechanisms are also presented.

Key words: intravenous immunoglobulins, mechanisms of action, indications, side effects.

Контактный адрес:
Иван Сергеевич Палагин
214016, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 611294
Эл. почта: palagin@antibiotic.ru

Введение

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), применяющиеся в терапевтических целях, представляют собой полиспецифичные иммуноглобулины, преимущественно IgG, изготовленные из плазмы здоровых доноров [1]. Вследствие большого числа доноров (от 3000 до 100000 человек) препараты ВВИГ имеют широкий спектр антител, синтезируемых плазматическими клетками человека в результате активации адаптивного иммунитета против часто встречающихся чужеродных антигенов, а также естественные аутоантитела. ВВИГ содержат IgG и небольшое количество IgA и IgM. Кроме иммуноглобулинов в их составе содержатся растворимые рецепторы – CD4 и CD8, белки главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и некоторые цитокины [2]. Распределение субклассов IgG в коммерческих препаратах ВВИГ соответствует профилю нормальной сыворотки. Время полувыведения инфузиранных ВВИГ – около 3 нед. В настоящее время разработаны методы удаления из препаратов потенциально контаминирующих вирусных частиц путем физического разделения.

Стандарты для выпуска препаратов ВВИГ установлены Европейской и Американской Фармакопеями. Важным считается ограничение комплемент-активирующей активности и концентрации агрегантов IgG, поскольку основной причиной развития *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР) при инфузии иммуноглобулинов является системная активация комплемента содержащимися в препаратах агрегантами IgG. Производители ВВИГ улучшили технологию выпуска, применяя методы алкиляции лизиновых остатков β -проприолактоном или расщепляя с помощью пепсина агреганты IgG. Изменение технологии выпуска привело к улучшению переносимости препаратов, но существенно снизило активность в отношении Fc-рецепторов. Все применяемые методы очистки ВВИГ в первую очередь направлены на стабилизацию естественной структуры иммуноглобулинов, предотвращение образования и удаление агрегантов [3]. Высокомолекулярные агреганты элиминируются путем дополнительной преципитации с использованием полиэтиленгликоля или этанола, при ионообменной хроматографии, применении пепсина (рН 4,0) или при хранении всего раствора при рН 4,0. Снижение агрегации вследствие лиофилизации в замороженных препаратах достигается добавлением человеческого альбумина, полиэтиленгликоля, глицина или сахарозы.

Перечисленные методы помогают избежать образования агрегантов, однако не изменяют кон-

центрацию димеров IgG в препаратах. Было высказано предположение, что именно их присутствие вызывает идиотип-антиидиотипические взаимодействия. Высокое содержание димеров обусловлено выделением ВВИГ из большого числа донорских пулов плазмы [4]. На концентрацию димеров IgG влияют как физические факторы (рН, ионная сила растворов), так и использование замороженных или жидких препаратов ВВИГ. Исходя из этого в коммерческих препаратах ВВИГ концентрация димеров IgG различна, поскольку и условия, способствующие их образованию, различаются.

Fc-рецепторы (FcR) играют большую роль в иммунной защите. Взаимодействие иммуноглобулинов с FcR лежит в основе таких биологических эффектов, как активация киллерных клеток, выделение медиаторов воспаления, распознавание, захват и разрушение обсонизированных антигенов, транспорт Ig и др. Поскольку активация FcR может иметь значение и в лечебном действии ВВИГ, и в развитии НЛР, возникает необходимость более подробного их рассмотрения.

Fc-рецепторы. FcR к IgG составляют отдельный класс фиксированных на поверхности клетки молекул, включающий рецепторы, которые обладают способностью либо стимулировать, либо угнетать реакции клеток в ответ на связывание с IgG или комплексом антиген-антитело. Fc γ R, активирующий клетки-мишени, состоит из одного или нескольких внутрицитоплазматических доменов, так называемых тирозинсодержащих иммунорецепторных молекул (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif* – ITAM). FcR с ITAM бывают двух типов: многоцепочные рецепторы, состоящие из лиганд-связывающей FcR α -субъединицы, ассоциированной с одной или двумя сигнальными единицами трансдукции, или одноцепочные IgG-рецепторы, уникальные для человека и имеющие только один ITAM в своем цитоплазматическом сегменте [5]. Связывание иммуноглобулина с FcR вызывает два типа ответных реакций: один – вследствие активации клеток, а другой – в результате образования комплекса рецептор-лиганд (феномен интернализации). Fc γ R, не имеющие в своем составе ITAM, не запускают клеточную активацию и могут быть подразделены на две подгруппы. Первая включает в себя подавляющие активность одноцепочные рецепторы, внутрицитоплазматические домены которых содержат тирозиновые ингибирующие молекулы (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif* – ITIM). Рецепторы второй подгруппы не влияют на активацию клетки, участвуют в транспортировке иммуноглобулинов через эпителий (например, по-

лимерный рецептор IgA и IgM (pIgR) и неонатальный FcR к IgG (FcRn)).

FcγRI. FcγRI человека (CD64) состоит из трех подобных иммуноглобулину внеклеточных доменов. Первые два – гомологичны двум доменам FcγRII и FcγRIII. Третий внеклеточный домен обеспечивает высокую аффинность связывания IgG с FcγRI ($K_a=10^7-10^9/\text{моль}$) [6]. FcγRI находятся на поверхности моноцитов, макрофагов [7] и нейтрофилов, активируются γ -интерфероном (ИФН γ), гранулоцитарно-макрофаг колониестимулирующим фактором (GM-CSF) и другими медиаторами [8].

FcγRII. FcγRII находятся на поверхности практически любых клеток, имеющих FcγR, за исключением естественных киллеров. FcγRII (CD32) состоит из двух сходных с иммуноглобулином доменов. Он проявляет высокую авидность при связывании комплексов IgG, однако при этом не способен удерживать мономерные IgG, то есть FcγRII лучше связывается с иммунными комплексами, чем с отдельными молекулами IgG. FcγRIIВ уникален среди всех FcγR и по структуре, и по функции. Молекула этого рецептора не связана с сигнальным мембранным комплексом, но несмотря на это имеет характерную внутриклеточную аминокислотную последовательность ITIM [5,8]. При стимуляции анти-Ig F(ab')₂ В-лимфоциты начинают интенсивно делиться благодаря перекрестному связыванию фиксированных на поверхности клетки иммуноглобулинов, хотя сами по себе неизменные антииммуноглобулиновые антитела не являются стимуляторами. Этот феномен может быть интерпретирован как связывание FcγRIIВ молекулы В-лимфоцитов с Fc-доменом антитела и последующим образованием перекрестной связи посредством антииммуноглобулинового антитела между рецептором к антигену и FcγRIIВ. Исходя из представленных данных, FcγRIIВ В-лимфоцитов могут ингибировать продукцию антител при иммунном ответе *in vivo*. Помимо В-лимфоцитов, экспрессирующих только FcγR к IgG, FcγRIIВ имеется на поверхности макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток и отсутствует только у Т-лимфоцитов и естественных киллеров [8]. Ряд исследователей придерживаются мнения, что ингибирующий сигнал с помощью FcγRIIВ является наиболее общим механизмом иммуносупрессии [9]. Эффект заключается в блокировании поступления кальция в клетку, что предотвращает процессы дегрануляции, фагоцитоза, *антителозависимой клеточной цитотоксичности* (АЗКЦ) и выброса цитокинов [10].

FcγRIII. Мембранные FcγRIII имеют две изоформы [10], содержащие по два Ig-подобных домена и демонстрирующие низкую или промежуточ-

ную аффинность к мономерному IgG [6]. FcγRIIIА отвечает за АЗКЦ и фагоцитоз, является трансмембранным рецептором естественных киллеров и макрофагов, но отсутствует у нейтрофилов [11]. FcγRIIIВ присутствует только у нейтрофилов. Этот рецептор не активирует нейтрофилы, являясь своеобразной ловушкой для иммунных комплексов [12]. FcγRIIIВ может проявлять синергизм с FcγRIIIА [13], находящимся на поверхности нейтрофилов, для обеспечения АЗКЦ и фагоцитоза. Стимуляция макрофагов, моноцитов и нейтрофилов иммунными комплексами или анти-FcγR моноклональными антителами повышает внутриклеточную концентрацию ионов кальция [14]. Для активации эффекторных клеток необходимо перекрестное связывание двух или более молекул рецепторов.

FcRn. Функцию трансэпителиального переноса IgG выполняет FcRn, относящийся к молекулам HLA I. Этот рецептор является мембранным гликопротеидом массой 45 кДа и близок по структуре к рецептору для IgG на лейкоцитах. Связывание IgG с FcRn зависит от pH, причем лучше проходит в кислой среде, а диссоциация – в нейтральной. Этот рецептор выполняет функцию регуляции катаболизма плазматического пула IgG.

Механизм действия ВВИГ

Препараты ВВИГ зарекомендовали себя как эффективные и безопасные средства при длительном лечении больных с иммунодефицитами гуморального типа. Кроме того, их все чаще применяют в терапии широкого спектра аутоиммунных и системных воспалительных заболеваний, протекающих с выраженными нарушениями в иммунной системе (таблица). Однако в рандомизированных клинических исследованиях хороший эффект при применении ВВИГ наблюдался лишь при нескольких заболеваниях [15]. Для большинства иммунных расстройств нет убедительных доказательств эффективности препарата и недостаточно данных о том, какие схемы терапии являются оптимальными.

Известно, что при первичных иммунодефицитах действие ВВИГ обусловлено компенсацией нехватки иммуноглобулинов. Но при системных и аутоиммунных расстройствах лечебный эффект ВВИГ объяснить не просто. В настоящее время доказано существование нескольких механизмов, базирующихся на взаимодействии между Fc-фрагментом инфузиранных ВВИГ и Fc-рецепторами клеток-мишеней или на взаимодействии различных участков экзогенных антител с эндогенными иммуноглобулинами. При этом иммуномодулирующий эффект основан на профилактике или сни-

Перечень заболеваний, в патогенезе которых играют роль иммунные нарушения, и сведения об эффективном применении ВВИГ при этих заболеваниях

Первичные иммунодефициты: *	Дерматомиозит*
Х-сцепленная агаммаглобулинемия	Болезнь Кавасаки*
общий вариабельный иммунодефицит	Васкулиты с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Антифосфолипидный синдром
Приобретенная иммунная тромбоцитопения	Повторные спонтанные аборт
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Синдром Фелти
Аутоиммунная эритроцитопения	Ювенильный ревматоидный артрит
Аутоиммунная нейтропения	Эритродермия
Связанная с В19-парвовирусом эритроцитопения	Ревматоидный артрит
Аутоиммунные синдромы с антителами к VIII фактору свертывания крови	Рассеянный склероз
Приобретенный вариант болезни Виллебранда	Инсулин-зависимый сахарный диабет
Синдром Гиллена–Барре*	Стероид-зависимая бронхиальная астма
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Стероид-зависимый тяжелый атопический дерматит
Мультифокусная нейропатия	Болезнь Крона*
Тяжелая миастения*	ВИЧ у детей
Полимиозит	

Примечание. * Заболевания, при которых эффективность ВВИГ доказана в контролируемых исследованиях.

жении активности аутоиммунного заболевания после введения донорских иммуноглобулинов.

Действие ВВИГ на эффекторные функции

FcR. Многие положительные эффекты могут быть достигнуты при взаимодействии ВВИГ с моноцитами и макрофагами. У этих клеток есть три вида Fc-рецепторов, активация которых вызывает многочисленные ответные реакции клеток *in vitro*, а *in vivo* связывание ВВИГ с Fc-рецепторами индуцирует обратимую блокаду рецепторного аппарата фагоцитов. Эти взаимодействия лежат в основе быстрой кратковременной аутоиммунной цитопении (например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре). Связывание Fc-домена IgG с Fc-рецептором на поверхности клеток активированных В-лимфоцитов и моноцитов [16].

Существует гипотеза, что при аутоиммунных расстройствах эффективность действия высоких доз экзогенного IgG коррелирует со степенью катаболизма эндогенных IgG [17]. Механизм, которому концентрация Ig в плазме регулирует уровень катаболизма IgG, был описан у мышей с очень низким уровнем β_2 -микроглобулина. Иммунизация этих животных не вызывала длительного увеличения концентрации IgG в сыворотке крови

при нормальном увеличении количества IgM. Низкий уровень сывороточного IgG был обусловлен отсутствием FcRn. Этот рецептор в избытке обнаруживается в эндотелиальных клетках, связывая проникающий путем пиноцитоза IgG только в кислой среде эндосом. Диссоциация связи IgG с рецептором наступает при попадании транспортной везикулы в нейтральную среду на поверхности клеток. Несвязанный с FcRn IgG разрушается в лизосомах. При высокой концентрации IgG в плазме рецепторы насыщаются, что приводит к деградации эндосомальной фракции IgG.

Таким образом, эффективность высоких доз ВВИГ при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играют аутоантитела, основана на насыщении FcRn, что приводит к увеличению катаболизма IgG, в том числе и аутоантител [18].

Комплемент. Способность ВВИГ тормозить активацию белков системы комплемента *in vivo* была продемонстрирована на модели реакции Форссмана у морских свинок. ВВИГ предотвращали комплемент-опосредованное повреждение тканей антителами кролика, специфичными к эндотелиальным клеткам свиньи [19]. Эффективность ВВИГ объясняется способностью экзогенных IgG предотвращать доступ C3 и C4 фракций комплемента к

IgG и IgM-опсонизированным мишеням. Подавление активации комплемента достигается путем связывания большого числа соответствующих акцепторных сайтов экзогенного IgG с тиоэфирами молекул C3 и C4 фракций комплемента.

Предотвращение связывания C3 и C4 с клетками-мишенями лежит в основе положительного эффекта терапии препаратами ВВИГ заболеваний с комплемент-опосредованным повреждением тканей (например, при дерматомиозите). Эффективность применения ВВИГ при лечении дерматомиозита подтверждена клинически. Возможно, указанный механизм действия имеет место и при лечении других сходных заболеваний, например миастении.

В последние годы появились новые данные, уточняющие пути предотвращения активации комплемента. Установлено, что ингибирование комплемента ВВИГ в большей степени основывается на механизме конкурентного связывания некоторых фракций экзогенного IgG с C1q-компонентом комплемента [20].

Цитокины и цитокиновые рецепторы. Цитокины играют главную роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний, эффективность терапии которых с использованием ВВИГ основана на способности экзогенных иммуноглобулинов регулировать продукцию цитокинов. При лечении острых воспалительных заболеваний, например синдрома Кавасаки, основным механизмом действия ВВИГ является торможение продукции провоспалительных цитокинов моноцитами. Мононуклеары периферической крови, культивируемые в присутствии IgG, синтезируют антагонисты к рецептору ИЛ-1 (ИЛ-1-ра) [21]. И напротив, мононуклеары периферической крови у детей с синдромом Кавасаки, культивируемые в присутствии специфических агонистов, спонтанно вырабатывают высокий уровень ИЛ-1 [22].

В настоящее время не имеется достаточных сведений об изменении продукции цитокинов у пациентов, находящихся на лечении препаратами ВВИГ. Причиной тому является невозможность точно оценить продукцию лимфокинов Т-клеток *in vivo*. Было показано существенное снижение продукции Т-клеточных лимфокинов при инкубации ВВИГ с мононуклеарами периферической крови [23]. При изучении продукции цитокинов *in vitro* установлено, что ВВИГ снижают синтез ИЛ-2, ФНО- β , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-5, тогда как продукция INF- γ и ФНО- α практически не изменяется. Таким образом, ВВИГ снижают продукцию Т-клеточных лимфокинов и не влияют на монокины. Исключением являются

ИЛ-6 (выработка подавляется), а также ИЛ-1 α и ИЛ-8 (синтез активируется). ВВИГ индуцирует образование ИЛ-1 α и, в меньшей степени, TGF- β . Тормозящее влияние этих медиаторов лежит в основе супрессии Т-клеток при инфузии ВВИГ. Значительное увеличение концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИЛ-1 α наблюдалось у пациентов с первичной гипогаммаглобулинемией при однократном введении ВВИГ, что косвенно подтверждает факт выброса указанных цитокинов *in vivo* [24].

ВВИГ могут влиять на активность цитокинов при помощи содержащихся в препарате естественных нейтрализующих антител к цитокинам и к цитокиновым рецепторам [25]. Препараты ВВИГ содержат TGF- β , способный оказать иммуномодулирующий и иммуносупрессивный эффекты [26]. Таким образом, одним из механизмов эффективности ВВИГ может быть стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами.

Антиидиотипические взаимодействия

Препараты ВВИГ, полученные от здоровых доноров, не должны содержать патологических аутоантител. Однако это не препятствует возникновению антиидиотипических взаимодействий [27]. Известны несколько механизмов, по которым антиидиотипы могут тормозить развитие аутоиммунных заболеваний, напрямую блокируя контакт аутоантител с мишенью или путем связывания и уничтожения клеток, экспрессирующих антитела [28]. Таким образом, ВВИГ содержат антиидиотипические антитела, которые связываются и нейтрализуют патогенные антитела и препятствуют их взаимодействию с аутоантигеном [29]. Действительно, фрагменты F(ab)₂, содержащиеся в ВВИГ, снижают функциональную активность или блокируют связывание аутоантител с соответствующими аутоантигенами, например аутоантител с VIII фактором свертывания крови, тиреоглобулином. Этим объясняется быстрое снижение титра антител к VIII фактору свертывания и антител к нейтрофилам, наблюдаемое у больных гемофилией и пациентов с болезнью Вегенера при лечении ВВИГ [30].

Супрессивные эффекты ВВИГ могут быть краткосрочными или длительными. При краткосрочных титр аутоантител быстро снижается вследствие пассивного переноса нейтрализующих антиидиотипических антител. Но иногда эффект ВВИГ может сохраняться намного дольше, чем период полувыведения препарата. Длительное действие может быть следствием влияния ВВИГ на рецепторы В-лимфоцитов, что приводит к снижению продукции иммуноглобулинов [31]. Более того, в зависи-

мости от дозы препараты ВВИГ подавляют выработку IgG В-лимфоцитами, модифицированными вирусом Эпштейна–Барра [32]. Однако механизмы, лежащие в основе угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов при введении ВВИГ *in vitro*, еще не изучены. Связывание антиидиотипических антител с антигенными детерминантами и поверхностными IgM или IgG на В-лимфоцитах вызывает снижение продукции антител [33]. Кроме того, ВВИГ могут снизить уровень антител, так как в препаратах содержатся антитела к CD5-молекулам [34]. Более того, было показано, что ВВИГ индуцируют апоптоз В- и Т-клеточных линий [35]. Таким образом, ВВИГ могут изменять профиль антител у пациента, разрушая В-лимфоциты. Этот механизм лежит в основе лечения неврологических заболеваний, в патогенезе которых основная роль отводится антитело-опосредованным аутоиммунным процессам. ВВИГ хорошо зарекомендовали себя при лечении таких заболеваний, как миастения, миастенический синдром Ламберта – Итона и некоторых видов нейропатии [36].

Другие эффекты препаратов ВВИГ

Суперантигены. ВВИГ содержат нейтрализующие антитела против эпитопов суперантигенов и антитела против V β 3, V β 8, V β 17 генов TCR рецептора Т-лимфоцитов [37]. Кроме этого, доказана способность ВВИГ тормозить суперантиген-опосредованную активацию Т-клеток. Ингибирующая способность ВВИГ не зависит от связывания с TCR рецептором и в большой степени обусловлена непосредственной нейтрализацией суперантигенов специфическими антителами. Суперантигены (бактериальные токсины, энтеротоксины и вирусы) стимулируют несенсибилизированные Т-клетки и активируют синтез лимфокинов [38]. Таким образом, нейтрализация суперантигенов препятствует нежелательной активации и клональной экспансии цитотоксических Т-лимфоцитов. Подобный механизм лежит в основе эффективности препаратов ВВИГ, блокирующих суперантигены при лечении болезни Кавасаки. Более того, ВВИГ содержат антитела к вариабельным и стабильным участкам CD4 и белкам, синтезированным на матрице генов HLA I, что обуславливает иммуномодулирующие эффекты ВВИГ.

Анти-CD4-антитела, полученные из препаратов ВВИГ, связываются с CD4+ Т-лимфоцитами человека, ингибируют пролиферацию и предотвращают инфицирование CD4+ Т-клеток вирусом иммунодефицита человека *in vitro*. Для антител к пептидам HLA I, выделенным из препаратов ВВИГ, показана способность ингибировать CD8-опосредованную

цитотоксичность вируса гриппа. Более того, применение ВВИГ у гипериммунизированных пациентов, находящихся на гемодиализе, приводило к уменьшению титра цитотоксических антител к HLA I, что может быть использовано при подготовке пациентов к трансплантации [39].

Все перечисленные факты не выявляют единый механизм, определяющий эффективность ВВИГ в терапии всех аутоиммунных заболеваний или хотя бы одного из них.

Нежелательные лекарственные реакции на введение ВВИГ

Назначение высоких доз ВВИГ может привести к развитию НЛР. Эти эффекты могут быть вызваны либо так называемыми «примесями» в коммерческих препаратах (вирусами, растворимыми субстанциями иммуноглобулинов, отличных от IgG), либо непосредственно активным компонентом – IgG.

Генерализованные реакции. Генерализованные НЛР после приема ВВИГ регистрируются у 1–15% больных [40]. Наиболее часто НЛР проявляются через 30–60 мин после начала инфузии и не являются тяжелыми. Это могут быть малые системные реакции (головная боль, миалгия, лихорадка, озноб, боль в спине, диарея и/или рвота), вазомоторные и кардиоваскулярные нарушения (изменение артериального давления, тахикардия) [41, 42]. Иногда развивается удушье и появляется ощущение сдавления в груди. Подобные эффекты быстро купируются при снижении дозы ВВИГ или прекращении введения. Для устранения симптомов могут быть использованы *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС) и/или антигистаминные препараты. Достаточно редко генерализованные НЛР возникают спустя несколько суток после инфузии ВВИГ (иммунокомплексный тип аллергических реакций) [43].

Считается, что НЛР на введение ВВИГ связаны с наличием агрегантов иммуноглобулина, которые активируют комплемент. Наличие в препаратах димеров IgG, состоящих из комплексов идиотип–антиидиотип или антиген–антитело, или образование их *in vivo* при инфузии, может стать причиной НЛР, особенно при быстром формировании этих комплексов. Как и агреганты, димерный IgG способен *in vivo* и *in vitro* связывать и активировать экспрессирующие FcR клетки – макрофаги и нейтрофилы [44]. Вазоактивные протеазы, такие как калликреиноген или калликреин, потенциально могут вызвать НЛР [45], хотя в настоящее время препараты ВВИГ тщательно проверяются на наличие подобных компонентов. Кроме перечисленного, НЛР

могут индуцировать цитокины и другие медиаторы воспаления. По данным ряда исследователей, у пациентов с первичными иммунодефицитами после инфузии ВВИГ регистрируется увеличение уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и рецепторов к ФНО [24], что может оказывать влияние на терапевтический эффект препаратов. Однако по данным других исследователей, частота и выраженность НЛР на введение ВВИГ у здоровых добровольцев коррелирует с концентрацией в плазме ИЛ-6 и тромбоксана В₂ [46].

Серьезные анафилактические реакции могут возникать при лечении ВВИГ пациентов с врожденным дефицитом IgA [47]. Развитие анафилактического шока связано с наличием антиIgA антител в сыворотке крови пациентов. Среди больных с гипогаммаглобулинемией более склонны к развитию осложнений лица с комбинированным типом иммунной недостаточности. У тяжелобольных с нарушениями сердечной деятельности высок риск развития вазомоторных осложнений, которые проявляются повышением артериального давления и/или сердечной недостаточностью. Сердечно-сосудистые эффекты являются следствием гиперосмолярности, вызванной инфузией ВВИГ, тогда как вазомоторные НЛР индуцируются калликреином, содержащимся в препаратах.

Редкой НЛР на применение препаратов ВВИГ является почечная недостаточность [48]. Отмечено, что почечная недостаточность наблюдается чаще при введении препаратов ВВИГ, содержащих в ка-

честве стабилизатора сахарозу. У большинства пациентов снижение функции почек регистрировалось еще до применения иммуноглобулинов, а введение ВВИГ лишь усугубило эти нарушения. Сходные данные (увеличение концентрации креатинина в плазме) были получены при обследовании пациентов с гломерулонефритом, получавших ВВИГ для лечения нефротического синдрома. Исследование функции почек перед назначением препаратов ВВИГ не обязательно, но представляется важным в связи с вышеизложенными сведениями [49].

Заключение

Таким образом, применение препаратов ВВИГ в комплексной терапии больных с системными и аутоиммунными заболеваниями является эффективным и безопасным методом лечения. Клинические научные исследования, а также применение современных технологий производства и очистки препаратов позволяют свести к минимуму НЛР на инфузии ВВИГ.

Немногочисленные работы российских исследователей, использовавших ВВИГ в комплексной терапии больных с различными видами иммунопатологии, подтверждают эффективность и безопасность этого способа лечения [50]. Однако в ряде случаев полученные данные нельзя считать абсолютно достоверными в связи с относительно небольшим числом пролеченных пациентов и неполным соблюдением правил качественной клинической практики (GCP) при проведении этих исследований.

Литература

1. Kazatchkine M., Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345:747-55.
2. Lam L., Whitsett C.F., McNicholl J.M., Hodge T.W., Hooper J. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1993; 342:678.
3. Kistler P., Nitschmann H. Large scale production of human plasma fractions. *Vox Sang* 1962; 7:414.
4. Tankersley D., Preston M., Finlayson J. Immunoglobulin G dimer: an idiotypic-anti-idiotypic complex. *Mol Immunol* 1988; 22:41-8.
5. Ravetch J. Fc receptors. *Cell* 1994; 78:553-60.
6. Gavin A., Hulett M., Hogarth P. Molecular basis for the interaction of Fc receptors with immunoglobulins. In: van de Winkel J.G.J., Hogarth P.M., editors. *The Immunoglobulin Receptors and Their Physiological and Pathological Roles in Immunity*. Vol 26. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998; p11-35.
7. Looney R., Abraham G., Anderson C. Human monocytes and U937 cells bear two distinct Fc receptors for IgG. *J Immunol* 1986; 136:1641-7.
8. Ravetch J., Lanier L. Immune inhibitory receptors. *Science* 2000; 290:84-9.
9. Daeron M. Negative regulation of mast cell activation by receptors for IgG. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:138-41.
10. Edberg J., Redecha P., Salom J., Kimberly R. Human Fc γ RIII (CD16): Isoforms with distinct allelic expression, extracellular domains and membrane linkages on polymorphonuclear and natural killer cells. *J Immunol* 1989; 143:1642-9.
11. Simmons D., Seed B. The Fc γ receptor of natural killer cells is a phospholipid-linked membrane protein. *Nature* 1988; 333:568-570.
12. Selvaraj P., Rosse W., Silber R., Pringer T. The major Fc γ receptor in blood has a phosphatidylinositol anchor and its deficiency in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature* 1988; 333:565-7.
13. Ravetch J., Kinet J. Fc receptors. *Ann Rev Immunol* 1991; 9:457-92.
14. Young J., Ko S., Cohn A. The increase in intracellular free

- calcium associated with IgG γ 2b/ γ 1 Fc receptor-ligand interaction: role in phagocytosis. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:5430.
15. Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura in childhood. Lancet 1981; 1:1228-31.
 16. Fridmann W. Regulation of B-cell activation and antigen presentation by Fc receptors. Curr Opin Immunol 1993; 5:355-60.
 17. Yu Z., Lennon V. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. N Engl J Med 1999; 340:227-8.
 18. Bleeker W., Teeling J., Hack C. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. Blood 2001; 98:3136-42.
 19. Basta M., Kirhsbom P., Frank M., Fries L. Mechanisms of therapeutic effect of high dose intravenous immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-dependent immune damage in a guinea pig model. J Clin Invest 1989; 84:1974-81.
 20. Mollnes T., Hogasen K., Hoaas B., Michaelsen T., Garred P., Harboe M. Inhibition of complement-mediated red cell lysis by immunoglobulins is dependent on the Ig isotype and its C1 binding properties. Scand J Immunol 1995; 41:449-56.
 21. Ruiz P., Gomez G., Lopez R., Chien P., Rossman M., Schreiber A. Granulocyte Fc γ receptor recognition of cell bound and aggregated IgG: effect of γ -interferon. Am J Hematol 1992; 39:257-63.
 22. Leung D., Burns J., Newburger J., Geha R. Reversal of lymphocyte activation *in vivo* in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. J Clin Invest 1987; 79:468-72.
 23. Andersson U., Bjork L., Skansen-Saphir U., Andersson J. Down-regulation of cytokine production and IL-2 receptor expression by pooled human IgG. Immunology 1993; 79:211-6.
 24. Aukrust P., Froland S., Liabakk N., et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration *in vivo*. Blood 1994; 84:2136-42.
 25. Anderson U., Bjork L., Skansen-Saphir U., Andersson J. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes. Immunol Rev 1994; 139:21-42.
 26. Kekow J., Reinhold D., Pap T., Ansoerge S. Intravenous immunoglobulins and transforming growth factor β . Lancet 1998; 351:184-5.
 27. Rossi F., Jayne D., Lockwood C., Kazatchine M. Anti-idiotypes against anti-neutrophil cytoplasmic antigen autoantibodies in normal human polyspecific IgG for therapeutic use in the remission sera of patients with systemic vasculitis. Clin Exp Immunol 1991; 83:298-303.
 28. Tankersley D.L. Dimer formation in immunoglobulin preparations and speculations on the mechanism of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune disease. Immunol Rev 1994; 139:159-72.
 29. Kazatchine M., Dietrich G., Hurez V. Region-mediated selection of autoreactive repertoires by intravenous immunoglobulin. Immunol Rev 1994; 139:79-107.
 30. Jayne D., Davies M., Fox C., Lockwood C. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. Lancet 1991; 337:1137-9.
 31. Delfraissy J., Tchernia G., Laurian Y., Wallon C., Galanaud P. Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1985; 60:315-22.
 32. Kondo N., Ozawa T., Mushiaki K., et al. Suppression of immunoglobulin production of lymphocytes by intravenous immunoglobulin. J Clin Immunol 1991; 11:152-8.
 33. Diegel M., Rankin B., Bolen J., Dupuis P., Kiener P. Cross linking of Fc receptor to surface immunoglobulin on E cells provides an inhibitory signal that closes the plasma membrane calcium channel. J Biol Chem 1994; 269:11409-16.
 34. Vassilev T., Gelin C., Kaveri S., Xilber M., Bounsell L., Kazatchine M. Antibodies to the CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use (intravenous immunoglobulins, IVIg). Clin Exp Immunol 1993; 92:369-72.
 35. Prasad N., Papoff G., Zeuner A., et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas Apoptotic pathway. J Immunol 1998; 161:3781-90.
 36. Dalakas M. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological diseases. Ann Intern Med 1997; 126:721-30.
 37. Marchalonis J., Kaymaz H., Dedeoglu F., Schluter S., Yocum D., Edmunson A. Human autoantibodies reactive with synthetic autoantigens from T α cell receptor 20 chain. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:3325-9.
 38. Takei S., Arora Y., Walker S. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory of activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. J Clin Invest 1993; 91:602-7.
 39. Glotz D., Haymann J., Niaudet P., Lang P., Druet P., Bariety J. Successful kidney transplantation of immunized patients after desensitization with normal human polyclonal immunoglobulins. Transpl Proc 1995; 27:1038-9.
 40. Duhem C., Dicato M., Ries F. Side effects of intravenous immunoglobulins. Clin Exp Immunol 1994; 97(Suppl I): 79-83.
 41. Ryan M., Webster M., Statler J. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. Clin Pediatr 1996; 35:23-31.
 42. Strangel M., Hartung H., Marx P., Gold R. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins. Clin Neuropharmacol 1997; 20:385-93.
 43. Hachimi-Idrissi S., de Scheffer J., Dab I., Otten J. Type III allergic reaction after infusion of immunoglobulins. Lancet 1990; 336:55.
 44. Teeling J., Bleeker W., Rigter G., van Rooijen N., Kuijpers T., Hack C. Intravenous immunoglobulin preparations induce mild activation of neutrophils *in vivo* via triggering of macrophages. Studies in a rat model. Br J Haematol 2001; 112:1031-41.
 45. Alving B., Tankersley D., Mason B., Rossi F., Aronson D., Finlayson J. Contact-activated factors: contaminants of

- immunoglobulin preparations with coagulant and vasoactive properties. *J Lab Clin Med* 1980; 96:334-46.
46. Bagdasarian A., Tonetta S., Harel W., Mamidi W., Uemura Y. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang* 1998; 74:74-82.
47. Burks A., Sampson H., Buckley R. Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986; 314:560-3.
48. Kobosko J., Nicol F. Renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1993; 37:216-7.
49. Teeling J., Bleeker W., Hack C. History, biological mechanisms of action and clinical indication of intravenous immunoglobulin preparation. *Rev Med Microbiol* 2002; 13:91-100.
50. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. М: Медицина для всех; 2001. 240 с.

УДК 615.33.035

Левофлоксацин: показания расширяются

В.А. Кречиков

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Levofloxacin: Broadening of Indications

V.A. Kretchikov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

В настоящее время в клинической практике все большее распространение получают так называемые респираторные фторхинолоны, которые, с одной стороны, сохраняют активность ранних фторхинолонов (например, ципрофлоксацина) в отношении грамотрицательных микроорганизмов, а с другой – более активны против пневмококков и атипичных бактерий. Кроме того, препараты этой группы характеризуются улучшенной фармакокинетикой: большинство их применяют один раз в сутки, а максимальные концентрации в органах и тканях многократно превышают МПК этих фторхинолонов в отношении потенциальных возбудителей.

Из респираторных фторхинолонов наиболее изученным является левофлоксацин. Он применялся у более 300 млн пациентов по всему миру; проведено множество клинических исследований, в которых подтверждена его высокая эффективность и безопасность как при традиционных показаниях для этой группы антибиотиков, таких как острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, так и при некоторых других заболеваниях: нозокомиальной пневмонии, хроническом бактериальном простатите. В настоящее время продолжается изучение эффективности левофлоксацина при инфекциях органов малого таза, туберкулезе, а так-

же при язвенной болезни (для эрадикации *Helicobacter pylori*) и др.

Показания к применению левофлоксацина: традиционные и новые*

- Инфекции дыхательных путей:
 - ◊ острый синусит
 - ◊ бактериальное обострение хронического бронхита
 - ◊ внебольничная пневмония, включая короткий 5-дневный курс*
 - ◊ внебольничная пневмония, вызванная полирезистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae**
 - ◊ легионеллезная пневмония*
 - ◊ нозокомиальная пневмония*
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции мочевыводящих путей:
 - ◊ неосложненные (в т.ч. острый пиелонефрит)
 - ◊ осложненные
 - ◊ хронический простатит*

?

Новые показания к применению левофлоксацина

Короткий курс левофлоксацина при внебольничной пневмонии

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в которое было включено 530 пациентов, продемонстрировали одинаковую клиническую эффективность левофлоксацина, применяемого в дозе 750 мг в течение 5 дней и 500 мг в течение 10 дней (92,4 и 91,1% со-

Контактный адрес:
Владимир Анатольевич Кречиков
214019, Смоленск, Россия, а/я 5

ответственно), у пациентов с внебольничной пневмонией [1]. Микробиологическая эффективность составила 93,2% в группе пациентов, принимавших 750 мг левофлоксацина, по сравнению с 92,4% в группе пациентов, принимавших 500 мг. Частота нежелательных явлений была низкой и не отличалась между группами. Это первый фторхинолон, который может применяться коротким курсом при данном заболевании, что улучшает комплаентность больных, сокращает количество принимаемого препарата и, возможно, снижает риск селекции антибиотикорезистентных штаммов.

Внебольничная пневмония, вызванная полирезистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*

На основании данных 8 клинических исследований в 2000 г. левофлоксацин был зарегистрирован FDA для лечения внебольничной пневмонии, вызванной пенициллинорезистентными штаммами пневмококка (МПК пенициллина \geq мг/л). Результаты дальнейших микробиологических и клинических исследований послужили основой для регистрации левофлоксацина в июле 2004 г. для лечения внебольничной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *S. pneumoniae*, частота выделения которых в некоторых странах составляет более 20%. Согласно данным, полученным в ходе исследования TRUST [2], 96–100% штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к трем и более антимикробным препаратам, были чувствительны к левофлоксацину, что с учетом оптимальной фармакокинетики препарата позволяет с уверенностью использовать его при лечении пневмоний, вызванных полирезистентными штаммами пневмококка.

Легионеллезная пневмония

В последнее время опубликовано достаточное количество работ, свидетельствующих о высокой *in vitro* активности левофлоксацина в отношении *Legionella* spp. [3, 4]. Хотя в настоящее время левофлоксацин не зарегистрирован для лечения легионеллезной пневмонии, в ряде исследований и клинических наблюдений была показана его высокая эффективность. По данным 6 рандомизированных исследований у 71 пациента с легионеллезной пневмонией клиническое улучшение наблюдалось в 92,6% случаев при приеме левофлоксацина в течение 7–14 дней [5]. При этом частота полного излечения составила 74,6%. Назначение дополнительного антибиотика потребовалось только 5 пациентам. Причем при лечении левофлоксацином не было зарегистрировано летальных исходов. При приеме ле-

вофлоксацина коротким курсом в высокой дозе (750 мг в течение 5 дней) клиническая эффективность составила 92,3–100% [5, 6]. Российские наблюдения также свидетельствуют об эффективности левофлоксацина при легионеллезной пневмонии в дозе 500–1000 мг/сут в течение 7–14 дней [7].

Нозокомиальная пневмония

В ходе многоцентрового рандомизированного открытого исследования у 438 пациентов с нозокомиальной пневмонией показано, что ступенчатая монотерапия (сначала внутривенно, затем внутрь) левофлоксацином по 750 мг один раз в сутки в течение 7–15 дней не уступала по эффективности и безопасности терапии имипенемом (500–1000 мг 3–4 раза в сутки внутривенно) с последующим переходом на прием цiproфлоксацина (по 750 мг 2 раза в сутки) внутрь [8]. Клиническая эффективность составила 58,1% в группе левофлоксацина и 60,6% в группе сравнения. Эрадикация возбудителя наблюдалась в 66,7 и 60,6% случаев соответственно. Следует отметить, что монотерапия левофлоксацином применялась во всех случаях, за исключением пневмоний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* или метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, при которых использовались дополнительные антимикробные препараты. Ступенчатая терапия снижает экономические затраты на лечение и позволяет раньше выписывать пациентов из стационара. Монотерапия также ведет к экономии средств и снижает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Хронический бактериальный простатит

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, левофлоксацин (по 500 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней) не уступал по эффективности цiproфлоксацину (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней) при хроническом бактериальном простатите [9]. Клиническая эффективность составила 75,0% в группе левофлоксацина и 72,8% в группе цiproфлоксацина. Эрадикация возбудителей, наиболее частыми из которых были *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*, наблюдалась в 75,0 и 76,8% случаев соответственно. Среди выделенных возбудителей 94,7% штаммов были чувствительны к левофлоксацину и 90,6% к цiproфлоксацину ($p < 0,001$). Частота рецидивов через 6 мес после окончания лечения была сходной в обеих группах. Следует отметить, что левофлоксацин является единственным фторхинолоном, который может применяться при хроническом бактериальном простатите 1 раз в сутки.

Спектр активности

Левофлоксацин обладает широким спектром активности, включающим грамположительные (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) и грамотрицательные (*Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*) микроорганизмы. Следует отметить высокую активность в отношении пневмококков, устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам. Уровень резистентности пневмококков за более чем 10 лет применения левофлоксацина в мире остается низким (4%) [10]. Этот препарат более активен, чем многие другие фторхинолоны (ципрофлоксацин, ломефлоксацин и др.), в отношении атипичных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.). По активности против *Mycobacterium tuberculosis* левофлоксацин превосходит ципрофлоксацин и офлоксацин.

Фармакокинетика

Левофлоксацин характеризуется оптимальной фармакокинетикой, позволяющей принимать его 1 раз в сутки. Препарат обладает практически 100% биодоступностью, причем прием пищи не влияет на его всасывание. Сходные фармакокинетические параметры лекарственных форм для приема внутрь и парентерального введения позволяют использовать препарат в ступенчатой терапии. Период полувыведения составляет 6–7 ч. Левофлоксацин характеризуется низкой степенью связывания с белками плазмы – около 30%. Препарат имеет большой объем распределения, накапливается во многих органах и тканях: альвеолярных макрофагах, в жидкости, выстилающей альвеолы, в коже, простате, паренхиме почек – в концентрациях, в несколько раз превышающих его МПК в отношении потенциальных возбудителей [11].

Левофлоксацин практически не метаболизируется, 85–90% дозы выводится в неизменном виде с мочой. При почечной недостаточности (клиренс креатинина <50 мл/мин) требуется коррекция дозы. Нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетiku препарата. Левофлоксацин не удаляется ни при гемодиализе, ни при перитонеальном диализе [11].

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

Левофлоксацин обладает хорошей переносимостью и является одним из самых безопасных фторхинолонов. Наиболее частыми НЛР левофлоксацина, характерными для всего класса фторхинолонов,

являются реакции со стороны ЖКТ: тошнота, диарея, боли в животе – 5,1%; ЦНС: головная боль, головокружение – <1% и со стороны кожи – 0,2%. Фототоксические реакции отмечаются крайне редко (<0,05%). Влияние препарата на продолжительность интервала QT на ЭКГ не имеет клинического значения [12, 13]. Достаточно редко (менее 4 случаев на 1 млн назначений) отмечаются случаи тендинита при приеме левофлоксацина [13].

Лекарственные взаимодействия

К замедлению всасывания левофлоксацина, как и других фторхинолонов, приводит одновременный прием молочных продуктов, антацидов, сульфата, препаратов, содержащих цинк и железо, поэтому необходимо соблюдать двухчасовой интервал между приемом этих препаратов и левофлоксацина.

Левофлоксацин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику теофиллина, варфарина, дигоксина, циклоспорина [11].

Формы выпуска

В Россию левофлоксацин (Таваник) поставляется в форме таблеток по 250 и 500 мг и в виде раствора для внутривенных инфузий по 0,5 г в 100 мл (5 мг/мл) во флаконах. В США также имеются таблетки по 750 мг.

Дозирование

Левофлоксацин применяется как внутрь, так и внутривенно капельно (в течение как минимум 60 мин). При остром синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии, инфекциях кожи и мягких тканей левофлоксацин применяют по 500 мг 1 раз в сутки, при инфекциях мочевыводящих путей – по 250 мг 1 раз в сутки. Дозу левофлоксацина можно повышать до 750 мг 1 раз в сутки. При почечной недостаточности (клиренс креатинина 20–50 мл/мин) необходимо снизить дозу на 50%, а при тяжелом поражении почек (клиренс креатинина <20 мл/мин) – на 75% от первоначальной.

Заключение

Левофлоксацин является высокоэффективным и безопасным фторхинолоном с широким спектром активности, оптимальной фармакокинетикой, удобным режимом дозирования (1 раз в сутки), наличием лекарственных форм для внутривенного введения и приема внутрь, что позволяет широко его использовать при лечении инфекций различной локализации. Новыми показаниями являются: короткий (5-дневный) курс при внебольничной пнев-

монии; внебольничная пневмония, вызванная полирезистентными штаммами пневмококка; нозокомиальная пневмония, легионеллезная пневмония и

хронический бактериальный простатит. В будущем вполне возможно его применение для лечения легочных форм туберкулеза.

Литература

1. Dunbar L, Wunderink R, Habib M, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37:752-60.
2. Karlowsky J, Thornsberrry C., Critchley I., et al. Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children: Results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST studies in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1790-7.
3. Jonas D, Engels I, Friedhoff C., Spitzmuller B., Daschner F., Frank U. Efficacy of moxifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin and levofloxacin against intracellular *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:147-52.
4. Critchley I., Jones M., Heinze P., et al. *In vitro* activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:214-21.
5. Yu V., Greenberg R., Zadeikis N., et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest*. 2004; 125:2135-9.
6. Dunbar L., Khashab M., Kahn J., Zadeikis N., Xiang J., Tennenberg A. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 555-63.
7. Антипин А.Н., Арсенин С.Л., Прилуцкая М.А., Белобородов В.Б.. Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila*. *Российские медицинские вести* 2004; (2):23-31.
8. West M., Boulanger B., Fogarty C., et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25:485-506.
9. Bundrick W., Heron S., Ray P., et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62:537-41.
10. Croom K., Goa L. Levofloxacin. A review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63:2769-802.
11. Nightingale C., Grant E., Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46 (Suppl 1):6-14.
12. Ball P. Efficacy and safety of Levofloxacin in the context of other contemporary fluoroquinolones: a review. *Curr Ther Res* 2003; 64:646-61.
13. Kahn J. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in the US. *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl 3):32-7.

Антибиотикопрофилактика в хирургии

Antimicrobial Prophylaxis in Surgery

Вопрос

Глубокоуважаемые коллеги!

В настоящее время в нашей стране, несмотря на наличие руководств по отдельным оперативным вмешательствам, нет единых национальных рекомендаций по антибиотикопрофилактике в хирургии. В связи с этим, при разработке местных протоколов приходится пользоваться зарубежными аналогами, но они часто содержат препараты, которые нам недоступны. Кроме того, доступ к зарубежной литературе ограничен ввиду ее высокой стоимости. В связи с этим будем признательны, если Вы сможете на страницах Вашего журнала написать о современных доказательных рекомендациях по антибиотикопрофилактике в хирургии с учетом особенностей их использования в практической работе

Заранее благодарен,
В.Л. Проскурин,
зав. хирургическим отделением больницы,
Тюменская область

Ответ

Л.С. Страчунский, А.В. Беденков

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Эл. почта: les@antibiotic.ru

Несмотря на последние достижения в области инфекционного контроля за госпитальными инфекциями, *инфекции в области хирургического вмешательства* (ИОХВ) остаются одной из ведущих причин послеоперационных осложнений и летальности среди хирургических пациентов. Это отчасти можно объяснить появлением возбудителей, резистентных к антимикробным препаратам, увеличением контингента пациентов пожилого возраста и/или имеющих большое количество сопутствующих заболеваний, а также ростом числа оперативных вмешательств, связанных с использованием имплантатов [1].

Дискуссия о целесообразности назначения антибиотиков с профилактической целью за 30–60 мин до операционного разреза, как одного из наиболее важных мероприятий по предупрежде-

нию развития ИОХВ, был решен в мире в ее пользу к концу 1970-х – началу 1980-х годов. Многочисленными исследованиями доказано, что *антибиотикопрофилактика* (АБП) позволяет снизить частоту возникновения ИОХВ после некоторых оперативных вмешательств, однако пользу ее следует соизмерять с риском развития нежелательных реакций, селекции антибиотикорезистентных микроорганизмов, суперинфекции, а также с повышением стоимости лечения [2]. В существующих руководствах по АБП в хирургии обсуждаются в основном необходимость ее проведения в зависимости от вида оперативного вмешательства, факторов риска пациента, а также вопросы выбора препарата с точки зрения клинической, микробиологической и фармакоэкономической эффективности [1, 3–6]. К сожалению, в нашей стране отсутствуют единые

Антибиотикопрофилактика в хирургии ([10] с доп.)

Тип операции, вид или область оперативного вмешательства	Основные возбудители ИОХВ	Рекомендуемые препараты	Дозы
1	2	3	4
«Чистые» операции			
Имплантиция протезов. Прочие чистые операции, где показана АБП <i>В стационарах с низкой частотой MRSA</i>	Стафилококки	Амоксициллин/клавуланат Оксациллин + гентамицин Цефазолин Цефуросим Клиндамицин* Кларитромицин* + гентамицин*	1,2 г в/в 2 г в/в 2 мг/кг в/в 1 г в/в 1,5 г в/в 0,6 г в/в 0,5 г в/в 2 мг/кг в/в
<i>В стационарах с высокой частотой MRSA</i>		Ванкомицин	1 г в/в (в течение 1 ч)
«Условно-чистые» операции			
Операции на голове и шее (с нарушением целостности слизистой синусов, носовой или ротовой полостей или глотки)	Стафилококки Стрептококки Анаэробы полости рта	Амоксициллин/клавуланат Цефуросим + метронидазол Цефазолин + метронидазол Клиндамицин*	1,2 г в/в 1,5 г в/в 0,5 г в/в 1 г в/в 0,5 г в/в 0,6 г в/в
<i>Торакальные операции на:</i> бронхах пищевод	Стафилококки Стрептококки Грам(-) бактерии Анаэробы полости рта	Амоксициллин/клавуланат Цефуросим + метронидазол	1,2 г в/в 1,5 г в/в 0,5 г в/в
<i>Операции на верхних отделах ЖКТ:</i> на желудке	Грам(-) бактерии	Амоксициллин/клавуланат Гентамицин + метронидазол Цефазолин Цефуросим Кларитромицин*	1,2 г в/в 5 мг/кг в/в 0,5 г в/в 1 г в/в 1,5 г в/в 0,5 г в/в
на желчевыводящих путях ЭРХПГ	Грам(-) бактерии Энтерококки	Амоксициллин/клавуланат Цефазолин Цефуросим Ванкомицин*	1,2 г в/в 1 г в/в 1,5 г в/в 1 г в/в (в течение 1 ч)
<i>Операции на мочевыводящих путях</i> Трансуретральная простатэктомия	Грам(-) бактерии Энтерококки	Амоксициллин/клавуланат Гентамицин Ципрофлоксацин*	1,2 г в/в 2 мг/кг в/в 0,5 г внутрь (во время премедикации)

Окончание таблицы на с. 288

Окончание таблицы. Начало на с. 287

1	2	3	4
<i>В акушерстве и гинекологии:</i>			
гистерэктомия	Грам(-) бактерии <i>Bacteroides</i> spp.	Амоксициллин/клавуланат Гентамицин + метронидазол Цефазолин + метронидазол Клиндамицин*	1,2 г в/в 2 мг/кг в/в 0,5 г в/в 1 г в/в 0,5 г в/в 0,6 г в/в
кесарево сечение	β -гемолитические стрептококки <i>Bacteroides</i> spp. Энтерококки <i>S. aureus</i>	См. гистерэктомия	То же
Ампутация	<i>Clostridium</i> spp.	Пенициллин + гентамицин + метронидазол Кларитромицин* + метронидазол*	1,2 г в/в 2 мг/кг в/в 0,5 г в/в 0,5 г в/в 0,5 г в/в
«Контаминированные» операции			
<i>Колоректальные</i>			
плановые	Грам(-) бактерии <i>Bacteroides fragilis</i>	Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин + гентамицин + метронидазол Цефазолин + метронидазол Цефуроксим + метронидазол	1,2 г в/в 1 г в/в 2 мг/кг в/в 0,5 г в/в 1 г в/в 0,5 г в/в 1,5 г в/в 0,5 г в/в
кишечная непроходимость	<i>Bacteroides</i> spp. Грам (-) бактерии	см. плановые	То же
тяжелая травма (в течение первых 4 ч)	Другие анаэробы <i>S. aureus</i> Грам(-) бактерии <i>Bacillus</i> spp.	Пенициллин + гентамицин + метронидазол Кларитромицин* + метронидазол*	1,2–2,4 г в/в 5 мг/кг в/в 0,5 г в/в 0,5 г в/в 0,5 г в/в

Примечание. * при аллергии на бета-лактамы антибиотики; ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*

национальные рекомендации по АБП в хирургии. Среди руководств по отдельным показаниям можно выделить вышедшее в июне 2004 г. пособие для врачей «Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии» [7]. Кроме того, в ряде отечественных руководств по антимикробной химиотерапии содержатся разделы, посвященные данной теме [8, 9].

Современная концепция антибиотикопрофилактики, на которой основываются все руководства, различающиеся главным образом по выбору схем АБП для отдельных оперативных вмешательств, базируется на нижеследующих принципах.

1. Спектр антимикробной активности препарата должен включать наиболее вероятных возбудителей ИОХВ, но при этом не нужно стремиться к эра-

дикации всех потенциальных патогенов. Для большинства оперативных вмешательств рекомендуется использовать цефазолин, который обладает оптимальным периодом полувыведения и активностью в отношении преобладающих возбудителей при ИОХВ (стафилококков).

2. Для большинства антимикробных препаратов однократное внутривенное введение в обычной терапевтической дозе за 30 мин до операционного разреза обеспечивает адекватные концентрации в тканях в течение всего оперативного вмешательства. При длительности операции, в 2 раза превышающей период полувыведения антибиотика, при массивной кровопотере или при использовании препарата с коротким периодом полувыведения рекомендуется повторное введение антибиотика во время операции.

3. Назначение антимикробных препаратов после операции с профилактической целью является целесообразным.

Среди Североамериканских руководств одним из наиболее авторитетных является «Антибиотико-профилактика в хирургии». Это руководство издается некоммерческой организацией «The Medical Letter» (США), основанной в 1958 г. С 1959 г. она выпускает серию «The Medical Letter on Drugs and Therapeutics», содержащую обзоры по препаратам, режимам терапии и профилактики различных заболеваний. Данная организация является независимым рецензируемым, некоммерческим изданием, существующим исключительно за счет средств, собираемых за подписку. Основываясь на принципах доказательной медицины, консультанты/редакторы издания подготавливают проект документа, посвященного определенной теме, который в дальнейшем обсуждается и утверждается 10–20 другими независимыми консультантами, являющимися экспертами в данной области. Последнее руководство по антибиотико-профилактике в хирургии было опубликовано «The Medical Letter» в октябре 2001 г. [4]. Рекомендации «The Medical Letter on Drugs and Therapeutics» по выбору препаратов для АБП при различных оперативных вмешательствах рассчитаны на американских хирургов, что следует учитывать при его использовании.

Так, в колоректальной хирургии, при аппендэктомии и гистерэктомии «The Medical Letter» в качестве препаратов выбора рекомендует цефокситин или цефотетан, учитывая их более высокую активность, чем у цефазолина, в отношении анаэробов, включая *Bacteroides fragilis*. Однако данные препа-

раты в России не применяются, что следует иметь в виду при использовании данного руководства.

Другим, не менее авторитетным, изданием, освещающим вопросы АБП в хирургии и заслуживающим упоминания, является руководство «Антибиотики и химиотерапия. Антиинфекционные препараты и их использование в терапии» под редакцией Р. Финча, Д. Гринвуда, С. Норби с соавт., последнее (восьмое) издание которого вышло в 2003 г [10]. Режимы АБП, представленные в данном руководстве, представлены в таблице.

Необходимо отметить, что, цефалоспорины I–II поколения, традиционно считающиеся основной группой препаратов для АБП, по ряду показаний (акушерство и гинекология, колоректальная хирургия) должны назначаться в комбинации с другими антибиотиками. В качестве альтернативы рекомендуется монотерапия **амоксциллином/клавуланатом**, которая не уступает по эффективности цефалоспорином, назначаемым как в виде монопрофилактики, так и в комбинации с другими антибиотиками.

Таким образом, принимая во внимание отмеченное автором письма отсутствие национальных рекомендаций по антибиотико-профилактике, можно рекомендовать использование вышеописанных руководств. Кроме того, можно предположить, что в случае создания Российских рекомендаций по АБП, они будут мало отличаться от представленных в упомянутой публикации (см. таблицу), так как должны базироваться на результатах тех же международных рандомизированных клинических исследований, но с учетом локальных данных по резистентности предполагаемых возбудителей, наличия препаратов на Российском рынке и соотношения стоимость/эффективность.

Литература

1. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:247-80.
2. Nichols R.L. Preventing Surgical Site Infections: A Surgeon's Perspective. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:220-4.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 45: Antibiotic Prophylaxis in Surgery. Edinburgh: SIGN; 2000. Available from: URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/45/index.html>
4. Medical Letter. Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43:92-7.
5. Waddell T.K., Rotstein O.D. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Committee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society. *Canad Med Assoc J* 1994; 151:925-31.
6. Martin C. Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. French Study Group on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, French Society of Anesthesia and Intensive Care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:463-7.
7. Федоров В.Д., Плешков В.Г., Страчунский Л.С. и соавт. Периоперационная антибиотико-профилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2004; 2:186-92.
8. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. 2-е изд. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес; 2002. 384 с.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. 436 с.
10. Taylor E.W. Abdominal and other surgical infections. In: Finch R.G., Greenwood D., Norrby S.R., Whitley R.J., editors. *Antibiotic and Chemotherapy. Antiinfective agents and their use in therapy*. 8th ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 526-43.

Среды и диски для определения чувствительности к антибиотикам

Disks and Media for Antimicrobial Susceptibility Testing

Вопрос

Глубокоуважаемые коллеги, на каких средах и какими дисками в бактериологической лаборатории стационара должны ставиться тесты на чувствительность возбудителей госпитальных инфекций к основным антибиотикам, применяемым в реанимационных отделениях, для того чтобы этим данным можно было доверять?

С.В. Шаболин,
зав. ОРИТ, МСЧ № 9, Пермь

Ответ

О.У. Стецюк

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия
Эл. почта: olga@antibiotic.ru

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам необходимо проводить во всех случаях, когда эффективность антибактериальных препаратов невозможно предсказать на основании только диагноза инфекции и/или идентификации возбудителя, выделенного в чистой культуре. Подавляющее большинство случаев инфекций у пациентов в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) относятся именно к этой категории.

Кроме того, у пациентов в ОРИТ есть и другие особенности, что обуславливает необходимость обеспечения высокого качества и достоверности результатов определения чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам.

Во-первых, тяжесть состояния пациентов требует эмпирического назначения им максимально эффективной антибактериальной терапии с последующей быстрой коррекцией ее на основании результатов микробиологического исследования. Во-вторых, инфекции у этих пациентов часто носят нозокомиальный характер и вызываются штаммами возбудителей с различными механизмами резис-

тентности ко многим классам современных антибактериальных препаратов. Следовательно, необходим постоянный мониторинг резистентности нозокомиальных штаммов бактерий, вызывающих инфекции в ОРИТ, а также быстрое и качественное исследование чувствительности к антибиотикам выделенных у конкретного пациента штаммов микроорганизмов.

Для получения результатов определения чувствительности, которые можно будет адекватно интерпретировать и опираться на них при назначении антибактериальной терапии, является **строгая стандартизация всех этапов определения чувствительности** в бактериологической лаборатории.

Стандарты определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, подробно описывающие показания к проведению исследований, все этапы тестирования, критерии и правила интерпретации результатов, методики выявления клинически значимых механизмов антибиотикорезистентности, выполнение процедур по внутреннему контро-

лю качества разрабатываются и регулярно пересматриваются в различных странах мира. Среди национальных стандартов наиболее известными и подробно разработанными являются Стандарты Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS). Для стран Европейского Союза такие стандарты разрабатывает Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST), созданный Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID). В этом комитете также имеются представители России.

Агар для определения чувствительности. Следует отметить, что большинство комитетов по определению чувствительности микроорганизмов в различных странах мира, ВОЗ и EUCAST предусматривают использование для тестирования специальной питательной среды – агара Мюллера – Хинтон.

До недавнего времени в нашей стране нормативными документами, регламентирующими процедуру определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, были Приказ № 250 МЗ СССР от 13 марта 1975 г. «Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам» и «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков» от 10 марта 1983 г. № 2675-83. В соответствии с этими «Методическими указаниями...» исследование чувствительности проводилось с использованием отечественной питательной среды АГВ, которая по своему составу значительно отличается от агара Мюллера – Хинтон и не соответствует требованиям ВОЗ, предъявляемым к питательным средам этого типа по нескольким ключевым параметрам (таблица).

Исследования, проведенные НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, показали, что эти характеристики химического состава делают среду АГВ непригодной для определения чувствительности ко многим антибиотикам.

Во-первых, высокое содержание в среде АГВ катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} делает ее непригодной для определения чувствительности синегнойной палочки к аминогликозидам, фторхинолонам и карбапенемам. Во-вторых, избыточное содержание тимина и тимидина приводит к неправильным результатам тестирования чувствительности микроорганизмов к сульфаниламидам, триметоприму, триметоприму/сульфаметоксазолу. В-третьих, отличия среды АГВ от агара Мюллера – Хинтон по ростовым качествам не позволяют использовать АГВ для выявления резистентности к метициллину у стафилококков методом скрининга, так как тестирование на АГВ приводит к получению большого числа ложночувствительных результатов. Кроме того, все современные методики определения чувствительности микроорганизмов со сложными питательными потребностями (пневмококки, стрептококки, гемофильная палочка и др.) основаны на использовании агара Мюллера – Хинтон, обогащенного ростовыми добавками (кровью, дрожжевым экстрактом, гематином, НАД и пр.). Среда АГВ для данной цели непригодна.

Таким образом, при использовании среды АГВ невозможно применять используемые в международной практике критерии оценки чувствительности, которые разработаны для всех современных антибиотиков и периодически пересматриваются.

В 2004 г. Минздравом России утверждены новые «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [1]. В данном документе указано, что «...для оценки чувствительности можно использовать только специально предназначенные для этой цели среды, по своим характеристикам удовле-

Сравнительные характеристики питательных сред для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

Параметр*	ВОЗ	Агар Мюллера – Хинтон	Среда АГВ	Возможные ошибки при определении чувствительности
pH	7,2–7,4	7,3±0,1	7,4±0,2	
Ca^{2+} , мг/л	≤50	56,1	100,2	К аминогликозидам
Mg^{2+} , мг/л	≤2	11,34	40,13	К аминогликозидам
Zn^{2+} , мг/л	–	56,1	155	К карбапенемам
Тимидин, мг/л	<0,03	<0,03	>25	К триметоприму и сульфаниламидам

Примечание. * Приведены основные параметры, от которых зависит результат исследования

творяющие требованиям, приведенным в разделе 5¹. Внутрилабораторный контроль качества среды необходимо проводить при использовании всех известных коммерчески доступных питательных сред (Мюллера – Хинтон, Изосенситест, АГВ и др.) независимо от их производителя...».

С учетом приведенных выше данных о составе среды АГВ маловероятно, что эта среда будет удовлетворять соответствующим требованиям при проведении контроля качества. Необходимо отметить, что агар Мюллера – Хинтон, также не всегда соответствует указанным выше характеристикам. Поэтому необходимо проводить оценку качества каждой новой серии агара с использованием соответствующего набора контрольных штаммов микроорганизмов.

Диски с антибиотиками для определения чувствительности. Качество дисков определяется двумя основными факторами: 1) следованием технологии изготовления дисков в промышленных условиях и 2) соблюдением правил хранения и использования дисков в микробиологической лаборатории (хранение в морозильной камере или в холодильнике, защита от влаги). На практике чаще приходится сталкиваться со снижением активности антибиотиков в дисках при их неправильном хранении и использовании, что особенно характерно для бета-лактамных антибиотиков (в частности имипенема), которые быстрее других подвергаются деградации при хранении [2]. Однако не исключены и случаи поставки в лаборатории изначально некачественных дисков.

Литература

1. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.2.1890-04.-М., 2004.

Единственным способом убедиться в качестве дисков с антибиотиками служит проведение внутрилабораторного контроля качества, который заключается в тестировании специального набора контрольных штаммов микроорганизмов.

Контроль качества. Помимо строгого следования стандартам определения чувствительности для получения достоверных результатов обязательным является регулярное проведение процедур внутреннего контроля качества этого исследования.

Таким образом, для того, чтобы получать достоверные данные по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в микробиологической лаборатории, необходимо:

1) строго следовать существующим стандартам определения чувствительности;

2) приобретать питательные среды и диски с антибиотиками у известных, хорошо зарекомендовавших себя микробиологических компаний, имеющих надлежащую систему производственного контроля качества своей продукции;

3) регулярно проводить внутрилабораторный контроль качества определения чувствительности путем тестирования соответствующего набора контрольных штаммов.

В лабораториях НИИ антимикробной химиотерапии при определении чувствительности бактерий мы используем агар Мюллера – Хинтон производства компании BBL (США) или bioMerieux (Франция) и диски с антибиотиками этих компаний.

2. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series 673. 32nd Report-Geneva: World Health Organization; 1982.144-78.

¹ Раздел 5. «Контроль качества определения чувствительности»

От авторов

Уважаемый редактор!

Позвольте проинформировать Вас о том, что при подаче статьи «Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин» сотрудников отделенческой клинической больницы ст. Волгоград-1 Ершова Г.В., Бочкарева Д.Н., Смоленова И.В. была не полностью указана информация о месте работы одного из авторов. **Бочкарев Д.Н.** – за-

ведующий бактериологической лабораторией отделенческой клинической больницы ст. Волгоград-1, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета.

Просим Вас внести эти данные.

Г.В. Ершов, к.м.н., главный врач
Отделенческой клинической
больницы ст. Волгоград-1

Уважаемые читатели!

Авторы обращают внимание на ошибку, допущенную в статье «Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС», опубликованную в томе 5, № 4: 299–398.

В таблице 3 «Сравнительная активность антибиотиков в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов с сепсисом»

bacteriaceae, выделенных у пациентов с сепсисом» были представлены неверные данные по расчету числа p . В таблице ниже приведены правильные данные числа p , а расчет p_1 произведён с поправкой на множественные сравнения.

Д.В. Галкин, НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

Сравнительная активность антибиотиков в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов с сепсисом

Антибиотик	Ч, % (n)	УР, % (n)	Р, % (n)	p^*	p_1^*
Ампициллин	20,9 (9)	4,6 (2)	74,5 (33)	< 0,0001	< 0,0001
Ампициллин/сульбактам	37,2 (16)	25,6 (12)	37,2 (16)	< 0,0001	< 0,0001
Амоксициллин/клавуланат	53,5 (24)	6,9 (3)	39,5 (17)	0,002	0,009
Пиперациллин	41,9 (18)	13,9 (6)	44,2 (20)	< 0,0001	0,0001
Пиперациллин/тазобактам	81,5 (36)	6,9 (3)	11,6 (5)	0,772	0,802
Цефотаксим	67,4 (29)	2,3 (1)	30,3 (14)	0,044	0,114
Цефтриаксон	67,4 (29)	2,3 (1)	30,3 (14)	0,001	0,006
Цефтазидим	79,5 (34)	0 (0)	20,5 (10)	0,408	0,629
Цефоперазон	62,8 (27)	2,3 (1)	34,9 (16)	0,014	0,049
Цефепим	72,5 (32)	0 (0)	27,5 (12)	0,186	0,396
Цефоперазон/сульбактам	86,2 (38)	6,9 (3)	6,9 (3)	–	–
Имипенем	95,4 (42)	2,3 (1)	2,3 (1)	0,266	0,468
Ципрофлоксацин	86,2 (38)	4,6 (2)	9,2 (4)	1	1
Ко-тримоксазол	59,5 (26)	0 (0)	40,5 (18)	0,008	0,027

Примечание. Ч – чувствительные штаммы; УР – умеренно резистентные штаммы; Р – резистентные штаммы;
* p – достоверность различий по резистентности в сравнении с цефоперазоном/сульбактамом

Список конференций

30 сентября - 3 октября 2004

42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA 2004)

Бостон, США

Контактная информация:

Whitaker G.J.
Infectious Diseases Soc. of America,
66 Canal Center Plaza, Suite 600
Arlington, VA 22314 USA
Тел: +1 703 299 0200
Факс: +1 703 299 0204
E-mail: info@idsociety.org
Сайт: <http://www.idsociety.org/>

6–7 октября 2004

Вторая научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства»

Москва, Россия

Контактная информация:

Тел: (095) 915 2303, (095) 109 1330
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
Сайт: www.infomedfarmdialog.ru

8–9 октября 2004

Семинар Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) «Инфекции в ОРИТ»

Сочи, Россия

Контактная информация:

Галкин Д.В.
Тел: (0812) 61 13 01, 61 13 27
Факс: (0812) 61 12 94
E-mail: galkin@antibiotic.ru
Сайт: <http://www.antibiotic.ru>

11–12 октября 2004

I Южнороссийская конференция по анти-микробной терапии

Краснодар, Россия

Контактная информация:

Решедько Г.К.
Тел: (0812) 61 13 01, 61 13 27
Факс: (0812) 61 12 94
E-mail: galina@antibiotic.ru
Сайт: <http://www.antibiotic.ru>

17–20 октября 2004

30th ESCMID Postgraduate Education Course – ESCMID/SHEA Training Course in Hospital Epidemiology

Фрейбург, Германия

Контактная информация:

kongress & kommunikation gGmbH,
Hugstetter Stra ße 55 D-79106
Freiburg Germany
Тел: +49 761 270 7318
Факс: +49 761 270 7317
E-mail: gunser@kongress-und-kommunikation.de
Сайт: www.schlossreinach.de/eng/index2.htm

19–21 октября 2004

Всероссийская научно-практическая конференция «Генодиагностика инфекционных заболеваний»

Москва, Россия

Контактная информация:

Бочкарев Е.Г., Снегирева Н.Б.
111123 г. Москва, Новогиреевская ул., д.3а, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава России
Тел: (095) 176 78 84
Факс: (095) 305 54 23
E-mail: konf5@pcr.ru
Сайт: <http://www.pcr.ru>

24–27 октября 2004

11th International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections

Чарльстон, США

Контактная информация:

Nelson J.
Тел: +1 212 877 8533
Факс: +1 917 441 0413
E-mail: jnelson@ue4u.com
Сайт: <http://www.uemeded.com/rsvp/invitation/invitation.asp?id=839919370420>

30 октября – 2 ноября 2004

44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)

Вашингтон, США

Контактная информация:

Тел: +1 202 942 9248
Факс: +1 202 942 9340
E-mail: icaac@asmusa.org
Сайт: <http://www.icaac.org/44ICAAC/callsym.asp>

2–5 ноября 2004

Актуальные вирусные инфекции – теоретические и практические аспекты

Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Дорошенко Е.
Тел: (812) 234 04 18
Факс: (812) 234 04 18/(812) 234 62 00
E-mail: meeting@influenza.spb.ru
Сайт: <http://www.influenza.spb.ru/>

<p>3–5 ноября 2004</p> <p>3rd National Conference (with International participation) of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Chemotherapy Йаси, Румыния</p> <p>Контактная информация: Nechifor M. Тел: +40 744 508 642 Факс: +40 232 211 820 E-mail: nechifor@umfiasi.ro Сайт: http://www.ischemo.org/meeting.asp</p>	<p>10–11 ноября 2004</p> <p>2-ая Международная конференция "Инфекции и сопроводительная терапия у онкологических больных" Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Петухова И.Н., Волкова З.В. Тел: (095) 324 97 24, (095) 324 18 50, Факс: (095) 324 18 30 E-mail: ndmitr@cancercenter.ru Сайт: http://www.eso.ru/programm_infect.htm</p>	<p>17–20 ноября 2004</p> <p>The 5th Louis Pasteur Conference on Infectious Diseases: Pathogens and their Eco-systems Париж, Франция</p> <p>Контактная информация: Bobichon S. Факс: +33 140 613 405 E-mail: clp@pasteur.fr Сайт: http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/CLP5/</p>
<p>1–2 декабря 2004</p> <p>Российская научно-практическая конференция "Узловые вопросы борьбы с инфекцией" Санкт-Петербург, Россия</p> <p>Контактная информация: 195009, Россия, Санкт-Петербург, а/я 35, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). Тел: (812) 248 3381; (812) 248 3433 Факс: (812) 329 7165 E-mail: 12160603@gelio.spb.ru Сайт: www.infectology.ru</p>	<p>1–3 декабря 2004</p> <p>6th European Congress of Chemotherapy and Infection 24^e Reunion Interdisciplinaire de Chimiotherapie Anti-infectieuse Париж, Франция</p> <p>Контактная информация: Congress Secretariat JCD Conseil – ICA 4 Villa d'Orleans 75014 Paris, France. Тел: +33 140 642 000 Факс: +33 140 642 744 E-mail: ricai@jcdconseil.com Сайт: www.ricai.org</p>	<p>10–12 декабря 2004</p> <p>2nd International Symposium Resistant Gram-Positive Infections Берлин, Германия</p> <p>Контактная информация: K.I.T.GmbH Convention- and Incentive- Organization, Kurfurstendamm 71 D - 10709 Berlin/Germany Тел: +49 30 246 03 240 Факс: +49 30 246 03 310 E-mail: rgpi@kit.de Сайт: http://www.grampos.com</p>
<p>2–5 апреля 2005</p> <p>15th Congress of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID 2005) Копенгаген, Дания</p> <p>Контактная информация: Eur. Soc. of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, HQ Basel Clarastrasse 57, PO Box 6 CH-4005 Basel Switzerland Тел: +41 61 686 77 99 Факс: +41 061 686 77 98 E-mail: info@escmid.org Сайт: http://www.escmid.org/</p>	<p>23–26 апреля 2005</p> <p>HIV International Symposium Кливленд, США</p> <p>Контактная информация: The Cleveland Clinic Educational Foundation, P.O. Box 931653, Cleveland, Ohio 44193-1082 Тел: +1 800 762 8173 / 216 444 5696 Факс: +1 216 445 1642</p>	<p>27–29 апреля 2005</p> <p>5th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR 2005) Сеул, Корея</p> <p>Контактная информация: Chung S. Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases (ARFID) 50 ILwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710 Korea Тел: +82 2 3410 0327 Факс: +82 2 3410 0023 E-mail : isaar@ansorp.org Сайт: http://www.isaar.org/</p>

27–30 апреля 2005**8th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV)**

Женева, Швейцария

Контактная информация:
Wunderli W.
University Hospital of Geneva,
Central Laboratory of Virology
Тел: +41 22 372 40 86
E-mail: werner.wunderli@hcuge.ch
Сайт: www.escv.org

18–20 мая 2005**23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)**

Валенсия, Испания

Контактная информация:
ESPID 2004, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, CH-1211 Geneva 1,
Switzerland
Тел: +41 22 908 0488
Факс: +41 22 732 2850
E-mail: espid@triangle3.com
Сайт: <http://www.kenes.com/espid/>

24–26 мая 2005**Международная конференция МАКМАХ/ESMID «Современная антимикробная терапия»**

Москва, Россия

Контактная информация:
Иванова Е.А.
Тел: (0812) 61 13 01, 61 13 27
Факс: (0812) 61 12 94
E-mail: ivanova@antibiotic.ru
Сайт: <http://www.antibiotic.ru>

4–6 июня 2005**24th Congress of the International Society of Chemotherapy (ICC)**

Манила, Филиппины

Контактная информация:
P.O. Box 302, NL-1000 AH
Amsterdam, Netherlands
Тел: +31 020 504 02 00
Факс: +31 020 504 02 25
E-mail: congrex@congrex.nl
Сайт: <http://www.ischemo.org/conferences.asp>

18–22 июня 2005**American Society for Virology 24th Annual Scientific Meeting (ASV)**

Пенн, США

Контактная информация:
Grossberg S.E.
Тел: +1 414 456 8104
Факс: +1 414 456 6566
E-mail: ASV@mcw.edu
Сайт: <http://www.mcw.edu/asv/meetings.html>

23–27 июля 2005**Pseudomonas 2005**

Марсель, Франция

Контактная информация:
Filloux A.
CNRS-IBSM-LISM Chemin Joseph
Aiguier 31, Marseille cedex 20 13402
France
Тел: +33 49 116 4127
Факс: +33 49 171 2124
E-mail: mailto:filloux@ibsm.cnrs-mrs.fr
Сайт: <http://www.fems-microbiology.org/fems/events/design/events.htm>

23–28 июля 2005**IUMS 2005: Joint meeting of the International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, International Congress of Virology, International Congress of Mycology**

Сан-Франциско, США

Контактная информация:
Maskenzie J.
Тел: +61 7 3365 6265
Факс: +61 7 3365 4648
E-mail: jmac@biosci.uq.edu.au
Сайт: <http://www.iums2005.org/>

1–4 сентября 2005**4th World Congress of the World Society for Paediatric Infectious Diseases (WSPID)**

Варшава, Польша

Контактная информация:
17, rue du Cendrier, PO Box 1726,
CH-1211 Geneva 1, Switzerland
Тел: +41022 908 04 88
Факс: +41022 732 28 50
E-mail: wspid2005@kenes.com
Сайт: <http://www.kenes.com/wspid2005/>

4–8 сентября 2005**CHRO 2005: 13th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms**

Золотой Берег, Австралия

Контактная информация:
Korolik V.
Institute of Glycomics, Microbial
Glycobiology, Griffith University,
Gold Coast PMB 50, Gold Coast
Mail Centre, QLD, Australia
Тел: +61 7 5552 8321
Факс: +61 7 5552 8908
E-mail: v.korolik@griffith.edu.au
Сайт: <http://www.chro2005.com/>

11–15 сентября 2005**XVI Congress for Tropical
Medicine & Malaria**

Марсель, Франция

Контактная информация:

209, rue de l'Universite

75007 Paris, France

Тел: +33 1 53 85 00 20

Факс: +33 1 53 85 00 39

E-mail: alexandra@albine-conseil.fr

Сайт: <http://www.iftmpharo2005.org/>**21–24 сентября 2005****45th Interscience Conference on
Antimicrobial Agents and
Chemotherapy (ICAAC)**

Новый Орлеан, США

Контактная информация:

1752 N Street, NW, Washington,

DC, 20036-2804 USA

Факс: +1 202 942 9340

E-mail: icaac@asmusa.orgСайт: [http://www.icaac.org/](http://www.icaac.org/45icaac.asp)

Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте www.m-vesti.ru)

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала

«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес cmac@antibiotic.ru

Требования к представляемым рукописям

Краткое изложение технических требований:

- печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;
- все страницы должны быть последовательно пронумерованы;
- представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- 3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

Вторая страница

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали

ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений p , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Статьи в журналах

1. Стандартная журнальная статья

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin D.M., Clayton D., Black R.J., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

3. Автор не указан

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Статья написана не на английском языке

Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

5. Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):275-82.

6. Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):89-97.

7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):303-6.

8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

9. *Журнал, номера которого не объединяются в тома*

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. Нумерация страниц римскими цифрами

Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9 (2):XI-XII.

12. Тип статьи, указываемый при необходимости

Enzensberger W., Fisher P.A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Clement J., De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42:1285.

13. Статья, содержащая опровержение

Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. In: *Nat Genet* 1994; 6:426-31] *Nat Genet* 1995; 11:104.

14. *Статья с опубликованным впоследствии опровержением*

Liou G.I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8.

15. *Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток*

Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162:278]. *West J Med* 1995; 162:28-31.

Книги и другие монографии

16. Физические лица в качестве авторов

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. Редакторы, составители в качестве авторов

Norman I.J., Redfem S.J., editors. Mental health

care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. *Организация в качестве автора и издателя*

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. *Глава в книге*

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. *Материалы конференции*

Kimura J., Shibasaki H., editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. *Доклад на конференции*

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. *Научный или технический отчет*

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: АНСР282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. *Диссертация*

Kaplan S.J. Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

24. *Патент*

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Другие опубликованные материалы

25. *Газетная статья*

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

26. *Аудио- и видеоматериалы*

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocasette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. *Юридические материалы*

Публичное право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

28. *Карта*

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

29. *Библия*

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

30. *Словари и аналогичные издания*

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. *Классическая литература*

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Неопубликованные материалы

32. *В печати*

Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Электронные материалы

33. *Журнальная статья в электронном формате*

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

34. *Монография в электронном формате*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA

Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

35. *Компьютерный файл*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Таблицы и рисунки

Печатайте каждую таблицу/рисунок на отдельном листе.

Все таблицы/рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы в порядке первого упоминания в тексте. Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы/рисунка.

Убедитесь, что все таблицы/рисунки упомянуты в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, получите на это разрешение и полностью приведите источник.

Единицы измерения

Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.

Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба.

Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).

Сокращения и символы

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не применяйте сокращения в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения).