

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский  
институт антимикробной  
химиотерапии

ГБОУ ВПО СГМУ  
Минздрава России

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 2000 экз.

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»  
агентства «Роспечать»:  
82125 – для индивид. подписчиков;  
82126 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

127434, г. Москва,  
ул. Складочная, д. 3 стр. 3,  
ООО «Издательский дом „М-Вести“»  
Тел./факс: (495)980-8928

Адрес электронной почты:  
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:  
www.antibiotic.ru/cmac  
www.m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень российских  
рецензируемых научных журналов,  
в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученой  
степени доктора и кандидата 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

## Содержание

### Болезни и возбудители

П.А. Савинков, Т.Н. Рыбалкина, Н.В. Каражас, М.Н. Корниенко,  
М.Ю. Калугина, Е.В. Русакова, И.А. Солдатова, Д.С. Пчелкина,  
Т.В. Крупенио, И.Е. Цирульникова, О.В. Силина — Роль герпесвирусов  
и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей  
с иммуносупрессией различной природы. . . . . 254

### Антимикробные препараты

Ж.А. Галеева, С.К. Зырянов — Кардиотоксичность макролидных  
антибиотиков. . . . . 262

Э.А. Ортенберг — Применение антиинфекционных препаратов  
у пациентов пожилого возраста. . . . . 267

О.В. Решетько, Ю.Н. Якимова — Инновационные антибиотики  
для системного применения. . . . . 272

И.С. Палагин, Е.Н. Никифоровская — Взгляд на применение цефтибутена  
в терапии внебольничных инфекций мочевых путей в России. . . . . 286

### История диагностики, лечения и профилактики инфекций

Т.С. Куриленко, А.В. Литвинов — «Магическая пуля» Пауля Эрлиха  
(К 100-летию со дня смерти основоположника химиотерапии лауреата  
Нобелевской премии Пауля Эрлиха). . . . . 291

### Опыт работы

А.П. Соломенный, Н.А. Зубарева, А.Е. Гончаров — Генотипический  
анализ нозокомальных штаммов *Acinetobacter baumannii*. . . . . 297

В.А. Багин, Ю.Ю. Трофимова, В.А. Руднов, А.А. Голубкова,  
А.А. Савицкий, И.А. Коробко, В.И. Вейн — Использование  
антисинегнойной вакцины для профилактики и лечения госпитальных  
инфекций у пациентов с тяжелой ожоговой травмой. . . . . 301

Д.А. Каштанова, Л.В. Егшатын, О.Н. Ткачева — Участие микробиоты  
кишечника человека в процессах хронического системного воспаления. . . . . 310

В.В. Муравьева, Т.В. Припутневич, О.В. Якушевская,  
Г.Е. Чернуха, Л.А. Марченко, А.С. Анкирская,  
Л.А. Любасовская, А.Р. Мелкумян — Роль условно-патогенных  
микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита  
у женщин репродуктивного возраста. . . . . 318

### Информация

Перечень статей, опубликованных в 2015 г. . . . . 328

Список авторов. . . . . 329

## Contents

### Diseases and Pathogens

- P.A. Savinkov, T.N. Rybalkina, N.V. Karazhas, M.N. Kornienko,  
M.Y. Kalugina, E.V. Rusakova, I.A. Soldatova, D.S. Pchelkina,  
T.V. Krupenio, I.E. Tsirulnikova, O.V. Silina — Pneumocystis  
and Herpesviruses in Immunocompromised Children ..... 254

### Antimicrobials

- Zh.A. Galeeva, S.K. Zyryanov — Cardiac Toxicity of Macrolide Antibiotics ..... 262  
E.A. Ortenberg — Use of Antimicrobial Agents in Elderly Patients. .... 267  
O.V. Reshetko, Yu.N. Yakimova — New Systemic Antimicrobials. .... 272  
I.S. Palagin, E.N. Nikiforovskaya — Ceftibuten in the Treatment  
of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia ..... 286

### History of Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Infections

- T.S. Kurilenko, A.V. Litvinov — «Magic Bullet» of Paul Ehrlich ..... 291

### Personal Experience

- A.P. Solomenniy, N.A. Zubareva, A.E. Goncharov — Genotyping Analysis  
of Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Strains ..... 297  
V.A. Bagin, Yu.Yu. Trofimova, V.A. Rudnov, A.A. Golubkova,  
A.A. Savitzkiy, I.A. Korobko, V.I. Wein — Use of the Anti-Pseudomonas  
Vaccine for Prophylaxis and Treatment of Nosocomial Infections  
in Patients with Severe Burn Trauma ..... 301  
D.A. Kashtanova, L.V. Egshatyan, O.N. Tkachyova — The Involvement  
of Human Gut Microbiota in Chronic Systemic Inflammation ..... 310  
V.V. Muravyova, T.V. Pripitnevitch, O.V. Yakushevskaya,  
G.E. Tchernukha, L.A. Marchenko,  
A.S. Ankirskaya, L.A. Lyubasovskaya, A.R. Melkumyan — The Role  
of Opportunistic Microorganisms in the Etiology of Chronic Endometriitis  
in Women of Reproductive Age ..... 318

### Information

- List of Articles, published in 2015 ..... 328  
List of Authors ..... 329

Главный редактор:  
А.И. Синопальников Москва

Исполнительный директор:  
Г.Г. Пискунов Москва

Зам. главного редактора:  
А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:  
А.В. Веселов Смоленск

Редакционная коллегия:  
Г.Е. Афиногенов С.-Петербург  
А.А. Визель Казань  
Н.А. Ефименко Москва  
Л.К. Катосова Москва  
Н.Н. Клишко С.-Петербург  
Р.С. Козлов Смоленск  
Ю.В. Лобзин С.-Петербург  
В.В. Малеев Москва  
Э.А. Ортенберг Тюмень  
В.И. Петров Волгоград  
В.В. Покровский Москва  
М.Н. Преображенская Москва  
В.А. Руднов Екатеринбург  
А.М. Савичева С.-Петербург  
С.В. Сидоренко Москва  
И.С. Тартаковский Москва  
А.А. Тотолян С.-Петербург  
А.А. Фирсов Москва  
Г.Я. Ценева С.-Петербург  
С.Б. Якушин Смоленск

Международный редакционный совет:  
П. Аппельбаум Херши, США  
Дж. Бартлетт Балтимор, США  
И. Березняков Харьков, Украина  
Х. Гарау Барселона, Испания  
Н. Дои Ниигата, Япония  
Ж. Занель Манитоба, Канада  
Э. Каплан Миннеаполис, США  
Д. Корналия Верона, Италия  
С. Леви Бостон, США  
Д. Ливермор Лондон, Великобритания  
Т. Мацеи Флоренция, Италия  
Т. Мацумото Китакуши, Япония  
К. Набер Штраубинг, Германия  
К. Норд Гудинге, Швеция  
А. Родлоф Лейпциг, Германия  
Э. Рубинштейн Манитоба, Канада

Редактор номера:  
С.М. Кузнецова Москва

Editor-in-Chief:  
A.I. Sinopalnikov Moscow

Production Manager:  
G.G. Piskunov Moscow

Deputy Editor-in-Chief:  
A.V. Dekhnic Smolensk

Editorial Manager:  
A.V. Veselov Smolensk

Editorial Board:  
G.E. Afinogenov St.-Petersburg  
A.A. Vizel Kazan  
N.A. Efimenko Moscow  
L.K. Katosova Moscow  
N.N. Klimko St.-Petersburg  
R.S. Kozlov Smolensk  
Ju.V. Lobzin St.-Petersburg  
V.V. Maleev Moscow  
E.A. Ortenberg Tjumen  
V.I. Petrov Volgograd  
V.V. Pokrovskiy Moscow  
M.N. Preobrazhenskaya Moscow  
V.A. Rudnov Ekaterinburg  
A.M. Savicheva St.-Petersburg  
S.V. Sidorenko Moscow  
I.S. Tartakovski Moscow  
A.A. Totoljan St.-Petersburg  
A.A. Firsov Moscow  
G.Ya. Tseneva St.-Petersburg  
S.B. Yakushin Smolensk

International Advisory Board:  
P. Appelbaum Hershey, USA  
J. Bartlett Baltimore, USA  
I. Bereznyakov Kharkov, Ukraine  
J. Garau Barcelona, Spain  
N. Doi Niigata, Japan  
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 Manitoba, Canada

Editor of Issue:  
S.M. Kuznetsova Moscow

## Роль герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы

П.А. Савинков<sup>1</sup>, Т.Н. Рыбалкина<sup>1</sup>, Н.В. Каражас<sup>1</sup>, М.Н. Корниенко<sup>1</sup>, М.Ю. Калугина<sup>1</sup>, Е.В. Русакова<sup>1</sup>, И.А. Солдатова<sup>2</sup>, Д.С. Пчелкина<sup>3</sup>, Т.В. Крупенио, И.Е. Цирульникова<sup>3</sup>, О.В. Силина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель.** Изучение роли герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы для проведения адекватной этиотропной терапии и профилактики этих инфекций.

**Материал и методы.** Обследовано 30 детей с иммуносупрессией, обусловленной врожденной ВИЧ-инфекцией, и 30 детей, получающих медикаментозную иммуносупрессивную терапию после пересадки печени.

**Результаты.** Определена высокая распространенность маркеров *герпесвирусных инфекций* (ГВИ) и пневмоцистоза у детей с иммуносупрессией различной этиологии. Острая пневмоцистная инфекция выявлена в 36,7% случаев среди детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, в то время как у ВИЧ-инфицированных детей острый пневмоцистоз выявлен лишь в 10% случаев. Реактивация персистирующей инфекции также чаще наблюдалась у детей, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки печени. В то же время достоверные различия получены только в отношении ВЭБИ (у детей после пересадки печени — в 26,7%, у детей с ВИЧ — в 6,7% случаев) и ВГЧИ-6 — в 16,7 и 0% соответственно.

Маркеры перенесенной пневмоцистной инфекции были выявлены в группе детей, получающих медикаментозную иммуносупрессивную терапию, в 16,7% случаев, в то время как у детей с ВИЧ-инфекцией маркеры перенесенного ранее пневмоцистоза не диагностировали.

**Выводы.** Проведенное исследование показало высокую распространенность маркеров ГВИ и пневмоцистоза у детей с иммуносупрессией различной этиологии с преобладанием числа инфицированных этими возбудителями среди детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию. Выявлено большое количество случаев активной (как острой, так и реактивации) и недавно перенесенной инфекции (реконвалесценции), обусловленной герпесвирусами и пневмоцистой у детей с медикаментозной иммуносупрессией, что диктует необходимость назначения этиотропных препаратов — противовирусных и бисептола (ко-тримоксазола) в первые часы после проведенной трансплантации печени.

**Ключевые слова:** иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, трансплантация, оппортунистические инфекции, герпесвирусные инфекции, пневмоцистоз.

Контактный адрес:  
Татьяна Николаевна Рыбалкина  
Эл. почта: rybalkinatn@mail.ru

## Pneumocystis and Herpesviruses in Immunocompromised Children

P.A. Savinkov<sup>1</sup>, T.N. Rybalkina<sup>1</sup>, N.V. Karazhas<sup>1</sup>, M.N. Kornienko<sup>1</sup>, M.Y. Kalugina<sup>1</sup>, E.V. Rusakova<sup>1</sup>, I.A. Soldatova<sup>2</sup>, D.S. Pchelkina<sup>3</sup>, T.V. Krupenio<sup>3</sup>, I.E. Tsurulnikova<sup>3</sup>, O.V. Silina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Infectious Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs named after V.I. Shumakov, Moscow, Russia

**Objectives.** Study of the role of herpes viruses and pathogen in the etiology of infectious diseases in children with immunosuppression of different nature to provide an adequate etiotropic therapy and prophylaxis of these infections.

**Materials and Methods.** We examined 30 children with immunosuppression due to congenital HIV infection and 30 children receiving immunosuppressive drug therapy after liver transplantation.

**Results.** Identified a high prevalence of markers of GWI and pneumocystosis in children with immunosuppression of various etiologies. Acute Pneumocystis infection was detected in 36.7% of cases, among children receiving long-term immunosuppressive therapy, while in HIV-infected children with acute pneumocystosis detected only in 10% of cases. Reactivation of persistent infection was more frequently detected in children receiving immunosuppressive therapy after liver transplantation. At the same time, statistically significant differences are obtained only in respect of WABI (in children after liver

transplantation — 26,7%, in children with HIV — 6,7%) and HHV-6 — 16,7% and 0%, respectively. Markers moved Pneumocystis infection were identified in the group of children receiving immunosuppressive drug therapy, 16,7%, while in children with HIV infection markers migrated pneumocystosis not diagnosed.

**Conclusion.** the study showed a high prevalence of markers of GWI and pneumocystosis in children with immunosuppression of different etiology with a prevalence rate of infection by these pathogens among children receiving long-term immunosuppressive therapy. Identified a large number of active cases (both acute and reactivation) and recent infection (convalescence) caused by the herpes viruses and Pneumocystis in children with pharmacologic immunosuppression, which necessitates the appointment of etiotropic drugs: antiviral and Biseptol, in the first hours after transplantation of the liver.

**Key words:** immunosuppression, HIV, transplantation, opportunistic infection, herpes virus infection, pneumocystosis.

### Введение

В последние годы наблюдается значительное увеличение количества лиц с иммунодефицитными состояниями, причины которых чрезвычайно разнообразны, что позволяет говорить о развитии «популяционных иммунодефицитов». Проблеме иммунодефицитов и тем инфекционным осложнениям, которые сопровождают эти состояния, уделяется значительное внимание, и термин «*оппортунистические инфекции*» (ОИ) перестал быть сугубо специальным для инфекционистов и эпидемиологов. Сейчас с этой проблемой сталкиваются многие врачи, в том числе и педиатры. Эти заболевания вызываются условно-патогенными микроорганизмами разных типов (вирусами, бактериями, простейшими, грибами) и проявляются манифестным инфекционным процессом только при отсутствии полноценного иммунного ответа. Некоторые возбудители ОИ характеризуются длительной, а иногда и пожизненной персистенцией в организме человека. В ряде случаев такие возбудители способны

вызывать реактивацию инфекции, при этом у здорового человека этот процесс может проходить в бессимптомной или стертой форме — под маской ОРЗ, а также в виде носительства.

Наиболее уязвимым контингентом в отношении ОИ являются лица с иммунодефицитными состояниями различного генеза, в том числе обусловленными ВИЧ-инфекцией, и при СПИДе.

С 2004 г. отмечается увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией во всех субъектах Российской Федерации, среди них 73% — лица в возрасте от 15 до 29 лет. Нельзя не отметить, что также возрастает и число ВИЧ-положительных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Во всем мире среди детей, живущих с ВИЧ/СПИД, 90% инфицированы внутриутробно или при прохождении по родовым путям. В России так же, как и в остальном мире, преобладающим путем передачи вируса у детей является вертикальный, однако в последние годы заметно увеличилось число подростков, инфицированных парентеральным путем при употреблении наркотиков [1–4].

По данным ФНМЦПБ СПИД Роспотребнадзора и ИКБ № 2 г. Москвы за 2014 год, среди СПИД-ассоциированных заболеваний, выявленных у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, показано преобладание туберкулеза (73,3%). Манифестная *цитомегаловирусная инфекция* (ЦМВИ) зарегистрирована в 14%, при этом активация персистирующей инфекции отмечалась в 7% случаев. Висцеральный кандидоз и токсоплазмоз диагностированы в 9,1 и 10,1% случаев соответственно, пневмоцистная пневмония — в 6,1% случаев. В настоящее время данные официальной статистики по заболеваемости детей с ВИЧ-инфекцией этими ОИ отсутствуют, что и определяет актуальность данного исследования.

Помимо иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией, большое количество пациентов, в том числе и детей, страдает иммунодефицитами вследствие терапии их основного заболевания, например при применении иммуносупрессантов после трансплантации органов и тканей [5].

Ежегодно в трансплантации органов нуждаются около 3 тыс. россиян, 10% которых — дети до 18 лет, почти 300 из них необходима операция трансплантации почки [6]. В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России с 2008 года под руководством С.В. Готье проводится родственная трансплантация печени детям, в том числе самого раннего возраста и с предельно малой массой тела. Ежегодно в Центре выполняется около 100 таких операций.

Ведение больных с трансплантатом является серьезной клинической задачей, поскольку сопряжено с рядом проблем, одна из которых — осложнения, вызванные инфекционными заболеваниями. Частота инфекционных осложнений с летальным исходом в течение первых 12 месяцев после пересадки колеблется, по данным разных авторов, от 2,6 до 51,7% [7,8].

Однако данные, представленные в отечественной и зарубежной научной литературе по этиологической структуре инфекционной заболеваемости детей со вторичными иммунодефицитами различного генеза, малочисленны и носят фрагментарный характер [9], что также обуславливает актуальность данного исследования. Остановив свое внимание на диагностике ОИ, вызванных такими возбудителями как: герпесвирусы — *вирус простого герпеса* (ВПГ) I и II типа, *вирус Эпштейна-Барр* (ВЭБ), *цитомегаловирус* (ЦМВ) и *вирус герпеса человека 6 типа* (ВГЧ-6), а также пневмоцисты, которые являются ведущими СПИД-маркерными инфекциями у взрослых, мы ставили задачу оценить роль этих возбудителей в этиологии вто-

ричных заболеваний детей с иммуносупрессией. Следует отметить, что в отношении *герпесвирусных инфекций* (ГВИ) и пневмоцистоза в арсенале врачей имеются доступные методы лабораторной диагностики. В то же время эпидемиологические особенности этих инфекций у детей с иммунодефицитными состояниями еще недостаточно изучены. Часто, независимо от этиологии и патогенеза вторичного иммунодефицита, можно наблюдать инфекционные осложнения со схожей клинической картиной, что делает необходимым своевременное обследование этих больных с применением широкого комплекса лабораторных методов на маркеры оппортунистических инфекций. Такое исследование будет способствовать выявлению не только активных, но и латентных форм инфекции, а также даст возможность учесть все случаи смешанного инфицирования, что необходимо как для назначения адекватной этиотропной терапии, так и для обоснования тактики профилактических мероприятий.

**Цель работы** — изучение роли герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы для проведения адекватной этиотропной терапии и профилактики этих инфекций.

#### Материал и методы

Основным материалом для исследований стали образцы сывороток и клеток крови, полученные от детей с иммуносупрессией. Были сформированы две группы. Первую составили дети в возрасте от 1 месяца до 15 лет, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, находящиеся на стационарном лечении в Детском боксированном отделении ИКБ № 2 ( $n=30$ ). Лечение проводилось в условиях мельцеровской системы боксового отделения, уход за больными оказывал медицинский персонал или один родитель (опекун). В исследование вошли дети с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция (стадии III, IVA, IVB, IVB), выставленным на основании обнаружения антител класса IgG методом твердофазного *иммуноферментного анализа* (ИФА-иммуноблот) и ДНК ВИЧ — методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), а также дети в возрасте до 1,5 лет с диагнозом «неокончателный тест на ВИЧ» (положительный результат в ИФА-иммуноблот, отрицательный — в ПЦР). Все дети с подтвержденной ВИЧ-инфекцией постоянно получали *антиретровирусную терапию* (АРВТ). АРВТ назначалась по клиническим, иммунологическим и вирусологическим показаниям [10]. Кроме АРВТ при снижении показателей иммунного статуса, тромбоцитопении, клинических про-

Таблица 1. Характеристика детей второй группы

Дети после трансплантации печени ( $n=30$ )	Абс. число (%)	
Состояние ребенка	Крайне тяжелое	9 (30,0)
	Тяжелое	6 (20,0)
	Средней тяжести	13 (43,3)
	Удовлетворительное	2 (6,7)
Вторичные осложнения	Анемия	2 (6,7)
	Желудочно-кишечное кровотечение	2 (6,7)
	Легочное кровотечение	1 (3,3)
	Лихорадка	3 (10,0)
	Пневмония	21 (70,0)
Итого с осложнениями	29 (96,7)	
Время, прошедшее после операции	От 1 суток до 1 месяца	6 (20,0)
	От 1 месяца до 6 месяцев	4 (13,3)
	От 6 месяцев до 1 года	5 (16,7)
	От 1 года до 3 лет	7 (23,3)
	От 3 до 6 лет	6 (20,0)
От 6 до 9 лет	2 (6,7)	

явлениях инфекционных заболеваний, а также для предупреждения их развития назначали иммунозаместительную терапию (Октагам, Пентаглобин), для неспецифической профилактики пневмоцистоза дети с ВИЧ-инфекцией получали Бисептол (ко-тримоксазол).

Вторая группа была сформирована из детей в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, находящихся на лечении в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России ( $n=30$ ). В исследование вошли дети, длительно получавшие медикаментозную иммуносупрессивную терапию после пересадки левого латерального сектора печени от близкородственного донора (отца или матери), выполненной по поводу билиарного цирроза печени с клинической картиной инфекционного осложнения и подозрением на оппортунистическую инфекцию. В отличие от детей первой группы (пациентов с ВИЧ-инфекцией), по показаниям получавших иммунозаместительную терапию, дети второй группы длительное время получали иммуносупрессивную терапию после трансплантации печени, а неспецифическая профилактика ОИ у этих детей проводилась только в отношении ЦМВИ. При обследовании дети этой группы имели различное по степени тяжести состо-

яние. У 9 детей состояние было крайне тяжелым (30,0%), у 6 — тяжелым (20,0%), у 13 — средней тяжести (43,3%) и только у 2 детей (6,7%) оно было охарактеризовано как удовлетворительное (табл. 1). 96,7% детей имели вторичные осложнения: инфекционной (80%) или соматической природы (16,7%). Инфекционные осложнения в 70% случаев были обусловлены пневмониями. Из 21 случая пневмонии в 20 (96,7%) случаях диагностирована атипичная внебольничная пневмония и только в одном случае (3,3%) она была внутрибольничной. В то же время у 10% обследованных детей отмечена лихорадка неясного генеза. Соматическая патология была обусловлена анемией, желудочно-кишечным или легочным кровотечениями в 6,7, 6,7 и 3,3% соответственно. Все вторичные осложнения развивались на разном сроке после проведенной трансплантации: от нескольких суток до многих лет. У одного ребенка на 5-е сутки после операции диагностирована внебольничная левосторонняя нижнедолевая атипичная пневмония. Наиболее отдаленное время после операции — 8 лет, когда состояние пациента осложнилось целым рядом заболеваний: двусторонней атипичной пневмонией, легочным и желудочно-кишечным кровотечениями. У этого ребенка также был диагностирован хронический вирусный гепатит В. В течение всего этого периода он находился на иммуносупрессивной терапии.

Для установления этиологического диагноза инфекционных осложнений пациентов обеих групп обследовали на маркеры ГВИ и пневмоцистоза. С этой целью антитела классов IgM и IgG к ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, ВГЧ-6 и пневмоцисте в сыворотках крови определяли методом ИФА, клетки крови исследовали на наличие указанных возбудителей и их антигенов методом *непрямой реакции иммунофлюоресценции* (НРИФ). Для выявления ранних антигенов герпесвирусов (ЦМВ и ВГЧ-6) или репродукции вируса (ВПГ и ВЭБ) применяли *быстрый культуральный метод* (БКМ). ДНК ВИЧ определяли методом ПЦР.

Все образцы сывороток крови были исследованы с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Новосибирск), за исключением маркеров пневмоцистоза, которые определяли с помощью набора реагентов «ПневмоцистоСтрип» производства ФГБУ «ФНИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал Медгамал (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы, рассчитывающей достоверность различия долей признака в двух группах по критерию Стьюдента ( $t$ ) [11].

## Результаты и обсуждение

Данное исследование проводилось в соответствии с Методическими рекомендациями: «Пневмоцистоз у детей, его диагностика и лечение», 2014 г., «Пневмоцистоз — актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение)», 2010 г. и «Современные аспекты герпесвирусной инфекции», 2012 г. Для правильной оценки результатов обследования детей с иммуносупрессией различной этиологии применяли алгоритм диагностики этих инфекций. Он основывается на комплексной лабораторной диагностике, позволяющей своевременно выявлять и определять активную или латентную инфекцию, судить об инфицированности детей герпесвирусами и пневмоцистами [12–15].

Суммарное выявление различных маркеров: антител класса IgM и IgG (ИФА), возбудителей и их антигенов (НРИФ), а также репродукции вирусов (БКМ) свидетельствует о широте распространения герпесвирусов и пневмоцистов среди пациентов обследуемых групп. Необходимо отметить, что возбудители этих инфекций достаточно широко распространены в обеих исследуемых группах (рис. 1). Почти треть детей с ВИЧ-инфекцией имели маркеры ВГЧИ-6 (26,7%), наибольшее количество пациентов (76,7%) имели маркеры ЦМВИ, а также по 70,0 и 63,3% — маркеры ВПГИ и ВЭБИ соответственно. Инфицированность пневмоцистой в этой группе составила 36,7%. Все эти показатели у детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки печени, были несколько выше. Они отличались в 1,2 раза в отношении ЦМВИ, достигая максимального значения в 90%, также в 1,2 раза в отношении ВПГИ (86,7%)

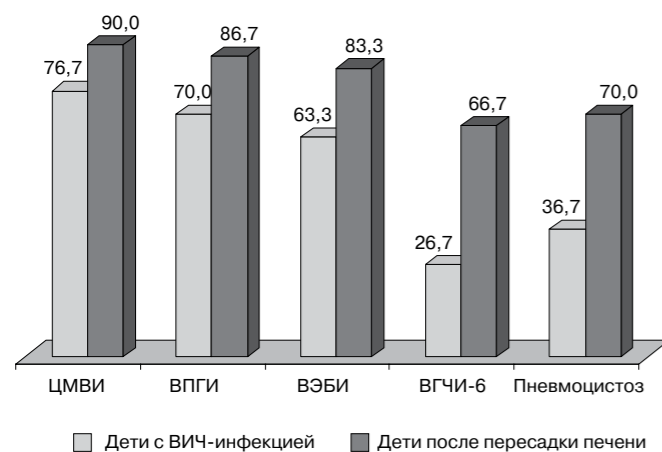


Рис. 1. Количество инфицированных герпесвирусами и пневмоцистой детей с иммуносупрессией, %

и в 1,3 раза — ВЭБИ (83,3%). Инфицированность детей с медикаментозной иммуносупрессией ВГЧИ-6 (66,7%) превысила инфицированность этим вирусом детей с ВИЧ-инфекцией в 2,5 раза. Показатели по пневмоцистозу отличались в 1,9 раза у детей второй группы по сравнению с первой, достигая 70%.

Согласно применяемому алгоритму диагностики ГВИ и пневмоцистоза можно четко разграничить активные и латентные инфекции (табл. 2).

Так, в исследуемых группах активную инфекцию, выявление которой требовало немедленного назначения этиотропной терапии, наиболее часто определяли среди детей после пересадки печени, чем среди детей с ВИЧ-инфекцией. Маркеры активной ЦМВИ выявляли более чем в 5 раз чаще во второй группе, чем в первой, они составляли 16,7 и 3,3% соответственно, активной ВЭБИ — в 2 раза чаще (46,7 и 23,3%), активной ВГЧИ-6 — в 3,5 раза чаще (23,3 и 6,7%). Максимальные и статистически достоверные различия ( $t=2,4$ ) были установлены в отношении пневмоцистоза, когда активная инфекция почти в 4 раза чаще диагностировалась у детей с иммуносупрессией и составляла 36,7% против 10,0% у детей с ВИЧ-инфекцией.

Следует отметить, что к активной инфекции, прежде всего, отнесено острое заболевание, на которое указывает наличие антител класса IgM, изолированных или сочетанных с антителами класса IgG. Для этой стадии заболевания также характерно сочетание антител класса IgM с антигенами, выявленными методом НРИФ, и/или с ДНК возбудителя — методом ПЦР, а также сочетание антител классов IgM и IgG с возбудителем в НРИФ или ДНК в ПЦР. Анализ результатов исследования показал, что маркеры острой инфекции наиболее часто определяли у детей после пересадки печени в отношении ЦМВИ (13,3%) и особенно пневмоцистоза (36,7%), в то время как у детей с ВИЧ-инфекцией эти показатели составляли 3,3 и 10,0% соответственно. Острые ВПГ, ВЭБ и ВГЧИ-6 инфекции с одинаковой частотой встречались в обеих исследуемых группах (статистически достоверных различий не выявлено).

Как правило, первичное инфицирование возбудителями ОИ происходит уже в раннем детском возрасте и у большинства детей заболевание протекает бессимптомно. Затем, вследствие эмоционального стресса, переохлаждения, на фоне других заболеваний могут повторяться эпизоды ОИ, проявляющиеся уже клиническими симптомами. При этом инфекция, вызванная вирусом гриппа, парагриппа и аденовирусом, может быть ко-фактором активации оппортуни-

Таблица 2. Выявляемость герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у детей с ВИЧ-инфекцией и иммуносупрессией после пересадки печени на разных стадиях заболевания

Стадия заболевания	Оппортунистические инфекции	Группа обследованных, абс. число (%)		t	
		дети с ВИЧ-инфекцией (n=30)	дети после пересадки печени (n=30)		
Активная инфекция	острая инфекция	ЦМВИ	1 (3,3)	4 (13,3)	1,4
		ВПГИ	2 (6,7)	2 (6,7)	0
		ВЭБИ	5 (16,7)	6 (20,0)	0,3
		ВГЧИ-6	2 (6,7)	2 (6,7)	0
		Пневмоцистоз	3 (10,0)	11 (36,7)	2,4
	реактивация	ЦМВИ	0 (0,0)	1 (3,3)	0,9
ВПГИ	5 (16,7)	5 (16,7)	0		
ВЭБИ	2 (6,7)	8 (26,7)	2,1		
ВГЧИ-6	0 (0,0)	5 (16,7)	2,3		
Пневмоцистоз	0 (0,0)	0 (0,0)	0		
итого	ЦМВИ	1 (3,3)	5 (16,7)	1,7	
	ВПГИ	7 (23,3)	7 (23,3)	0	
	ВЭБИ	7 (23,3)	14 (46,7)	1,9	
	ВГЧИ-6	2 (6,7)	7 (23,3)	1,8	
	Пневмоцистоз	3 (10,0)	11 (36,7)	2,4	
Реконвалесценция	ЦМВИ	1 (3,3)	4 (13,3)	1,4	
	ВПГИ	7 (23,3)	13 (43,3)	1,6	
	ВЭБИ	0 (0,0)	2 (6,7)	1,3	
	ВГЧИ-6	1 (3,3)	2 (6,7)	0,6	
	Пневмоцистоз	0 (0,0)	5 (16,7)	2,3	
Латентная инфекция	ЦМВИ	21 (70,0)	18 (60,0)	0,8	
	ВПГИ	7 (23,3)	6 (20,0)	0,3	
	ВЭБИ	12 (40,0)	9 (30,0)	0,8	
	ВГЧИ-6	5 (16,7)	11 (36,7)	1,8	
	Пневмоцистоз	8 (26,7)	5 (16,7)	0,9	

стической инфекции [16]. Ослабление иммунитета также вызывает активизацию значительных количеств возбудителей ОИ, соотношение латентных и активных смещается в сторону последних, нарастают клинические проявления инфекций. В этот момент этиотропное лечение оказывается максимально эффективным. Поэтому помимо острой стадии к активной инфекции относят и реактивацию латентно протекающей инфекции. Знание этих особенностей ОИ помогает выбрать правильную и эффективную лечебную и противоэпидемиологическую тактику [17, 18].

В начале реактивации чаще всего определяют ДНК или антигены возбудителя в клетках крови. В её разгар в сыворотке крови выявляют антитела класса IgG в диагностической сероконверсии (это 4-кратное нарастание диагностического титра) в сочетании с обнаружением в клетках крови ДНК или антигенов возбудителя. Реактивацию ВПГИ с одинаковой частотой выявляли у детей обеих

групп — в 16,7% случаев. В группе с медикаментозной иммуносупрессией почти в 4 раза чаще определяли реактивацию ВЭБИ (26,7%) по сравнению с первой группой (6,7%). Следует отметить, что реактивации ЦМВИ и ВГЧИ-6 у детей с ВИЧ-инфекцией совсем не было, в то время как у детей, находящихся на иммуносупрессивной терапии, она имела место, при этом чаще диагностировали реактивацию ВГЧИ-6 — в 16,7% случаев, а ЦМВИ значительно реже — в 3,3% случаев. Маркеры реактивации пневмоцистоза отсутствовали у детей обеих групп, что позволяет нам сделать вывод о том, что активная пневмоцистная инфекция обусловлена первичным инфицированием и протекала исключительно как острое заболевание.

У детей с ВИЧ-инфекцией завершение острого периода заболевания или стадии реактивации реконвалесценцию устанавливали на основании обнаружения только антител класса IgG в титре выше диагностического в 4 и более раз. Эта стадия

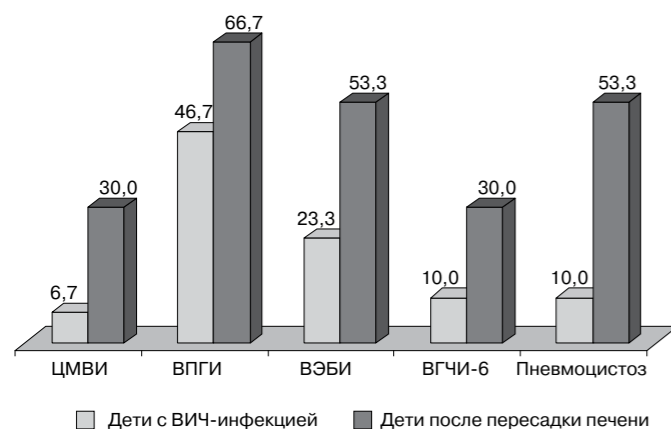


Рис. 2. Случаи активной и недавно перенесенной инфекции, обусловленные герпесвирусами и пневмоцистой у детей с иммуносупрессией, %

заболевания была диагностирована в отношении ЦМВИ, ВПГИ и ВГЧИ-6. Количество реконвалесцентов ЦМВИ и ВГЧИ-6 составляло по 3,3% соответственно, а реконвалесцентов ВПГИ было в 7 раз больше и достигало 23,3%. В этой группе детей реконвалесцентов ВЭБИ и пневмоцистоза не выявлено. В то же время среди детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, стадию реконвалесценции диагностировали значительно чаще. Наибольшее количество реконвалесцентов — 43,3% приходится на ВПГИ, 16,7% — на пневмоцистоз, 13,3% — на ЦМВИ и по 6,7% — на ВЭБИ и ВГЧИ-6.

Таким образом, количество случаев активной (острой инфекции, реактивации) и недавно перенесенной инфекции (реконвалесценции) при всех изучаемых возбудителях превалировало среди детей после пересадки печени по сравнению с детьми, больными ВИЧ-инфекцией (рис. 2). Максимальные отличия — превышение более чем в 5 раз случаев активной и недавно перенесенной инфекции у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, были выявлены при анализе данных по пневмоцистозу (53,3 и 10,0%), в 4,5 раза — по ЦМВИ (30,0 и 6,7%). В 3 раза были превышены показатели по ВГЧИ-6 (30,0 и 10,0%), в 2,3 раза — по ВЭБИ (53,3 и 23,3%) и всего лишь в 1,4 раза — по ВПГИ (66,7 и 46,7%). Это следует объяснять тем, что дети, перенесшие трансплантацию печени, постоянно находятся в состоянии угнетения иммунитета из-за проводимой иммуносупрессивной терапии. В то же время все усилия врачей, курирующих детей с ВИЧ-инфекцией (АРВТ, иммунозаместительная терапия, профилактика пневмоцистоза бисептолом), направлены на стабилизацию иммунной системы пациентов и предупреждение разви-

тия инфекционных осложнений. Учитывая, что детям после трансплантации печени противопоказана иммунозаместительная терапия, поэтому для борьбы с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом в профилактических целях должны назначаться этиотропные препараты: противовирусные и бисептол (ко-тримоксазол) с первых часов после операции. В дальнейшем после проведения лабораторных исследований на маркеры ОИ курсовой прием этих препаратов может повторяться в лечебных или профилактических дозах.

В то же время без внимания клиницистов остаются дети с латентными формами инфекции. На латентное течение заболевания, как уже перенесенную ранее инфекцию, указывает выявление антител класса IgG в диагностическом титре, но не превышающем диагностическую сероконверсию. При носительстве в слюне и моче выявляют сам возбудитель, его антигены или ДНК инфекционного агента. Выявление антител в титрах ниже диагностических свидетельствует об инфицировании без клинического развития заболевания, лишь о встрече с возбудителем в прошлом. Вместе с тем, результаты по выявлению латентных форм инфекции также очень важны и заслуживают внимания со стороны педиатров, так как, с одной стороны, дети — носители, т.е. источники инфекции для окружающих, а с другой стороны — латентная инфекция при неблагоприятных условиях в любой момент может перейти в активную форму [19].

Это положение полностью нашло подтверждение в наших исследованиях, выявивших большое количество случаев латентных инфекций в обеих группах. Различия в показателях между детьми первой и второй группы были статистически не достоверны (см. табл. 2). У детей с ВИЧ-инфекцией наиболее часто определяли латентную стадию ЦМВИ (70,0%), второе место (40,0%) приходится на латентно протекающую ВЭБИ, третье место (26,7%) занимает пневмоцистоз. По 23,3 и 16,7% случаев приходится на латентные инфекции, обусловленные ВПГ и ВГЧ-6 соответственно. У детей после трансплантации печени наибольшее количество случаев латентной инфекции также приходится на ЦМВИ — 60,0%, в отличие от детей с ВИЧ-инфекцией второе место по выявляемости занимает ВГЧИ-6 — 36,7%. Латентные ВЭБ и ВПГ инфекции обнаружены у 30,0 и 20,0% обследованных соответственно. Реже всего в этой группе детей диагностировали латентно протекающий пневмоцистоз — 16,7%. Регулярный лабораторный контроль латентных инфекций, своевременное проведение неспецифической медикаментозной профилактики

будет удерживать эти инфекции в латентном состоянии и предупреждать их реактивацию. Санация носителей также будет способствовать ограничению распространения этих инфекций как в семье, так и в стационаре.

## Выводы

1. Определена высокая распространенность маркеров ГВИ и пневмоцистоза у детей с иммуносупрессией различной этиологии с преобладанием числа инфицированных возбудителями этих инфекций среди детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию.

2. Выявлено большое количество случаев активной (как острой, так и реактивации) и недавно перенесенной инфекции (реконвалесценции), обусловленной герпесвирусами и пневмоцистой у детей с медикаментозной иммуносупрессией, что

диктует необходимость назначения этиотропных препаратов — противовирусных и бисептола (ко-тримоксазола) в первые часы после проведенной трансплантации печени.

3. Показано значение комплексной лабораторной диагностики для выявления активных и латентных форм инфекции с целью проведения адекватных лечебных и профилактических мероприятий.

4. Внедрение лабораторного мониторинга за детьми с ВИЧ-инфекцией и длительно получающих иммуносупрессивную терапию с латентными герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом обеспечит своевременную профилактику реактивации этих инфекций. Санация носителей из числа этих детей также будет способствовать ограничению распространения ГВИ и пневмоцистоза как в семье, так и в стационаре.

## Литература

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. М.: Спецкнига, 2001.
2. Ермак Т.Н., Перегудова А.Б., Груздев Б.М. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных: чудес не бывает. Тер Арх 2006; 11: 80-2.
3. Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Кравченко А.В. Современное течение пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Тер Арх 2011; 11: 19-24.
4. Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. ВИЧ-инфекция у детей / СПб: Спецкнига, 2003.
5. Dharnidharka V.R. Kidney transplantation in children. N Engl J Med 2014; 371(6):549-58.
6. Ваганов Н.Н., Валов А.Л. Опыт и проблемы трансплантации почки детям в Российской детской клинической больнице. Детская больница 2013; (1):22-6.
7. Saudan P., Berney T., Leski M., Morel P., Bolle J.F., Martin P.Y. Renal transplantation in the elderly: a long-term, single-centre experience. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:824-8.
8. Tanabe M., Kawachi S., Obara H., et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. Eur J Clin Invest 2010; 40:943-9.
9. Рыбалкина Т.Н., Савинков П.А., Каражас Н.В. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии пневмоний у детей после пересадки печени. Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. М.- 2015. - С. 168.
10. Idele P., Gillespie A., Porth T., Suzuki C., Mahy M., Kasedde S., Luo C. Epidemiology of HIV and AIDS among adolescents: current status, inequities, and data gaps. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 66 (Suppl 2): S144-53.
11. Кремер Н.Ш. Теория вероятностей и математическая статистика. Проверка гипотез о равенстве долей при

знака в двух и более совокупностях. - 2004. - 2-е издание. - 360 с.

12. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Пневмоцистоз у детей, его диагностика и лечение. Методические рекомендации. - М.: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения: Спецкнига, 2014 г.
13. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Юдицкий М.В. Пневмоцистоз - актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение). Методические рекомендации. - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. - 31 с.
14. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Методические рекомендации. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения 2012, 23:1-127.
15. Mulla S.A., Patel M.G., Vaghela G.A., et al. Study of opportunistic infection in HIV seropositive patients. Indian J Community Med 2007; 32:208-9.
16. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей. ЖМЭИ 2012; (4):121-5.
17. Копанев Ю.А. Оппортунистические инфекции у детей. Практика педиатра. - 2011, С. 10-15.
18. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., Джангавадзе Н.Д. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия 2012; (4):80-7.
19. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю. и др. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст-инфекциях. Детские инфекции 2013; 12(3):40-3.

## Кардиотоксичность макролидных антибиотиков

Ж.А. Галеева, С.К. Зырянов

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящем обзоре описываются механизмы, возможные причины развития кардиотоксического действия макролидов и частота развития данного нежелательного эффекта.

### Cardiac Toxicity of Macrolide Antibiotics

Zh.A. Galeeva, S.K. Zyryanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This review describes known mechanisms, possible causes of cardiac toxicity of macrolides antibiotics and the incidence of this adverse effect.

Антибактериальные препараты из группы макролидов широко используются в клинической практике для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Макролиды являются эффективными при лечении данных заболеваний, что было неоднократно доказано многочисленными рандомизированными, контролируемые исследованиями, и считаются безопасными как у взрослых, так и у детей.

Известно, что безопасность лекарственного препарата определяется не столько отсутствием у него побочных эффектов, сколько их серьезностью и частотой возникновения. В этой связи одной из важных и порой недооцененных проблем при применении антибактериальных средств является оценка их кардиотоксичности, связанной с влиянием на проводящую систему сердца. В целом, за последние 20 лет более 60% отзывов препаратов с фармацевтического рынка было связано с их влиянием

**Ключевые слова:** макролиды, интервал  $QT$  на ЭКГ, вентрикулярные аритмии.

**Key words:** macrolides,  $QT$  interval, ventricular arrhythmias.

нием на длительность интервала  $QT$  на ЭКГ [1]. Наибольшую проблему представляют фторхинолоны, а также 14- и 15-членные макролиды. По 16-членным макролидам на данный момент отсутствуют сообщения о крупных исследованиях по их влиянию на интервал  $QT$  на ЭКГ.

Существует два кардинально противоположных мнения о возможности развития негативных кардиологических событий у пациентов с удлиненным интервалом  $QT$ . Большинство исследователей считают, что удлинение интервала  $QT$  на ЭКГ является причиной развития вентрикулярных аритмий, в том числе *torsade de pointes* (TdP), т. е. трепетания-мерцания (желудочков), выражающегося в удлинении интервала  $QT$  с 40 до 100 мс, и внезапной смерти больного. Вторая группа исследователей предполагает, что интервал  $QT$  не является чувствительным и специфическим предиктором негативных кардиологических событий, так как у большинства пациентов, получающих препараты, которые увеличивают интервал  $QT$ , не развивается TdP, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. А использование показателя продолжительности интервала

$QT$  в качестве предиктора аритмии может приводить к появлению ложноположительных или ложноотрицательных результатов [2–4]. В норме длительность интервала  $QT$  не является постоянной величиной и варьирует в зависимости от суточных ритмов, на него влияют также такие факторы как пол, возраст, тонус вегетативной нервной системы, сердечный ритм.

Интервал  $QT$  — это расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца Т на кривой ЭКГ, что отражает электрическую систолу желудочков. С точки зрения электрофизиологии, это — сумма процессов деполяризации и последующей реполяризации миокарда желудочков. Продолжительность интервала  $QT$  зависит от частоты сердечных сокращений и поэтому при оценке необходима его коррекция. *Скорректированный QT (QTc)* в норме для женщин составляет 340–450 мс, а для мужчин 340–430 мс. QTc более 450 мс считается удлиненным, но полиморфные желудочковые тахикардии чаще возникают при QTc более 500 мс [5].

В состоянии покоя кардиомиоциты имеют трансмембранный электрический потенциал, равный  $-90$  мВ. При деполяризации (комплекс QRS) потенциал увеличивается примерно до  $+20$  мВ. Реполяризация (зубец Т и интервал  $QT$ ) осуществляется в три фазы. Фазы 1-я и 2-я — ранняя реполяризация и фаза плато являются в основном результатом токов калия и кальция. Фаза 3-я реполяризации возникает, когда калиевые каналы открываются и клетка возвращается в состояние покоя (фаза 4-я). Увеличение интервала  $QT$  может быть результатом ранней постдеполяризации в 3-й фазе потенциала действия. Если ранняя постдеполяризация достигнет порога электрического потенциала, может возникнуть TdP, что, в свою очередь, может вызвать фибрилляцию желудочков. Накопление калия внутри кардиомиоцита задерживает реполяризацию [6, 7].

Гены калиевых каналов принадлежат к так называемой группе *human ether-a-go-go-related gene* (hERG). В настоящее время описано множество мутаций в hERG (<http://www.pc4.fsm.it.81/cardmoc/>), приводящих либо к ослаблению, либо к усилению калиевых токов. Мутации в генах именно этих каналов являются причиной наследственных синдромов, проявляющихся в удлинении либо уменьшении интервала  $QT$  на ЭКГ. Почти все пре-

параты, удлиняющие интервал  $QT$  (в том числе макролиды, верапамил, амиодарон), являются блокаторами указанных каналов [8, 9].

Макролиды оказывают дозозависимое действие на калиевые каналы [10–13]. Влияние макролидов на реполяризацию отмечается только в волокнах пучка Гиса, Пуркинье и М-клетках миокарда желудочков и почти отсутствует в эндокарде и эпикарде. Такое несоответствие ведет к дисперсии реполяризации миокарда и соответственно к развитию аритмии. Данный механизм проаритмогенного действия характерен для всей группы макролидов, что было доказано в исследованиях *in vitro* и в экспериментах на животных [14].

Предрасполагающим фактором к развитию проаритмогенного действия макролидов является также исходное изменение состояния калиевых каналов. Установлено, что в 5–20% случаев пациенты, у которых развился TdP после приема лекарственных препаратов, имели субклиническое наследственное увеличение интервала  $QT$ . К тому же, несмотря на почти нормальный интервал  $QT$ , может присутствовать пенетрация неполной мутации hERG, что приводит к удлинению данного интервала [15–19].

A. Walter и соавт. [14] изучили воздействие шести макролидов на hERG стабильного тока калия, закодированного в человеческих эмбриональных почечных клетках (таблица).

Таким образом, несмотря на класс-специфическое влияние макролидов на калиевые каналы, выраженность этого воздействия внутри класса проявляется в разной степени.

Кроме того, известно, что на частоту развития аритмий влияет еще и способ введения препаратов. При оценке электрофизиологических эффектов внутривенного введения эритромицина было установлено, что удлинение интервала QTc напрямую зависело от скорости инфузии препарата [20–22].

Концентрация препаратов в плазме крови также может увеличиваться при одновременном назначении макролидов с другими препаратами. В 2010 г. D. Guo и соавт. опубликовали результаты метаанализа, в котором было проанализировано 48 статей, содержащих данные о кардиотоксичности макролидов (18 клинических исследований и 40 описаний наблюдений). Из всех эпизодов возникновения кардиотоксичности в 25 случаях макролиды при-

#### Оценка ингибирующего влияния макролидов на функцию калиевых каналов

Показатель	Кларитромицин	Рокситромицин	Эритромицин	Джозамицин	Эритромициламин	Олеандомицин
IC <sub>50</sub> <sup>*</sup> мкмоль	32,9	36,5	72,2	102,4	273,9	339,6

Контактный адрес:  
Жанна Алексеевна Галеева  
Эл. почта: jangal@mail.ru

меняли в виде монотерапии и в 23 — в комбинации с другими ЛС [23]. Особый интерес представляет фармакокинетическое взаимодействие макролидов с другими лекарственными средствами, в частности на этапе всасывания и метаболизма.

Биотрансформация лекарственных препаратов проходит в две фазы, преимущественно в печени и тонком кишечнике. Макролиды метаболизируются с участием системы цитохромов Р450, а именно СУР3А4. Кроме того, макролиды могут замедлять метаболизм других лекарственных препаратов, проходящий с участием указанного изофермента. Наиболее мощным ингибитором СУР3А4 является эритромицин [24]. Вторая группа — кларитромицин, рокситромицин и джозамицин его блокируют в меньшей степени [25]. И третья группа — азитромицин, спирамицин, рокитрамицин и диритромицин практически не влияют на СУР3А4 [26].

Помимо макролидов, к препаратам, ингибирующим СУР3А4, относятся циметидин, амиодарон, некоторые антидепрессанты, фторхинолоны, хлорамфеникол, изониазид, циклоспорин, иматиниб, эфавиренц, омепразол, зафирлукаст, тамоксифен, ингибиторы протеазы [27]. Назначение макролидов в комбинации с этими препаратами повышает риск развития желудочковых тахикардий. Так, в исследовании с участием здоровых добровольцев эритромицин снижал общий клиренс хинидина на 34% и повышал его максимальную концентрацию в сыворотке крови на 39% [28]. А первый пациент, у которого была выявлена аритмия на фоне приема азитромицина, получал дизопирамид [29].

Помимо ферментов, участвующих в биотрансформации, важную роль в фармакокинетике лекарственных препаратов играют транспортные системы. Важнейшим представителем суперсемейства АВС-транспортёров, участвующим в переносе ксенобиотиков, является *Р-гликопротеин* (P-gp). Локализуясь в кишечном эпителии, P-gp осуществляет эффлюкс лекарственных средств в просвет кишечника, тем самым снижая всасывание. В гепатоцитах и почечном эпителии он опосредует выведение ксенобиотиков в просвет желчных капилляров и почечных канальцев соответственно, а в гистогематических барьерах обеспечивает их непроницаемость для липофильных веществ [30]. Функциональная активность P-gp может изменяться под воздействием ряда лекарственных веществ. При совместном применении субстратов P-gp с его ингибиторами концентрация субстратов в плазме крови повышается, что может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций [31]. Функциональное взаимодействие между СУР3А4 и P-gp следует считать важной частью эффекта

«первого прохождения». К ингибиторам P-gp следует отнести макролиды, верапамил, амиодарон, хинидин, аторвастатин и др.

P-gp играет важную роль в фармакокинетике дигоксина. Рокситромицин и кларитромицин ингибируют эффлюкс дигоксина и его производных. Азитромицин продемонстрировал отсутствие ингибирующей активности P-gp, а у эритромицина отмечалось лишь частичное подавление P-gp. Это дало возможность предполагать, что для эритромицина лекарственные взаимодействия связаны преимущественно с ингибированием СУР3А4 [32, 33]. В 15-летнем исследовании «случай-контроль» оценивали связь госпитализации пациентов с назначением им комбинации дигоксина и макролидов. В данном исследовании наиболее высокий уровень токсичности дигоксина был связан с назначением кларитромицина, на фоне приема азитромицина и эритромицина данный риск был значительно ниже [34].

N. Goldschmidt и коллеги сообщили о возникновении полной атриовентрикулярной блокады и удлинении интервала QTc при совместном применении верапамила и эритромицина [35]. Оба препарата являются ингибиторами изофермента СУР3А4 и P-gp.

Изменение функции P-gp макролидами может влиять на фармакокинетический профиль антигистаминных препаратов. Так, в исследовании на крысах рокситромицин повышал биодоступность лоратадина за счёт снижения эффекта «первого прохождения» [36].

Однако, кроме перечисленных выше факторов риска, в развитии желудочковых тахикардий важное значение имеют пол, возраст, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, нарушение функции печени или почек.

S.J. Tschida и соавт. [37] выполнили комплексный анализ историй болезни 23 пациентов, получавших эритромицин. У 17 пациентов были описаны случаи развития TdP и/или желудочковой тахикардии, при этом у 14 пациентов (61%) сердечно-сосудистые заболевания были исходно.

В 1998–1999 гг. были опубликованы первые сообщения о развитии аритмии на фоне приема кларитромицина у нескольких пациентов. У одного пациента наблюдалась легочная гипертензия, легочное сердце, гипоальбуминемия и повышение уровня трансаминаз, второй пациент страдал сердечной недостаточностью, гепатитом С и находился на диализе [38].

На сегодняшний день данные о кардиотоксичности азитромицина противоречивы. Так, в исследовании W.A. Ray и соавт. [39] было показано,

что использование азитромицина повышает риски внезапной смерти более чем в 2,7 раза по сравнению отсутствием лечения антибиотиками. Более того, в отношении пациентов с исходными факторами риска (наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе) авторы данного исследования констатировали 24-кратное увеличение риска развития внезапной смерти. Однако в исследовании H. Svanstrom и соавт. [40] было убедительно доказано, что применение азитромицина никак не влияет на частоту развития внезапной смерти в общей популяции пациентов.

Объяснений столь выраженных различий результатов сходных по дизайнам исследований несколько. Так, W.A. Ray и соавт. в своем исследовании не уделяли внимания особенностям гендерного состава изученной популяции, не оценивали риски лекарственных взаимодействий, частоту приема других лекарственных препаратов, обладаю-

щих проаритмогенным действием. Соответственно, выявленные ограничения исследования существенно снижают ценность полученных данных и не позволяют сделать окончательный вывод о кардиотоксичности азитромицина.

Итак, на сегодняшний день результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности макролидов. Частота развития жизнеугрожающих аритмий при их применении чрезвычайно низка и не превышает 1 случая на 100 000 назначений [41]. Однако выявление факторов риска (женский пол, структурные заболевания сердца, брадикардия, генетическая предрасположенность, электролитные нарушения, лекарственные взаимодействия, пожилой возраст, печеночная или почечная недостаточность) и их адекватная оценка позволят еще больше повысить безопасность использования этого класса антибактериальных препаратов.

## Литература

1. Waldo A.L., Camm A.J., deRuyter H. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348:7-12.
2. Hondeghem L.M. TRIad: foundation for proarrhythmia (triangulation, reverse use dependence and instability). *Novartis Found Symp* 2005; 266:235-44.
3. Hondeghem L.M. Use and abuse of QT and TRIad in cardiac safety research: importance of study design and conduct. *Eur J Pharmacol* 2008; 584:1-9.
4. Hondeghem L.M., Carlsson L., Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but APD prolongation is antiarrhythmic. *Circulation* 2001; 103:2004-13.
5. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350:1013-22.
6. Резник А.В., Федоров В.В., Розенштраух Л.В. Ионные каналы и токи в кардиомиоцитах. *Кардиология* 2006; 1:4-18.
7. Schram G., Pourrier M., Melnyk P., Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function *Circ Res* 2002; 90:939-50.
8. Malik M., Camm A.J. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001; 24: 323-51.
9. Lazzara R. Amiodarone and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1989; 111:549-51.
10. Rubart M., Pressler M.L., Pride H.P., Zipes D.P. Electrophysiological mechanisms in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome. *Circulation* 1993; 88:1832-44.

11. Daleau P., Lessard E., Groleau M.F., Turgeon J. Erythromycin blocks the rapid component of the delayed rectifier potassium current and lengthens repolarization of guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 91:3010-16.
12. Antzelevitch C., Sun Z.Q., Zhang Z.Q., Yan G.X. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1836-48.
13. Itoh H., Sakaguchi T., Ding W.G., et al. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:511-23.
14. Walter A., Volberg B.J., Koci W.S., Jing L., Jun Z. Blockade of Human Cardiac Potassium Channel Human Ether-a-go-go-Related Gene (HERG) by Macrolide Antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* July 1, 2002 302:320-327; published online July 1, 2002, doi:10.1124/jpet.302.1.320.
15. Donger C., Denjoy I., Berthet M., et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96:2778-81.
16. Napolitano C., Schwartz P.J., Brown A.M., et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:691-6.
17. Paulussen A.D.C., Gilissen R.A.H.J., Armstrong M., et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl)* 2004; 82:182-8.
18. Lehtonen A., Fodstad H., Laitinen-Forsblom P., Toivonen L., Kontula K., Swan H. Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug-associated torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2007; 4:603-7.
19. Yang P., Kanki H., Drolet B., et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 105:1943-8.



20. Ponsonnaille J., Citron B., Richard A., Trolese J.F., Chaperon A., Barret B., Gras H. Electrophysiological study of pro-arrhythmogenic effects of erythromycin [in French]. Arch Mal Coeur Vaiss 1988; 81:1001-8.
21. Mishra A., Friedman H.S., Sinha A.K. The effects of erythromycin on the electrocardiogram. Chest 1999; 115:983-6.
22. Kdesh A., McPherson C.A., Yaylali Y., Yasick D., Bradley K., Manthous C.A. Effect of erythromycin on myocardial repolarization in patients with community-acquired pneumonia. South Med J 1999; 92:1178-82.
23. Guo D., Cai Y., Chai D., et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. Pharmazie 2010; 65(9): 631-40.
24. Westphal J.F. Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:285-95.
25. Shi J., Montay G., Bhargava V.O. Clinical pharmacokinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. Clin Pharmacokinet 2005; 44:915-34.
26. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet 1992; 23:106-31.
27. Zhou S.F., Xue C.C., Yu X.Q., Li C., Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P4503A4 and the role of therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 2007; 29:687-710.
28. Damkier P., Hansen L.L., Brosen K. Effect of diclofenac, disulfiram, itraconazole, grapefruit juice and erythromycin on the pharmacokinetics of quinidine. Br J Clin Pharmacol 1999; 48:829-38.
29. Granowitz E.V., Tabor K.J., Kirchoffer J.B. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1433-5.
30. Choi Y.H., Yu A.M. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. Curr Pharm Des 2014; 20:793-807.
31. Thelen K., Dressman J.B. Cytochrome P450-mediated metabolism in the human gut wall. J Pharm Pharmacol 2009; 61:541-58.
32. Eberl S., Renner B., Neubert A., Reisig M., Bachmakov I., Konig J., et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from *in vitro* and pharmacopeidemiological studies. Clin Pharmacokinet 2007; 46:1039-49.
33. Hughes J., Crowe A. Inhibition of P-glycoprotein-mediated efflux of digoxin and its metabolites by macrolide antibiotics. J Pharmacol Sci 2010; 113:315-24.
34. Gomes T., Mamdani M.M., Juurlink D.N. Macrolide-induced digoxin toxicity: a population-based study. Clin Pharmacol Ther 2009; 86:383-6.
35. Goldschmidt N., Azaz-Livshits T., Gotsman, N.R., Ben-Yehuda A., Muszkat M. Compound cardiac toxicity of oral erythromycin and verapamil. Ann Pharmacother 2001; 35:1396-9.
36. Li C., Kim C.S., Yang J.Y., Park Y.J., Choi J.S. Effects of roxithromycin on the pharmacokinetics of loratadine after oral and intravenous administration of loratadine in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2008; 33:231-6.
37. Tschida S.J., Guay D.R., Straka R.J., Hoey L.L., Johanning R., Vance-Bryan K. QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. Pharmacotherapy 1996; 16:663-674.
38. Lee K.L., Jim M-H., Tang S.C., Tai Y-T. QT prolongation and Torsades de Pointes associated with clarithromycin. Am J Med 1998; 104:395-6.
39. Ray W.A., Murray K.T., Hall K., Arbogast P.G., Stein C.M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012; 366:1861-90.
40. Svanstrom H., Pasternak B., Hvid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2013; 368:1704-12.
41. Mosholder A.D., Mathew J., Alexander J.J., Smith H., Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. N Engl J Med 2013; 368:1665-8.

## Применение антиинфекционных препаратов у пациентов пожилого возраста

Э.А. Ортенберг

ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

В данной статье описаны факторы, способствующие снижению эффективности антимикробных препаратов у пожилых пациентов, а также факторы и механизмы, снижающие безопасность этой группы препаратов. Подробно рассмотрены особенности применения различных групп антимикробных препаратов при инфекциях, наиболее часто встречающихся в пожилом возрасте, таких как инфекции дыхательных

путей, инфекции мочевых путей и инфекции кожи и мягких тканей. Также представлены данные о лекарственных взаимодействиях между антимикробными препаратами и препаратами других групп, часто применяемыми в пожилом возрасте.

**Ключевые слова:** пожилые пациенты, антимикробные препараты, эффективность, безопасность, лекарственные взаимодействия.

## Use of Antimicrobial Agents in Elderly Patients

E.A. Ortenberg

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

This article describes the factors contributing reduced efficacy of antimicrobial agents in elderly patients, as well as the factors and mechanisms compromising safety of this drug class. Specific aspects of the administration of different antimicrobial agent classes in the most common infections in elderly patients, such as respiratory tract infections, urinary tract infections and skin and skin

structure infections, are considered in detail. Data on drug interactions between antimicrobial agents and other medication classes commonly used for the treatment of underlying medical conditions in the elderly are also presented.

**Key words:** elderly patients, antimicrobial agents, efficacy, safety, drug interactions.

Пожилые пациенты являются основными потребителями лекарственных препаратов, включая антибиотики. С учётом прогнозов о том, что к 2050 году лица старше 60 лет составят более 20% населения земного шара [1], проблема использования *антиинфекционных препаратов* (АИП) у этой возрастной категории важна как с клинических, так и с экономических позиций.

Определяющим фактором успешного использования АИП у пожилых (равно как и у пациентов иного

возраста) является корректный диагноз, как клинический, так и бактериологический (предполагаемый или верифицированный), наряду с учётом локальных данных о чувствительности соответствующего возбудителя к назначаемым АИП и максимально ранним назначением последних в адекватных дозах (что определяет, в частности, эффективность терапии сепсиса). Предпочтительно, особенно в urgentных ситуациях, использовать оригинальные АИП либо генерики с надёжной доказательной базой.

Вместе с тем, преклонный возраст, безусловно, способен оказать негативное воздействие как на эффективность, так и на безопасность проводимой *антиинфекционной терапии* (АИТ).

Контактный адрес:  
Эдуард Анатольевич Ортенберг  
Эл. почта: edort@sibtel.ru

Снижение **эффективности** АИТ у пожилых, ассоциированное с удлинением сроков госпитализации и повышением летальности, связано с рядом факторов:

✓ возрастное снижение напряженности врожденного и приобретенного иммунитета, активности Т- и В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов G [2–5];

✓ длительный стаж использования по различным показаниям глюкокортикостероидов, других иммунодепрессантов [6];

✓ большая вероятность неоднократных курсов АИТ по поводу перенесенных или имеющихся хронических заболеваний, что является общепринятым фактором риска роста резистентности и неудач АИТ;

✓ общее старение организма с нарушением уровня функционирования жизненно важных органов и систем [7–9], повышения их уязвимости к дополнительной интоксикации, способствующей развитию органной недостаточности;

✓ нарушения кровообращения [10] — сердечный выброс после 30 лет ежегодно снижается на 1% [11] с ослаблением, в частности, гастроинтестинального кровотока [12], что уменьшает всасывание АИП при пероральном приёме;

✓ стёртость и атипичность клинической картины заболевания, обусловленного инфекцией [13, 14], частое отсутствие температурной реакции на инфекцию, трудность контакта с больным за счёт имеющихся когнитивных нарушений и быстро наступающей дезориентации, что осложняет диагностику и ведет к позднему началу АИТ и нарушениям её режима, особенно при пероральном приёме АИП в амбулаторных условиях;

✓ остаточные проявления перенесенных травм, операций, наличие искусственных клапанов сердца [15], водителей ритма, большее число катетеризаций в анамнезе [16], что создаёт условия для персистенции микроорганизмов, в том числе — в форме биопленок с повышенной резистентностью к действию АИП;

✓ у лиц, находящихся в домах престарелых, нередко отмечается полирезистентность микрофлоры [17–21], необычные возбудители, например грамотрицательные бактерии при пневмонии, более широкий, в сравнении с молодыми пациентами, спектр возбудителей при инфекциях мочевых путей, что снижает адекватность эмпирической АИТ.

Достаточно велико и число факторов, снижающих у пожилых пациентов **безопасность** АИП:

✓ нарушение функций паренхиматозных органов (печень, почки) [22, 23] снижает уровень метаболизма и выведения АИП, что ведет к повышению их концентрации и токсического потенциала. В част-

ности, у пожилых больных чаще отмечается нефро-, ото- и вестибулотоксическое действие аминогликозидов [24] (последнее сопровождается повышением риска падений и переломов), неблагоприятное влияние фторхинолонов на соединительную ткань [25] (выше риск повреждения сухожилий), нефротоксический эффект ванкомицина, амфотерицина, высоких доз цефалоспоринов и карбапенемов [11]; выше риск панцитопении под влиянием ко-тримоксазола [26], нарушений коагуляции при использовании цефалоспоринов [27]. Выбор АИП с учётом особенностей их фармакокинетики и коррекция дозы [28] могут снизить эти риски;

✓ недержание кала, препятствующее своевременному распознаванию антибиотик-ассоциированной диареи (обычно — в интернатах и домах престарелых), которая у пожилых встречается чаще [29] и сопровождается значительно более высокой летальностью [30];

✓ пожилой возраст, наряду с поражениями ЦНС в анамнезе, является фактором риска развития нейротоксического действия АИП, в частности фторхинолонов, цефалоспоринов и карбапенемов (энцефалопатия, судороги, бессудорожный *status epilepticus*) за счёт влияния на выделение ГАМК, ГАМК- и NMDA-рецепторы [31–33];

✓ наличие хронических заболеваний, по поводу которых больные получают лекарственную терапию, ведет к увеличению частоты лекарственных взаимодействий токсического характера (см. ниже).

Возрастные изменения проникновения АИП из крови в ткани [34] могут как ослаблять их эффективность (снижение поступления в ткани за счёт ослабления кровотока и снижения объёма распределения [35], так и повышать токсичность (за счёт гипоальбуминемии с увеличением доли несвязанного препарата, легче проникающего в ткани).

Преобладающими у пожилых лиц являются *инфекции дыхательных путей* (ИДП) и *инфекции мочевых путей* (ИМП) [36, 37], суммарно составляющие более 80%; примерно в 10% случаев — *инфекции кожи и мягких тканей* (ИКМТ), значительно реже — инфекции другой локализации [2, 38, 39].

Наиболее широко применяемыми группами АИП у пожилых больных являются  $\beta$ -лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), фторхинолоны и макролиды. Определенную роль отводят нитрофуранам, ко-тримоксазолу. Разумеется, как и у молодых пациентов, по показаниям используются любые группы АИП.

К особенностям АИТ инфекций дыхательных путей (пневмония, обострение ХОБЛ) у пожилых, с учётом более широкого спектра возбуди-

телей [6], можно отнести более частое использование (в том числе в качестве стартовой терапии) защищенных  $\beta$ -лактамов антибиотиков, влияющих не только на *Streptococcus pneumoniae* и  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы *Haemophilus influenzae*, но и на грамотрицательные бактерии и анаэробы [40, 41]. Широко используются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [42, 43], способные подавить широкий круг возбудителей, а при парентеральном применении за счёт длительного эффекта — снизить число инъекций и соответственно постинъекционных осложнений. Пролонгированный эффект характерен и для цефтриаксона.

Пневмония у пациента, поступившего в стационар из дома престарелых, расценивается как нозокомиальная и лечится соответственно [17].

Лечение туберкулеза у пожилых, с учётом высокой летальности, рекомендуется начинать четырьмя препаратами. Классическая комбинация — изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол (у пожилых больных при этом выше риск гепатотоксических осложнений) [44], однако, в связи с ростом резистентных штаммов, в последние годы возрастает роль подключения «респираторных» фторхинолонов.

Наконец, у пожилых лиц особенно актуальны такие профилактические меры, как своевременная иммунизация пневмококковой вакциной (в последнее время — двумя её вариантами с 6–12-месячным интервалом), а также вакциной против гриппа [45], что существенно снижает риск возникновения ИДП, хотя иммунный ответ на вакцинацию у пожилых и снижен.

Систематический туалет полости рта снижает риск аспирации инфицированного орофарингеального секрета — нередкого триггера ИДП [6].

*E. coli* является основным возбудителем ИМП (цистит, пиелит, катетер-ассоциированные инфекции) у всех возрастных групп, однако у лиц, находящихся в домах престарелых, примерно в 35% случаев обнаруживают других представителей *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Providentia* spp.), а в 10% — грампозитивную флору (*Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.) [46]. Основной спектр используемых АИП включает фосфомицин, нитрофураны, фторхинолоны, цефалоспорины III поколения, в том числе для перорального приёма. В целом, алгоритм их применения не отличается от такового у более молодых пациентов, однако чаще приходится использовать пролонгированные курсы АИП [47]. Вместе с тем, показано, что у пожилых женщин при неспецифической локальной симптоматике без признаков системной инфек-

ции «отсрочка» в назначении АИП нередко позволяет значительно снизить объём их использования без риска развития пиелонефрита [48]. У мужчин короткие (меньше 7 дней) курсы терапии неосложнённых ИМП не приводили к учащению рецидивов [49]. Дозируются АИП с учетом показателей клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Разработана вакцина на основе антигенов *E. coli*, снижающая риск развития ИМП.

Риск ИКМТ особенно высок у лежачих больных, находящихся в домах престарелых. Лечение проводят, исходя из бактериологических данных, ведущая роль отводится профилактике — повышению подвижности, гигиене и обработке угрожаемых поверхностей антисептиками. Отмечается частая этиологическая роль MRSA с повышенным риском неблагоприятных исходов [50], требующая использования ванкомицина или более современных анти-MRSA антибиотиков (линезолид, даптомицин).

В связи с очень высокой частотой сахарного диабета у пожилых с ИКМТ особенно актуальны язвенно-некротические поражения при «диабетической стопе». Полимикробная этиология инфекции требует применения комбинаций АИП либо препаратов широкого спектра действия. Особое значение приобретает профилактика рецидивов: подбор удобной, во многих случаях — специализированной ортопедической обуви.

Актуальной является борьба с необоснованным назначением АИП для предотвращения развития полирезистентной микрофлоры в домах престарелых с дальнейшим её распространением. В частности, ошибочными считаются: использование АИП для профилактики ИМП, при бессимптомной бактериурии; широкое применение фторхинолонов при ИМП и остром бронхите; длительные курсы АИТ; широкое применение эмпирической терапии без бактериологических исследований; применение антибиотиков широкого спектра действия у больных с деменцией или агонизирующих пациентов; недостаточное использование ступенчатой терапии со своевременным переходом на АИП узкого спектра действия [51].

При этом в разных странах отмечаются 10–15-кратные различия в частоте использования антибиотиков в домах престарелых [52], что, по-видимому, отражает позиции соответствующих медицинских ассоциаций, характер имеющихся рекомендаций и готовность врачей им следовать.

Для пожилых пациентов характерны взаимодействия АИП с широко используемыми кардиотропными средствами (чему способствуют распространённые в этом возрасте нарушения водно-электролитного баланса), а также препаратами дру-

гих групп. В частности, возрастает риск нарушений ритма на фоне сочетанного применения макролидов [53], современных фторхинолонов, ко-тримоксазола с ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов (в частности за счёт изменений уровня калия) [26] по ряду наблюдений — с повышением риска внезапной смерти [11, 54].

Гипохолестеринемические средства, препараты железа задерживают всасывание антибиотиков в кишечнике. Ципрофлоксацин повышает концентрацию теофиллина [55], провоцируя кардиотоксические эффекты. Метронидазол и ко-тримоксазол существенно усиливают антикоагулянтный эффект варфарина. Линеволид способствует проявлению «серотонинового синдрома» у пациентов, получающих антидепрессанты, препятствующие обратному

захвату серотонина (флуоксетин и аналоги) [56]. Амантадин и его аналоги учащают случаи дезориентации от антигистаминных и антихолинергических средств, что повышает риск падений и переломов [57, 58].

Таким образом, рациональная АИТ у пожилых пациентов представляет ответственную и сложную задачу, требует детальной оценки состояния больного, учета всех нюансов действия АИП и в целом высокой подготовки медицинского персонала. Пути дальнейшей её оптимизации могут быть связаны с внедрением компьютеризированных систем принятия решений [59], активным использованием «ступенчатой» АИТ [60] и разработкой четких «возрастноориентированных» рекомендаций [61].

## Литература

- Cohen J.E. Human population: the next half century. *Science* 2003; 302:1172-5.
- Albert S., Schafer V., Brade V. Epidemiology and therapy of bacterial infections in geriatrics. *Z Gerontol Geriatr* 2000; 33:357-66.
- Gruver A., Hadson L., Semprowski G. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007; 211:144-56.
- Hakim F.T., Gress R.E. Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue Antigens* 2007; 70:179-89.
- Krokan H.E., Kavli B., Slupphaug G. Novel aspects of macromolecular repair and relationship to human disease. *J Mol Med* 2004; 82:280-97.
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(1):4-31.
- Garibaldi R.A. Residential care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect* 1999; 43(Suppl):9-18.
- Gavazzi G., Krause K.H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(11):659-66.
- Nicolle L.E., Strausbaugh L.J., Garibaldi R.A. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:1-17.
- Saner H. Cardiovascular system and aging. *Ther Umsch* 2005; 62:827-35.
- Faulkner C.M., Cox H.L., Williamson J.C. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:997-1004.
- Sherlock S., Bearn A.G., Billing B.H., Paterson J.C. Splanchnic blood flow in man by the bromsulfalein method: the relation of peripheral plasma bromsulfalein level to the calculated flow. *J Lab Clin Med* 1950; 35:923-32.
- Bonomo R.A. Resistant pathogens in respiratory tract infections in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(7 Suppl):236-41.
- Marrie T.J. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly? *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:671-80.
- Gregoratos G. Infective endocarditis in the elderly: diagnosis and management. *Am J Geriatr Cardiol* 2003; 12:183-9.
- Inelmen E.M., Sergi G., Enzi G. When are indwelling urinary catheters appropriate in elderly patients? *Geriatrics* 2007; 62:18-22.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Пневмонии в домах престарелых: современный взгляд на проблему. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2007; 9(1):4-19.
- Marques L.P., Flores J.T., de Barros O., et al. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(5):436-41.
- Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2006. [Accessed May 25, 2013]. Available from: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>.
- Ben-Ami R., Schwaber M.J., Navon-Venezia S., et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 42:925-34.
- Pop-Vicas A., Tacconelli E., Gravenstein S., Lu B., D'Agata E.M. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:325-31.
- Sersté T., Bourgeois N. Ageing and the liver. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69:296-8.
- Rowe J.W., Andres R., Tobin J.D., et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31:155-63.
- Davies D.F., Shock N.W. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29:496-507.
- Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12(4):497-505.
- Ho J., Juurlink D. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011; 183:1851-8.
- Peetermans W., Verbist L. Coagulation disorders caused by cephalosporins containing methylthiotetrazole side chains. *Acta Clin Belg* 1990; 45(5):327-33.
- Cusack B.J. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2:274-302.
- Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:49-54.
- Di Bella S., Capone A., Musso M., et al. Clostridium difficile infection in the elderly. *Infez Med* 2013; 21:93-102.
- Grill M.F., Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1843-50.
- Chow K.M., Hui A.C., Szeto C.C. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:649-53.
- Sugimoto M., Uchida I., Mashimo T., et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockage in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003; 45:304-14.
- Greenblatt D.J., Sellers E.M., Shader R.I. Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med* 1982; 306:1081-8.
- Shi S., Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab* 2011; 12:601-10.
- Cotter M., Donlon S., Roche F., Byrne H., Fitzpatrick F. Healthcare-associated infection in Irish long-term care facilities: results from the First National Prevalence Study. *J Hosp Infect* 2012; 80:212-6.
- Curns A.T., Holman R.C., Sejvar J.J., et al. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med* 2005; 165:2514-20.
- Liang S.Y., Mackowiak P.A. Infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007; 23:441-56.
- Werner H., Kuntsche J. Infection in the elderly-what is different? *Z Gerontol Geriatr* 2000; 33:350-6.
- Ferrara A., Fietta A. New developments in antibacterial choice for lower respiratory tract infections in elderly patients. *Drugs Aging* 2004; 21:167-86.
- Roede B.M., Bresser P., El Moussaoui R., et al. Three vs. 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:284-90.
- Andriole V.T., Haverstock D.C., Choudhri S.H. Retrospective analysis of the safety profile of oral moxifloxacin in elderly patients enrolled in clinical trials. *Drug Saf* 2005; 28:443-52.
- Neralla S., Meyer K. Drug treatment of pneumococcal pneumonia in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21:851-64.
- Van den Brande P., Van Stenbergen W., Vervoort G., et al. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1705-8.
- Smith N.M. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-10):1-42.
- Das R., Perrelli E., Towle V., et al. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from urine samples obtained from nursing home residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(11):1116-9.
- Takahashi P., Trang N., Chutkan D., Evans J. Antibiotic prescribing and outcomes following treatment of symptomatic urinary tract infections in older women. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5(2 Suppl): S11-5.
- Finn J.C., Flicker L., Mackenzie E., et al. Interface between residential aged care facilities and a teaching hospital emergency department in Western Australia. *Med J Aust* 2006; 184:432-5.
- Boockvar K.S., Gruber-Baldini A.L., Burton L., Zimmerman S., May C., Magaziner J. Outcomes of infection in nursing home residents with and without early hospital transfer. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4):590-6.
- Washio M., Kiyohara C., Hamada T., et al. The case fatality rate of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection among the elderly in a geriatric hospital and their risk factors. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 1997; 183:75-82.
- Lim C., Kong D., Stuart R. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in the residential care setting: current perspectives. *Clin Interv Aging* 2014; 9:165-77.
- McClellan P., Hughes C., Tunney M., Goossens H., Jans B. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Nursing Home Project Group. Antimicrobial prescribing in European nursing homes. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1609-16.
- Howard P.A. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother* 2013; 47:1547-51.
- Ray W.A., Murray K.T., Meredith S., et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351:1089-96.
- Shakeri-Nejad K., Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(6):639-51.
- Mills K., Graham A.C., Winslow B.T., Springer K.L. Treatment of nursing home-acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2009; 79(11):976-82.
- Dumyati G., Falsey A.R. Antivirals for influenza: what is their role in the older patient? *Drugs Aging* 2002; 19:777-86.
- Guay D.R.P. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability perspective. *Drugs Aging* 1994; 5:8-19.
- Obez C., Barisic A.M., Chatelier W., et al. The computer-assisted management programs for antibiotic therapies in connection with an application in geriatrics. *Pathol Biol* 2004; 52:589-96.
- Naughton B.J., Mylotte J.M. Treatment guideline for nursing home-acquired pneumonia based on community practice. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(1):82-8.
- Sicras M.A., Pelaez L.J. Improving adequacy for drug use and effects in geriatric centers using an intervention program. *Farm Hosp* 2005; 29(5):303-11.

## Инновационные антибиотики для системного применения

О.В. Решетько, Ю.Н. Якимова

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

Одним из путей решения проблемы резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам является создание новых более эффективных антибиотиков, обладающих новыми механизмами действия. В статье приведен обзор инновационных антибиотиков, находящихся на разных стадиях доклинического и клинического исследования, в отношении которых подразумевается возможность их практического применения в дальнейшем. В настоящее время в активной разработке находится несколько десятков новых антибиотиков. Разработки ведутся как в направлении модификации уже

известных групп антибактериальных препаратов ( $\beta$ -лактамы, макролиды, тетрациклины, полипептидные антибиотики), так и в области поиска веществ с новыми механизмами действия (ингибиторы шаперона LolA, белка FtsZ и др.). Модификация структур известных препаратов приводит к формированию их новых подгрупп: бициклолидов (макролиды), фторциклинов, аминометилциклинов, пентациклинов (тетрациклины).

**Ключевые слова:** разработка лекарственных средств, новые антимикробные препараты.

### New Systemic Antimicrobials

O.V. Reshetko, Yu.N. Yakimova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Development of new antimicrobial agents is one of the main directions to combat the problem of antimicrobial resistance. The article is an overview of innovative antibiotics for systemic use that are under non-clinical and clinical development stages. When a number of those new agents are in fact representing the existing classes

of antimicrobials ( $\beta$ -lactams, macrolides, tetracyclines, polypeptides), some drugs are of truly new classes with novel mechanisms of action (chaperone LolA, protein FtsZ inhibitors etc.).

**Key words:** investigational drug development, new antimicrobial agents.

Антибактериальные препараты с момента их внедрения в широкую медицинскую практику существенно повлияли на структуру заболеваемости и достоверно снизили летальность от инфекционных болезней. В 60–70-х гг. XX века существовало представление, что применение антибактериальных средств, в конце концов, приведет к значитель-

ному сокращению случаев осложнений и снижению смертности, связанных с инфекционными заболеваниями. Однако по мере появления новых классов антибиотиков постоянно развиваются и новые механизмы резистентности микроорганизмов. Так, за последние 40 лет возникли: множественные мутации топоизомеразы, обеспечивающие устойчивость бактерий к фторхинолонам; металло- $\beta$ -лактамазы, инактивирующие практически все  $\beta$ -лактамы, антибиотики; 23S-субъединицы рРНК-метилазы, противостоящие воздействию макролидов и лин-

Контактный адрес:  
Ольга Вилоровна Решетько  
Эл. почта: reshetko@ya.ru

козамидов, а также изменились механизмы регуляции работы эффлюкс-насосов [1]. Распространение генов антибиотикорезистентности между бактериями происходит благодаря активности мобильных генетических элементов (плазмид, транспозонов).

Устойчивость к антибиотикам представляет собой растущую нерешенную медицинскую проблему. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам возникает быстрее, чем стремление расширить спектр применяемых антимикробных средств. Лечение инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, влечет за собой снижение эффективности программ обеспечения населения медицинской помощью, выражающееся как в увеличении смертности, так и в значительном возрастании расходов денежных средств.

Наиболее опасными резистентными микроорганизмами в настоящее время считаются экстремально- и панрезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., штаммы представителяей семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы, метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE), а также *Clostridium difficile* [2, 3]. При этом, как указывают эксперты Американского общества инфекционных болезней (IDSA), для лечения серьезных жизнеугрожающих инфекций, вызываемых резистентными микроорганизмами, практически нет новых антимикробных средств [4].

Снижение исследовательской активности фармацевтических компаний в области поиска новых антибактериальных препаратов связано, прежде всего, с непривлекательностью данного терапевтического направления для инвестирования. Более прибыльной сферой для лекарственной индустрии является разработка средств для терапии хронических заболеваний, при которых лечение больных может длиться месяцы и даже годы (например, ревматоидный артрит, бронхиальная астма или депрессия). Для достижения приемлемого (т.е. «коммерчески привлекательного») уровня дохода при краткосрочной терапии (в частности, антимикробными средствами) необходимо установление цен, которые общество затем находит чрезвычайно высокими [5].

По данным экспертов, на различных стадиях исследований и разработок (Research & Development, R&D) находится около 200 антибактериальных средств: на уровне моделирования — более 50; на стадии доклинических исследований — более 150; в фазе I — 28; в фазе II — 17. При этом большинство исследуемых антибиотиков действует на грамположительные бактерии [6].

Большинство антимикробных препаратов разрабатывается на основе хорошо известных групп антибиотиков. Лишь небольшое число компаний работают над созданием принципиально новых средств с новыми мишенями действия. Так, начиная с 1962 года, для клинического применения были одобрены лишь несколько новых групп антибактериальных препаратов: оксазолидинон линезолид (Зивокс, Pfizer) — в 2000 г., циклический липопептид даптомицин (Кубицин, Cubist) — в 2003 г. [7], плевомутили ретапамулин (Алтабакс/Алтарго, GlaxoSmithKline) [8] и тигециклин (Pfizer) — первый в новом классе антибиотиков-глицилциклинов (производные тетрациклина). Основная часть разработок в сфере антимикробной терапии связана с модификацией препаратов уже известных групп.

### Природные и полусинтетические антимикробные средства

**Цефалоспорины.** К последним разработкам в области антибиотиков цефалоспоринового ряда, одобренным для клинического применения, относятся препараты **цефтобипрол** (Zeftera<sup>®</sup>, Basilea), одобренный для применения в Канаде и в странах Европейского Союза в 2008 г., зарегистрированный в Российской Федерации в 2009 г., и **цефтаролин** (Teflaro<sup>®</sup> в США, Zinforo<sup>®</sup> в странах Европейского Союза, Takeda), одобренный для применения в 2010 г., зарегистрированный в Российской Федерации в 2012 г. под торговым наименованием Зинфоро.

**Цефтобипрол** — цефалоспорин широкого спектра действия, включающего как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Препарат обладает ярко выраженной бактерицидной активностью в отношении MRSA. Как и большинство цефалоспоринов, цефтобипрол гидролизует  $\beta$ -лактамазами расширенного спектра, карбапенемазами и металло- $\beta$ -лактамазами. По данным клинических исследований, эффективность цефтобипрола в отношении MRSA превышала эффективность комбинации ванкомицина с цефтазидимом (89,7 и 86,1% соответственно). Препарат характеризуется профилем безопасности, сопоставимым с профилем безопасности и переносимостью комбинации ванкомицина с цефтазидимом [9]. Цефтобипрол рекомендован для применения при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, включая инфицированную диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

**Цефтаролин** — цефалоспорин широкого спектра действия с бактерицидной активностью в отношении микроорганизмов, являющихся возбудите-

лями внебольничной пневмонии и инфекций кожи и мягких тканей. Соединение активно в отношении многих устойчивых бактерий, таких как MRSA, гемофильная палочка (включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы), энтеробактерии, стрептококки и пневмококки (включая множественно-резистентные штаммы) [10]. По данным клинических исследований III фазы, эффективность цефтаролина у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией превышала эффективность цефтриаксона (84,3 и 77,7% соответственно). Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью; частота нежелательных реакций была сопоставимой в обеих группах [11].

**Цефтолозан** (ранее CXA-101, разработка Calixa Therapeutics, в дальнейшем — Cubist Pharmaceuticals, в настоящее время — Merck & Co., Inc.), проходил клинические исследования в комбинации с ингибитором  $\beta$ -лактамаз тазобактамом под обозначением CXA-201. Цефтолозан — цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия (сходного с цефалоспорином III поколения), основным отличием является существенно более высокая активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, включая штаммы, устойчивые к цефтазидиму. Комбинация цефтолозана с тазобактамом активна в отношении многих штаммов энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, однако неактивна в отношении продуцентов металло- $\beta$ -лактамаз. Препарат применяется внутривенно, более 90% его в неизменном виде выводится почками, не кумулирует. Клинические исследования I и II фазы не выявили каких-либо существенных проблем с безопасностью цефтолозана/тазобактама [12]. В настоящее время завершены клинические исследования комбинации цефтолозан/тазобактам при осложненных инфекциях мочевыводящих путей и при осложненных интраабдоминальных инфекциях. Клинические исследования при осложненных инфекциях мочевыводящих путей проводились в сравнении с левофлоксацином. Частота клинического излечения на 5–9-й день после завершения лечения составила 83,3 и 75,4%, частота микробиологического излечения — 86,2 и 77,6% соответственно. Побочные нежелательные реакции возникали в 10,3% случаев (при лечении левофлоксацином — в 12,0% случаев). Наиболее часто отмечались: головная боль, запор, гипертензия, тошнота, диарея. Клинические исследования при осложненных интраабдоминальных инфекциях были проведены при применении комбинации цефтолозана/тазобактама с метронидазолом в сравнении с меропенемом. Частота клинического излечения на 26–30-й день после начала лече-

ния составила 94,1% для комбинации цефтолозан/тазобактам с метронидазолом и 94,0% — для меропенема. Частота микробиологического излечения также была сопоставимой в обеих группах. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были тошнота, диарея и повышение температуры [13]. Недавно также завершилось исследование цефтолозана/тазобактама в сравнении с пиперациллином/тазобактамом при вентилятор-ассоциированной пневмонии; продолжается исследование по сравнению цефтолозана/тазобактама с меропенемом при нозокомиальной пневмонии.

**СВ-027** — новый цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия, демонстрирующий активность *in vitro* в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, включая MRSA и *P. aeruginosa*. Активность соединения *in vivo* на моделях септицемии белых мышей в отношении MRSA сопоставима с ванкомицином и цефтаролином. Кроме того, соединение активно в отношении устойчивых к цефтазидиму *P. aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [14]. Соединение в настоящее время изучается в ходе доклинических исследований.

На доклинической стадии разработки находится также целый ряд цефалоспоринов. Одной из наиболее перспективных с точки зрения *in vitro* активности молекул является S200 (разработка Sopharmia, в настоящее время принадлежит Gladius Pharmaceuticals Inc.). Данный препарат демонстрирует активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих ESBL и металло- $\beta$ -лактамазы [15].

**Карбапенемы. ME-1036** — карбапенем для парентерального введения, демонстрирующий *in vitro* активность в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, превосходящую другие антибиотики данной группы. Соединение, находящееся на ранних стадиях исследований, проявляет активность в отношении штаммов, продуцирующих ESBL и MRSA. ME-1036 действует также на штаммы *S. pneumoniae*, обладающие множественной устойчивостью [16].

**Томопенем (CS-023)** — карбапенем широкого спектра действия. Его активность в отношении MRSA и *P. aeruginosa* сопоставима с имипенемом и меропенемом [17, 18].

**Разупенем (PZ-601, Protez Pharmaceuticals, Inc., в настоящее время — Novartis)** еще в 2009 г. успешно прошел клинические исследования II фазы при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей. Несмотря на высокую активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая MRSA и ванкомицинорезистентные штаммы

*Enterococcus faecium*, программа развития была приостановлена на неопределенное время, вероятно ввиду отсутствия активности в отношении штаммов грам(–) бактерий, продуцирующих карбапенемазы [19].

**Биапенем (RPX2003)** — антибиотик группы карбапенемов, применяемый совместно с бордосодержащим ингибитором  $\beta$ -лактамаз RPX7009 (Carbavance, в настоящее время — The Medicines Company). Комбинация предназначена для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в том числе *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa* [20]. RPX7009 вызывает дозозависимое увеличение противомикробной активности биапенема в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы класса А. В отношении штаммов, продуцирующих металло- $\beta$ -лактамазы, увеличение активности не наблюдается. Хотя следует отметить, что МПК биапенема для таких штаммов ниже по сравнению с имипенемом и эртапенемом [21]. В настоящее время завершены клинические исследования I фазы, продолжить исследования планируется в 2014 г. [22].

**Монобактамы. VAL30072** (Basilea Pharmaceutica) обладает многообещающей *in vitro* активностью в отношении полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae*. VAL30072 устойчив ко многим типам  $\beta$ -лактамаз. В рамках клинических исследований I фазы не было выявлено никаких потенциальных проблем с безопасностью препарата. В настоящее время продолжаются исследования фармакокинетики VAL30072 [23].

**Другие  $\beta$ -лактамы антибиотки.** Одним из механизмов устойчивости грамотрицательных бактерий к антибиотикам является пониженная проницаемость мембраны бактериальной клетки для антибиотика. В качестве пути решения данной проблемы был осуществлен синтез соединения, содержащего фрагмент сидерофора (низкомолекулярные соединения, синтезируемые бактериями и секретируемые во внешнюю среду для повышения доступности и усвоения железа). Такие соединения не распознаются микроорганизмами как чужеродные и проходят через мембрану. Примером  $\beta$ -лактаманного антибиотика, содержащего подобный фрагмент, является **МС-1**. Соединение обладает высокой активностью против *P. aeruginosa* [24] и других грамотрицательных микроорганизмов. Активность против *P. aeruginosa* была подтверждена также в экспериментах *in vivo* на моделях инфекции у мышей [25]. В настоящее время продолжа-

ется изучение соединения в ходе доклинических исследований.

**Ингибиторы  $\beta$ -лактамаз.** Среди соединений, предназначенных для расширения спектра действия  $\beta$ -лактаманых антибиотиков, следует выделить авибактам (NXL-104, Novoxel, в настоящее время — AstraZeneca) и МК-7655 (Merck&Co.)

**Авибактам** в сочетании с цефтазидимом в марте 2015 г. одобрен в США для терапии интраабдоминальных инфекций, по другим потенциальным показаниям завершаются исследования III фазы. Продолжаются клинические исследования комбинаций авибактама с цефтаролином и азтреонамом. В доклинических исследованиях выявлено, что спектр активности соединения шире, чем у известных ингибиторов  $\beta$ -лактамаз, и включает  $\beta$ -лактамазы как класса А (в том числе карбапенемазы), так и класса С и, частично, класса D [26].

**МК-7655** (Merck&Co.) в комбинации с имипенемом успешно прошел клинические исследования II фазы при инфекциях мочевых путей и интраабдоминальных инфекциях. В настоящее время ведутся исследования III фазы МК-7655 в комбинации с имипенемом при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грам(–) бактериями и при нозокомиальной пневмонии [27].

**Макролиды и кетолиды. Фидаксомицин** — макроциклический антибиотик, формально относящийся к классу макролидов, механизм действия которого заключается в ингибировании бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Препарат узкого спектра действия предназначен для лечения кишечной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. По результатам III фазы клинических исследований эффективность препарата при пероральном применении сопоставима с эффективностью ванкомицина. Кроме того, по сравнению с ванкомицином, вероятность рецидива инфекции снижается на 47% [28]. В 2011 г. фидаксомицин одобрен в США под торговым наименованием Difucid и в Европе под торговым наименованием Dificlir.

Исследование группы макролидов происходит в направлении создания новых производных: кетолидов, фторкетолидов, бициклолидов [29].

**Цетпромицин (АВТ-773)** — перспективный кетолидный антибиотик для лечения внебольничных респираторных инфекций. *In vitro* соединение демонстрировало антимикробную активность, превосходящую телитромицин, в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [30]. В клинических исследованиях была выявлена эффективность соединения при лечении респираторных инфекций. Информация о гепатотоксичности, напротив, получена не была. Тем не менее,

в 2009 году FDA отказала компании Advanced Life Sciences в одобрении данного препарата (торговое наименование — Restanza), обосновав это необходимостью получения дополнительных подтверждений эффективности цетромицина. В настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования соединения.

Первым представителем фторкетолитов, находящимся на стадии активной разработки, является **солитромицин** (СЕМ-101, ОР-1068). Соединение обладает широким спектром активности, в том числе в отношении устойчивых к макролидам микроорганизмов: MRSA, VRE, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Plasmodium vivax* и *Plasmodium falciparum*. В отличие от телитромицина (группа кетолитов) солитромицин не блокирует Н-холинорецепторы. В исследованиях I фазы препарат продемонстрировал хорошую переносимость и способность создавать высокие концентрации в тканях. Выраженных нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, характерных для других макролидов, выявлено не было. Исследования II фазы у пациентов с внебольничной пневмонией (пероральное применение) показали эффективность, сопоставимую с левофлоксацином. Успешно закончено клиническое исследование III фазы по терапии внебольничной пневмонии в сравнении с моксифлоксацином, проводятся исследования безопасности и фармакокинетики у детей и подростков [31, 32].

Компания Enanta Pharmaceuticals занимается разработкой макролидных антибиотиков подгруппы бициклолидов. В настоящее время ведущим соединением является **EDP-788**. Вещество представляет собой пролекарство, хорошо растворяется в воде, быстро превращаясь в активное соединение EDP-322. Препарат предполагается использовать как для перорального, так и для внутривенного введения. **EDP-322** демонстрирует широкий спектр антимикробной активности, включая MRSA. В настоящее время ведутся клинические исследования I фазы [33].

**Аминогликозиды.** Аминогликозид нового поколения **плазомицин** (ACHN-490, Achaogen) рассматривается как препарат, способный возродить класс аминогликозидов. Препарат обладает широким спектром активности, включающим как грамотрицательные (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*), так и грамположительные микроорганизмы (включая MRSA). Он активен в отношении бактерий, устойчивых к другим аминогликозидам, поскольку не подвергается воздействию инактивирующих аминогликозиды ферментов: ацетилтрансфераз, фосфотрансфераз и нуклеотидилтранс-

фераз. При оценке эффективности в отношении *P. aeruginosa* выявлено синергетическое действие ACHN-490 с бета-лактамами. Клиническое исследование применения препарата на здоровых добровольцах не выявило нефротоксичности и ототоксичности, характерных для препаратов данной группы [25]. В настоящее время закончено клиническое исследование II фазы при лечении осложненных инфекций мочевыводящих путей, ведется клиническое исследование III фазы при лечении бактериемии и внутрибольничной пневмонии, вызванных устойчивыми к карбапенемам энтеробактериями (по сравнению с колистином).

**Тетрациклины.** Развитие группы тетрациклинов, подобно группе макролидов, происходит в направлении разработки новых типов производных, формирующих новые подгруппы: глицилциклины, фторциклины, аминотетрациклины, пентациклины и пр. Разработкой соединений тетрациклинового ряда активно занимается компания Tetrphase Pharmaceuticals. В качестве примеров подобных соединений, находящихся на стадии доклинических исследований, следует упомянуть **TP-038** и **TP-834** (новые синтетические пентациклины, проявляющие активность *in vitro* в отношении MRSA) и азатетрациклиновые производные **TP-787** и **TP-120** (соединения демонстрируют активность *in vitro* и *in vivo* против широкого спектра микроорганизмов (грамположительных и грамотрицательных), в том числе против штаммов, устойчивых к тетрациклину, резистентность которых обусловлена работой эффлюкс-насосов и уменьшением сродства рибосом к антибиотику) [29, 34].

**Фторциклины TP-271 и TP-434** (Tetrphase Pharmaceuticals) — антибиотики широкого спектра действия. **TP-271** демонстрирует активность в отношении внебольничных респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, включая MRSA, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*), а также *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* и *Burkholderia mallei*. Соединение проходит клинические исследования I фазы. **TP-434 (эравациклин)** демонстрирует равную активность при блокировании синтеза белков в присутствии и в отсутствие защиты рибосом, обусловленной наличием белка tetM. *In vitro* соединение активно в отношении грамотрицательных бактерий. Активность против *A. baumannii* превышает активность тигециклина в 2 раза. **TP-434** и **TP-271** проявили более высокую активность, чем тетрациклин, в отношении *Legionella pneumophila*. Безопасность и переносимость препарата **TP-434**, а также фармакокинетические параметры были установлены в ходе клинических исследований I фазы [25]. В настоящее

время безопасность и эффективность эравациклина при лечении осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций мочевыводящих путей, вызванных множественно-устойчивыми грамотрицательными бактериями, изучаются в ходе клинических исследований III фазы [35].

**Омадациклин** (BAY 73-7388/ РТК 0796) — антибиотик нового класса аминотетрациклинов, ингибитор синтеза белка. В настоящее время завершена II фаза клинических исследований препарата, в рамках которой омадациклин продемонстрировал высокую клиническую эффективность и отсутствие серьезных нежелательных реакций при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей [36].

**Тиопептиды.** LDI-028, LDK-733 и LFF571 (Novartis) — полусинтетические производные тиопептидного антибиотика GE-2270 (**тиоциклин**), обладающие активностью *in vitro* в отношении грамположительных микроорганизмов. Исследования механизма действия выявили, что соединения ингибируют фактор элонгации бактерий Tu. В настоящее время соединения LDI-028 и LDK-733 находятся на стадии доклинического изучения. При исследовании на моделях инфекций у мышей было выявлено, что оба соединения проявляют большую активность по сравнению с даптомицином в отношении *E. faecalis* и меньшую — в отношении *S. aureus* [37]. LFF571 обладает высокой активностью в отношении *Clostridium difficile* и других грамположительных анаэробов [38]. В настоящее время проходит II фаза клинических исследований препарата при лечении инфекций, вызванных *C. difficile*, в сравнении с ванкомицином [39].

**Липопептиды.** Одним из соединений данной группы является **суротомицин** (CB-183315, Cubist Pharmaceuticals, в настоящее время — Merck & Co., Inc.). Препарат обладает бактерицидным действием в отношении *C. difficile*, практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте и не подавляет нормальную микрофлору кишечника. Кроме того, *in vitro* суротомицин демонстрировал активность в отношении *S. aureus*, включая MRSA, и других грамположительных бактерий [40]. В настоящее время закончены два клинических исследования III фазы при лечении диареи, вызванной *C. difficile*, в сравнении с ванкомицином [41, 42].

**Фриулимицин В** — циклический липопептидный антибиотик, продуцируемый актиномицетом *Actinoplanes friuliensis*. Соединение активно в отношении грамположительных бактерий, в том числе обладающих множественной устойчивостью.

Механизм действия фриулимицина связан с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий путем формирования Ca<sup>2+</sup>-зависимого комплекса с белком-переносчиком C(55)-P [43]. В настоящее время завершена I фаза клинических исследований препарата.

**CB-182462** — циклический липопептид, представляющий интерес как возможное средство для лечения внебольничной пневмонии, вызванной грамположительными микроорганизмами. Соединение является производным липопептида A-54145, продуцируемого *Streptomyces fradiae*. Анализ фармакокинетических параметров соединения, полученных в ходе доклинических исследований на грызунах, позволяет предположить возможность применения препарата у человека 1 раз в сутки [29].

**Липогликопептиды.** Первым препаратом данной группы является **телаванцин** (Вибатив, Tegavance), используемый для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, в том числе устойчивыми к другим антибиотикам. Препарат был одобрен FDA для применения при инфекциях кожи и мягких тканей в 2009 г. и в 2013 г. — для лечения нозокомиальной пневмонии, вызванной золотистым стафилококком [44]. В РФ зарегистрирован в 2015 г. по обоим вышеуказанным показаниям. Телаванцин проявляет бактерицидную активность, обусловленную двумя механизмами действия: нарушением синтеза клеточной стенки (аналогично ванкомицину) и нарушением барьерной функции мембраны бактериальной клетки [45].

**Оритаванцин** (The Medicine Company) — полусинтетический липогликопептидный антибиотик, структурный аналог ванкомицина. Как и телаванцин, оритавацин обладает двойным механизмом действия на грам(+) микроорганизмы. Кроме того, для оритавацина характерна устойчивая димеризация его молекул, благодаря чему он обладает некоторой активностью и в отношении ванкомицинорезистентных энтерококков [46]. Фармакодинамические и фармакокинетические параметры соединения позволяют применять его в одной дозе на весь курс терапии. Оритаванцин не метаболизируется при внутривенном введении, он выводится в неизменном виде через почки и кишечник. В клинических исследованиях III фазы выявлена эффективность оритавацина при лечении инфекции кожи и мягких тканей, сопоставимая с таковой у ванкомицина [47, 48].

**Далбаванцин** (Durata Therapeutics) — полусинтетический липогликопептид, очень похожий по своим параметрам на оритавацин, за исключением

действия на ванкомицинорезистентные энтерококки и несколько менее продолжительного периода полувыведения. Препарат одобрен FDA как средство для лечения инфекций кожи и мягких тканей [49].

**Гликопептиды.** Фармацевтические компании активно работают над различными модификациями ванкомицина. Среди карбаматных производных ванкомицина следует выделить два ведущих соединения: **LT-00786** (BioMarin Pharmaceutical) и **LT-00029** (LEAD Therapeutics). Оба вещества проявляют активность в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе устойчивых к ванкомицину *S. aureus* и *Enterococcus* spp. В настоящее время ведется доклиническое изучение данных соединений [25, 29].

Гликозилированный гликопептид **COT-303** (Shionogi) также демонстрирует высокую активность против грамположительных микроорганизмов, в особенности MRSA. Соединение отличается значительной продолжительностью постантибиотического эффекта (более 22,44 ч) в сравнении с ванкомицином (0,49 ч) и телаванцином (5,21 ч). При изучении действия препарата на животных моделях инфекций препарат продемонстрировал бактерицидную активность, превосходящую ванкомицин, линезолид и даптомицин. Вещество является кандидатом для разработки препарата для лечения инфекций, вызванных MRSA [27]. Активность соединения изучается на стадии доклинических исследований.

Одной из последних разработок в области терапии инфекционных заболеваний является создание антибиотиков, сочетающих свойства гликопептидов и цефалоспоринов. Представителями данной группы являются TD-1607 и TD-1792 (Theavance). Соединение **TD-1607** в настоящее время находится на I фазе клинических исследований для определения переносимости, безопасности и фармакокинетических параметров при внутривенном введении [50, 51]. Соединение **TD-1792 (Цефилаванцин)** обладает широким спектром бактерицидной активности в отношении грамположительных микроорганизмов, включая штаммы, обладающие множественной устойчивостью (MRSA, VRSA и др.) [52–54]. В настоящее время соединение находится на III фазе клинических исследований.

**Лантибиотики.** Противомикробные полипептиды бактериального происхождения, содержащие редкие тиоэфирные аминокислоты лантионин и метиллантионин, известны порядка 30 лет. **NVB-302** (Novacta) — новый полусинтетический лантибиотик для лечения инфекций, вызванных *Clostridium difficile*. В доклинических исследованиях соединение демонстрирует селективную

активность в отношении *C. difficile*, не влияя на нормальную микрофлору кишечника. На животных моделях инфекций препарат продемонстрировал активность, сопоставимую с ванкомицином. Препарат устойчив в желудочно-кишечном тракте при пероральном применении [29]. В настоящее время проводятся клинические исследования NVB-302 на здоровых добровольцах (I фаза) [55].

**NAI-107** (Vicuron Pharmaceuticals) — соединение, демонстрирующее широкий спектр антимикробной активности в отношении обладающих множественной устойчивостью грамположительных микроорганизмов, таких как MRSA и VRE, *Listeria monocytogenes*, грамположительных анаэробов, таких как *Clostridium* spp. и *Propionibacterium* spp. Препарат также проявляет синергизм с ингибиторами синтеза клеточной стенки [29]. Изучение препарата осуществляется в рамках доклинических исследований.

**Полимиксины.** Производное полимиксина **CB-182804** (Cubist Pharmaceuticals, BioSource Pharm) находится на ранних стадиях исследований как потенциальное средство для терапии инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. *In vitro* соединение демонстрирует активность, сходную с полимиксином В, в отношении *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, обладающих множественной устойчивостью. Механизм действия соединения также сходен с действием полимиксина В (нарушение целостности цитоплазматической мембраны). В исследованиях на животных была выявлена эффективность препарата в отношении грамотрицательных инфекций, а также более низкая по сравнению с полимиксином В нефротоксичность соединения [25].

**Плевромутилины.** Разработки в области исследования производных плевромутилина осуществляет компания Nabriva. Ведущим соединением компании является **лефамулин** (ранее BC-3781) — первый плевромутилин для системного применения. Закончено клиническое исследование II фазы при инфекциях кожи и мягких тканей. В настоящее время планируется проведение исследования III фазы при внебольничной пневмонии [56].

#### Синтетические противомикробные средства

**Хинолоны.** Хинолоны представляют собой синтетические антимикробные средства, механизм действия которых заключается в ингибировании ДНК-гиразы микроорганизмов. В настоящее время группа развивается в направлении создания как фторированных (фторхинолоны), так и нефторированных производных хинолона. Среди послед-

них интерес в качестве перспективного средства для системного применения представляет **немоноксацин**. Немоноксацин (TG-875649; TaiGen Biotechnology Company) — антимикробное средство с широким спектром активности, включающим грамположительные (в том числе MRSA, VRE), грамотрицательные и атипичные микроорганизмы. Клинические исследования при внебольничной пневмонии продемонстрировали эффективность препарата при пероральном применении, сопоставимую с левофлоксацином [57]. В настоящее время препарат представлен к одобрению Управлениями по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами Тайваня и Китая [58].

Новые фторхинолоны представлены обширной группой соединений, находящихся на разных этапах разработки. **Делафлоксацин** (RX-3341, WQ-3034, АВТ-492; Melinta Therapeutics) проявляет антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, в том числе MRSA. У соединений была установлена низкая вероятность индуцирования мутаций, приводящих к формированию резистентных штаммов MRSA [59]. При исследовании на здоровых добровольцах была установлена безопасность и хорошая переносимость препарата. По результатам II фазы клинических исследований по эффективности делафлоксацин не уступал ванкомицину при терапии инфекций кожи и мягких тканей. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы при внутривенном применении препарата в терапии инфекций кожи и мягких тканей [60].

**Финафлоксацин** (MerLion Pharmaceuticals) демонстрирует широкий спектр активности, включающий грамположительные, грамотрицательные и атипичные микроорганизмы. Уникальным свойством соединения является усиление антимикробной активности в кислой среде (при pH 5,0–6,5), характерной для мест локализации инфекции (моча, абсцессы, раны, слизистая оболочка желудка). Финафлоксацин успешно прошел I фазу клинических исследований как при пероральном, так и при внутривенном применении. Клинические исследования II фазы выявили эффективность препарата при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей и эрадикации *Helicobacter pylori* [61].

**JNJ-Q2** (JNJ-32729463; Furiex Pharmaceuticals) сочетает традиционный для фторхинолонов механизм действия (ингибирование ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) со снижением работы эффлюкс-насосов бактериальных клеток. JNJ-Q2 активен в отношении штаммов стафилококка, устойчивых к метициллину и фторхинолонам. Активность сое-

динения превышает активность моксифлоксацина, левофлоксацина и цiproфлоксацина как минимум в 16 раз. Эффективность препарата была показана в ходе доклинических исследований на моделях инфекций кожи у мышей (с MRSA) и легких (с *S. pneumoniae*) [61]. В клинических исследованиях II фазы при пероральном применении в сравнении с линезолидом JNJ-Q2 показал сопоставимую эффективность, хорошую переносимость и более благоприятный профиль безопасности. В настоящее время проходит III фаза клинических исследований препарата при инфекциях кожи и мягких тканей и исследование III фазы при внебольничной пневмонии [62].

**DS-8587** (Daiichi Sankyo) — фторхинолон широкого спектра действия, включающего грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также анаэробные бактерии. Соединение демонстрирует пониженную способность к формированию резистентных штаммов и низкую степень инактивации с помощью эффлюкс-насосов. Активность соединения при исследовании на мышинных моделях инфекций, вызванных *A. baumannii*, превышает активность цiproфлоксацина и левофлоксацина в 16 и 8 раз соответственно [63]. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры соединения, установленные в ходе доклинических исследований, позволяют считать DS-8587 перспективным средством для лечения как внебольничных, так и внутрибольничных инфекций. В настоящее время препарат проходит I фазу клинических исследований [64].

**KPI-10** (WQ-3813; Kalidex Pharmaceuticals) проявляет антибактериальную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, как грамположительных, так и грамотрицательных (в том числе устойчивых штаммов). В отношении *E. coli* и *K. pneumoniae*, MSSA, MRSA и *E. faecalis* активность соединения превышает активность существующих на рынке хинолонов [65]. В настоящее время завершены клинические исследования I фазы, продемонстрировавшие безопасность и хорошую переносимость соединения при пероральном применении. Фармакокинетические параметры KPI-10 позволяют предположить возможность применения препарата 1 раз в сутки [61].

**Хинфлоксацин** (Karger) — соединение, сходное по структуре с моксифлоксацином. Спектр активности хинфлоксацина также сопоставим с моксифлоксацином. Активность соединения превышает активность цiproфлоксацина и левофлоксацина в отношении грамположительных микроорганизмов и сопоставима с ней (или ниже) в отношении *Enterobacteriaceae*. На мышинных моделях систем-

ных инфекций хинфлоксацин продемонстрировал активность в отношении MSSA, MRSA, *S. pneumoniae*, устойчивого к пенициллину, VRE, *K. pneumoniae*, *E. coli* [66]. Соединение находится на ранних стадиях исследований.

**259C/MBX-500** — гибридное соединение, совмещающее структурные элементы анилиноурацилов и фторхинолонов. Спектр активности соединения включает грамположительные бактерии, в том числе обладающие множественной устойчивостью (MRSA, VRE). Кроме того, представляет интерес выявленная в ходе доклинических исследований активность в отношении *C. difficile*, превосходящая активность ванкомицина [67]. В настоящее время проводится изучение параметров безопасности наноземлюли препарата (под условным обозначением F-20), обеспечивающей возможность внутривенного введения и стабильность при хранении [29].

**Оксазолидиноны. Тедизолид** — оксазолидинон для внутривенного и перорального применения, демонстрирующий в исследованиях *in vitro* активность в отношении широкого спектра грам(+) бактерий, включая штаммы, устойчивые к другим антибиотикам, в том числе к линезолиду. Тедизолид в 4–8 раз более активен, чем линезолид, в отношении стафилококков, энтерококков и стрептококков [68]. В настоящее время завершена III фаза клинических исследований применения тедизолида при инфекциях кожи и мягких тканей (перорально в течение 6 дней) в сравнении с линезолидом (перорально в течение 10 дней) [69]. Кроме того, препарат изучается в клинических исследованиях III фазы при внутрибольничной пневмонии [70].

Перспективными оксазолидинонами для лечения туберкулеза являются **сутезолид** (PNU 100480, Sequella) и **посизолид** (AZD5847, AZD2563; AstraZeneca). Активность сутезолида превышает активность линезолида как *in vitro*, так и на мышечных моделях туберкулеза. Он эффективен также в отношении устойчивых штаммов микобактерий [71]. Препарат продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость по результатам клинических исследований I фазы. Исследования II фазы свидетельствуют об эффективности препарата для лечения туберкулеза. Посизолид обладает активностью в отношении многих грамположительных микроорганизмов, в том числе устойчивых к другим антибиотикам, и в настоящее время изучается в рамках доклинических исследований [61].

**Радезолид** (RX-1741, Melinta Therapeutics) — оксазолидинон, потенциально пригодный как для перорального, так и для внутривенного применения.

Соединение обладает активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (в том числе MRSA), превышающую активность линезолида. В настоящее время завершена II фаза клинических исследований радезолида при неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а также при внебольничной пневмонии (пероральное применение) [72].

**MRX-1** (MicuRx Pharmaceuticals) — оксазолидинон для перорального применения, активный в отношении множественнорезистентных грамположительных бактерий (в том числе MRSA и VRE). В доклинических исследованиях было выявлено, что препарат практически не вызывает угнетения костного мозга, характерного для препаратов данной группы. Соединение проходит II фазу клинических исследований при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей [61].

**LCB01-0371** (LegoChem Biosciences) — оксазолидинон, содержащий в своей структуре циклический амидразон. Активность соединения *in vitro* в отношении грамположительных бактерий сопоставима с активностью линезолида и ванкомицина. *In vivo* на моделях инфекций у мышей активность соединения превышала активность линезолида [73]. LCB01-0371 проходит программу клинических исследований I фазы для определения безопасности и переносимости препарата [74].

**Кадазолид** (Actelion) — перспективное средство для лечения колита, вызванного *C. difficile*. Препарат хорошо переносится и почти не всасывается в системный кровоток, что позволяет создавать высокие концентрации в просвете кишечника [75]. В настоящее время препарат проходит клинические исследования III фазы в сравнении с ванкомицином [76].

#### Принципиально новые классы антимикробных средств

Над созданием принципиально новых средств с новыми мишенями действия работает лишь небольшое число компаний. По данным Европейского медицинского агентства, на 14.03.2008 г. из 66 новых активных веществ с антибактериальной активностью, лишь 27 продемонстрировали предположительно новый механизм действия или взаимодействовали с новой мишенью. Из них лишь 15 веществ могли бы быть использованы для системного применения [6].

Одним из перспективных для дальнейших исследований представляется соединение **CAM-1** компании Galapagos. Новый антибиотик является ингибитором ДНК-полимеразы IIIα, фермента, необходимого для роста всех видов бактерий.

На этапе доклинических исследований была изучена активность CAM-1 в отношении более 250 штаммов *S. aureus*. CAM-1 был эффективен в 100% случаев, в том числе и при воздействии на MRSA-штаммы. *In vivo* препарат также демонстрирует активность в отношении *S. aureus*, сопоставимую с линезолидом.

Новый класс антибиотиков, названный LpxC ингибиторами, блокирует липополисахариды грамотрицательных бактерий. Продукция липополисахаридов является одной из главных характеристик, отличающих вирулентные штаммы от менее вирулентных. Блокирование синтеза липополисахаридов не вызывает гибели микроорганизма, однако снижает вероятность развития тяжелых инфекций и сепсиса. В экспериментах на мышах, зараженных *A. baumannii*, применение препарата предохраняло мышей от летального исхода инфекции [77]. В настоящее время продолжается доклиническое изучение соединений данного класса.

**MAC-13243** — соединение, принадлежащее к новому классу антибактериальных средств. Вещество ингибирует шаперон LolA, находящийся на поверхности клеточной мембраны микроорганизмов и обеспечивающий таргетинг липопептинов. Данный аспект физиологии бактерий ранее не был использован другими исследователями. Предположительный спектр активности соединения включает исключительно грамотрицательные бактерии (белок LolA в клетках грамположительных микроорганизмов отсутствует), включая штаммы *P. aeruginosa*, обладающие множественной резистентностью [78, 79]. Соединение находится на ранних стадиях исследований.

**NXL105** (Novexel) — новый класс не-β-лактамов ингибиторов пенициллинсвязывающего белка, показавший в ходе доклинических исследований наличие активности против штаммов *P. aeruginosa*, обладающих множественной устойчивостью, являющихся одной из главных причин госпитальных инфекций (пневмоний, инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей) с летальным исходом.

Одной из потенциальных мишеней для антибактериальных препаратов является процесс деления бактериальной клетки. Особенности белков, вовлеченных в процесс клеточного деления, свидетельствуют о том, что их можно эффективно использовать в качестве объектов действия бактерицидных препаратов. Эти белки эволюционно консервативны, присутствуют у всех бактерий и не обладают гомологией с белками человека. Одним из ингибиторов полимеризации и ГТФ-азной активности белка FtsZ (прокариотический предшественник эука-

риотического тубулина) оказался виридитоксин (viriditoxin), который вырабатывается плесневыми грибами вида *Aspergillus viridimitans*. **Виридитоксин** оказывает антибактериальное действие против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных, чувствительных и нечувствительных к антибиотикам штаммов бактерий. Виридитоксин не токсичен для эукариотических клеток, что делает его особенно ценным в качестве антибактериального препарата [80]. Активность виридитоксина изучается в рамках доклинических исследований.

**PM-181104** — антибиотик, выделенный из морских актинобактерий, был обнаружен в процессе скрининга библиотек природных соединений учеными Piramal Healthcare. Соединение представляет собой циклический пептид и проявляет *in vitro* активность в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, в том числе MRSA и VRE, а также на животных моделях инфекций. Результаты доклинических исследований позволяют предположить наличие у соединения потенциала для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами [81].

Среди антибиотиков, обладающих повышенной активностью в отношении *C. difficile*, можно выделить рамопланин и кибделомицин. **Рамопланин** (Nanotherapeutics) — гликолипидепептидный антибиотик, синтезируемый грибами рода *Actinomyces* spp. Механизм его действия основан на связывании с предшественником пептидогликана бактериальной клеточной стенки липидом II. На данный момент FDA (US Food and Drug Administration) одобрило протокол клинических исследований III фазы препарата в сравнении с ванкомицином при лечении кишечных инфекций, вызванных *C. difficile*. Рамопланин оказывает бактерицидное действие как на *C. difficile*, так и на другие грамположительные бактерии. Препарат предназначен исключительно для перорального применения, поскольку в крови метаболизируется до неактивных соединений. При энтеральном введении рамопланин не всасывается в системный кровоток, что также делает препарат удобным для лечения кишечных инфекций [82, 83].

**Кибделомицин** — антибиотик нового класса, продуцируемый представителями рода *Kibdelosporangium*. Механизм действия соединения заключается в ингибировании бактериальной топоизомеразы II типа. Кибделомицин проявляет широкий спектр антимикробной активности, включающий грамположительные микроорганизмы [84], в том числе *C. difficile* [85]. В настоящее время препарат изучается в рамках доклинических исследований.



**GSK1322322** — новый диамидопиримидиновый препарат, обладающий высокой активностью против грамположительных бактерий. Механизм действия соединения заключается в нарушении синтеза белка путем воздействия на фермент пептид-деформилазу, который отщепляет формильные группы от вновь синтезированной полипептидной цепи. Клиническое исследование I фазы показало хорошую переносимость препарата. Закончено клиническое исследование II фазы при инфекциях кожи и мягких тканей. В настоящее время дальнейшие клинические исследования не инициированы [25].

Новым классом антимикробных средств являются ингибиторы FabI — фермента, катализирующего финальный этап синтеза жирных кислот бактерий. К последним разработкам в этой области относятся соединения AFN-1252, MUT-056399 и CG 400549. Предполагаемый спектр применения **AFN-1252** (Affinium) — стафилококковые инфекции. В ходе исследований антимикробной активности было выявлено, что некоторые микроорганизмы (в частности, *M. catarrhalis*, *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*), в клетках которых функционирует белок FabI, нечувствительны к соединению AFN-1252. Предположительно, такие данные обусловлены способностью грамотрицательных микроорганизмов использовать механизм эффлюкса (активное выведение антибиотика из клетки) [86]. В ходе II фазы клинических исследований выявлена 93% эффективность при пероральном применении при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей.

**MUT-056399** представляет собой высокоактивный ингибитор FabI, действующий на *S. aureus* и *E. coli*. В ходе доклинических исследований подкожное введение MUT-056399 снижало летальность мышей от системных стафилококковых инфекций, в том числе вызванных резистентными штаммами [87]. Исследования на мышках, крысах и собаках не выявили серьезного побочного действия соединения на нервную, дыхательную и сердечно-сосудистую систему.

**CG-400549** является перспективным средством для лечения инфекций, вызванных MRSA. При пероральном применении в течение 10–14 дней препарат демонстрировал эффективность при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей. Кроме того, была выявлена хорошая переносимость и безопасность препарата [88]. В настоящее время препарат завершил II фазу клинических исследований.

**Лотилбицин** (WAP-8294A2) — новое природное химическое соединение, продуцируемое бактерией *Lysobactoren zymogenes*. Препарат потенциально интересен для лечения инфекций кожи

и мягких тканей, пневмонии, бактериального эндокардита, остеомиелита и других инфекций, вызванных MRSA. WAP-8294A2 — циклический депептидный антибиотик, обладающий относительно узким антибактериальным спектром и высокой противомикробной активностью против MRSA. Преимуществом препарата является быстрота действия — бактерицидный эффект проявляется в течение двух часов. Действие соединения обусловлено избирательным взаимодействием с фосфолипидами клеточной мембраны бактерий, что приводит к повреждению мембраны и гибели клетки. WAP-8294A2 показал высокую эффективность в малых дозах на животных моделях инфекций, вызванных MRSA, что позволяет предположить лучшую переносимость препарата по сравнению с другими антибиотиками для лечения MRSA-инфекцией. Стоит отметить, что механизм, с помощью которого *Lysobacter* синтезирует WAP-8294A2, остается пока не до конца изученным [89]. В настоящее время продолжается доклиническое изучение соединения.

Необходимо подчеркнуть, что разработка новых антимикробных препаратов является не единственным способом борьбы с инфекционными заболеваниями. Анализ математической модели, в которой скорость разработки новых антибиотиков была сопоставлена со скоростью их устаревания за счет формирования микробной устойчивости, показал, что в долгосрочной перспективе работа над замедлением эволюции у бактерий для борьбы с инфекциями эффективнее, чем создание новых антибиотиков [90]. Возможно, разработка таких методов станет основным направлением развития антимикробной терапии в будущем.

Таким образом, на стадии доклинических и клинических исследований в настоящее время находятся десятки антибиотиков. Среди них как представители уже давно известных классов антибактериальных средств, так и соединения, принципиально отличающиеся от имеющихся химическим строением и механизмом действия. Такие отличия позволяют, с одной стороны, расширить спектр действия препаратов, а с другой — снизить их токсичность для организма человека. Возможно, данные антибиотики смогут преодолевать резистентность патогенных микроорганизмов и способствовать более быстрому и эффективному лечению инфекционных заболеваний. Данные об эффективности и безопасности новых препаратов, а также о возможности их внедрения в клиническую практику, вероятно, станут доступными в самое ближайшее время.

## Литература

- Livermore D.M.; British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. J Antimicrob Chemother 2011; 66(9):1941-4.
- Septimus E.J., Kuper K.M. Clinical challenges in addressing resistance to antimicrobial drugs in the twenty-first century. Clin Pharmacol Ther 2009; 86(3):336-9.
- Козлов П.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клин микробиол антимикроб химиотер 2011; 13(4):322-34.
- A letter to President Obama and Swedish Prime Minister Reinfeldt [letter]. Available from: <http://www.idsociety.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=15752>. Published 2009 Nov 20.
- Колбин А.С., Балькина Ю.Е., Сидоренко С.В. Исследования и разработки (R&D) новых антибактериальных средств. Есть ли ограничения в этом направлении? Ремедиум 2010; (12):44-8.
- Norrby R., Powell M., Aronsson B., et al. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009 Sep. Report No.: EMEA/576176/2009. doi: 10.2900/2518.
- Leeb M. Antibiotics: a shot in the arm. Nature 2004; 431:892-3.
- Jacobs M.R. Retapamulin: a semisynthetic pleuromutilin compound for topical treatment of skin infections in adults and children. Future Microbiol 2007; 2(6):591–600.
- Noel G.J., Bush K., Bagchi P., Ianus J., Strauss R.S. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2008; 46(5):647-55.
- Козлов П.С., Голуб А.В. Цефтаролин – Sui Generis. Клин микробиол антимикроб химиотер 2013; 15(2):124-30.
- File T.M. Jr., Low D.E., Eckburg P.B., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51(12):1395-405.
- Perletti G., Magri V., Wagenlehner F.M.E., Naber K.G. CXA-101. Drugs Fut 2010; 35(12):977-86.
- Cubist Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: [http://www.cubist.com/news/133-cubist\\_presents\\_detailed\\_results\\_from\\_positive\\_phase\\_3\\_trials\\_of\\_ceftolozane\\_tazobactam\\_at\\_2014\\_european\\_congress\\_of\\_clinical\\_microbiology\\_and\\_infectious\\_diseases\\_eccmid](http://www.cubist.com/news/133-cubist_presents_detailed_results_from_positive_phase_3_trials_of_ceftolozane_tazobactam_at_2014_european_congress_of_clinical_microbiology_and_infectious_diseases_eccmid).
- Zhang S., Mortin L.I., Li Y., et al. *In vivo* efficacy of CB-027 against methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, and ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* infections in mice. Available from: [http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012\\_F-846.htm](http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012_F-846.htm).
- Sutton L.D., Yu S., Yu A., et al. Mechanism-based cephalosporin inhibitors of metallo- and serine-carbapenemases. available from: [http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/F/2013\\_F-1204.htm](http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/F/2013_F-1204.htm).
- Morrissey I., Biek D., Janes R. ME1036, a novel carbapenem, with enhanced activity against clinical isolates causing bacteraemic community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2009; 64(1):209-10.
- Koga T., Masuda N., Kakuta M., Namba E., Sugihara C., Fukuoka T. Potent *in vitro* activity of tomopenem (CS-023) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(8):2849-54.
- Tomozawa T., Sugihara C., Kakuta M., Sugihara K., Koga T. *In vitro* postantibiotic effects of tomopenem (CS-023) against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. J Med Microbiol 2010; 59(4):438-41.
- Livermore D.M., Mushtaq S., Warner M. Activity of the anti-MRSA carbapenem razupenem (PTZ601) against *Enterobacteriaceae* with defined resistance mechanisms. J Antimicrob Chemother 2009; 64(2):330-5.
- Rempex Pharmaceuticals [Internet]. c2011 [updated 2012 Sep 07; cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.rempexpharma.com/news/9-7-12>.
- Livermore D.M., Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate  $\beta$ -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. J Antimicrob Chemother 2013; 68(8):1825-31.
- The Medicines Company [Internet]. c2014 [updated 2014 Jan 13; cited 2014 May 16]. Available from: <http://ir.themedicinescompany.com/phoenix.zhtml?c=122204&p=irol-newsArticle&ID=1890146&highlight=>.
- Basilea Pharmaceutica [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.basilea.com/Development/BAL30072>.
- McPherson C.J., Aschenbrenner L.M., Lacey B.M., et al. Clinically relevant gram-negative resistance mechanisms have no effect on the efficacy of MC-1, a novel siderophore-conjugated monocarbam. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(12):6334-42.
- Cole P., Vasiliou S. Highlights from the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Drugs Fut 2010; 35(12):1045-67.
- Novexel [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: [http://www.novexel.com/page\\_page=NXL104.html](http://www.novexel.com/page_page=NXL104.html).
- Croasdell G., Font H. 52nd Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Drugs Fut 2012; 37(11):807-11.
- Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 2011 Feb 3; 364(5):422-31.
- Cole P., Vasiliou S., Font H. Anti-infective innovations: highlights from the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Drugs Fut 2009; 34(12):1005-28.
- Rafie S., MacDougall C., James C.L. Cethromycin: a promising new ketolid antibiotic for respiratory infections. Pharmacotherapy 2010; 30(3):290-303.

31. Fernandes P., Pereira D., Jamieson B., Keedy K. Solithromycin. *Drugs Fut* 2011; 36(10):751-8.
32. Cempra [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.cempra.com/products/Solithromycin-cem-101>.
33. Enanta Pharmaceuticals [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.enanta.com/research/antibiotics/>.
34. Grossman T., Ronn M., Dunwoody N., Sutcliffe J. New antibacterial agents under investigation. TP-834, an isoindoline-containing pentacycline antibiotic, is orally bioavailable, metabolically stable and has low potential for drug-drug interactions. Available from: [http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=142531&XNSPRACHE\\_ID=1&XNKONGRESS\\_ID=161&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=142531&XNSPRACHE_ID=1&XNKONGRESS_ID=161&XNMASKEN_ID=900).
35. Tetrphase Pharmaceuticals [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://tphase.com/pipeline/eravacycline>.
36. Noel G.J., Draper M.P., Hait H., Tanaka S.K., Arbeit R.D. A randomized, evaluator-blind, phase 2 study comparing the safety and efficacy of omadacycline to those of linezolid for treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(11):5650-4.
37. Lamarche M.J., Bushell S., Whitehead L., et al. Antibacterial Lead-optimization of the GE2270 Class of Thiopeptides: Identification of Development Candidates LD1028 and LDK733. Available from: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=6ade17ce-9434-4320-a9d1-6397f5942ba2&cKey=d6e7ce75-6c41-430d-ac50-b0efc7f7e98a&mKey={93AEED6A-54D4-4EF6-99BD-A9B3CE9FACD9}>.
38. Citron D.M., Tyrrell K.L., Merriam C.V., Goldstein E.J.C.. Comparative *In vitro* activities of lff571 against *Clostridium difficile* and 630 other intestinal strains of aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(5): 2493-503.
39. Clinical Trials [Internet]. [updated 2013 Jun 5; cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01232595>.
40. Mascio C.T., Mortin L.I., Howland K.T., et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of CB-183315, a novel lipopeptide antibiotic for treatment of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(10):5023-30.
41. Cubist Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.cubist.com/products/cdad>.
42. Clinical Trials [Internet]. [updated 2014 May 12; cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01598311>.
43. Schneider T., Gries K., Josten M., et al. The lipopeptide antibiotic Friulimicin B inhibits cell wall biosynthesis through complex formation with bactoprenol phosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(4):1610-8.
44. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [updated 2013 Jun 24; cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm358209.htm>.
45. Damodaran S.E., Madhan S. Telavancin: A novel lipoglycopeptide antibiotic. *J Pharmacol Pharmacother* 2011; 2(2):135-7.
46. Zhanel G.G., Schweizer F., Karlowsky J.A.. Oritavancin: mechanism of action. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl 3):S214-9.
47. Dunbar L.M., Milata J., McClure T., Wasilewski M.M.; SIMPLIFI Study Team. Comparison of the efficacy and safety of oritavancin front-loaded dosing regimens to daily dosing: an analysis of the SIMPLIFI trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(7):3476-84.
48. Tice A. Oritavancin: a new opportunity for outpatient therapy of serious infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl 3):S239-43.
49. Durata Therapeutics [Internet]. c2014 [updated 2014 May 23; cited 2014 Jun 02]. Available from: <http://www.duratatherapeutics.com/news-media/press-releases/detail/774/fda-approves-durata-therapeutics-dalvancetm-for-the>.
50. Clinical Trials [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01949103>.
51. Clinical Trials [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01791049>.
52. Leuthner K.D., Vidailac C., Cheung C.M., Rybak M.J. *In vitro* activity of the new multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic TD-1792 against vancomycin-nonsusceptible *Staphylococcus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(9):3799-803.
53. Blais J., Lewis S.R., Krause K.M., Benton B.M. Anti-staphylococcal activity of TD-1792, a multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(3):1584-7.
54. Theravance [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.theravance.com/bacterial>.
55. Novacta [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.novactabio.com/careers.php>.
56. Nabriva Therapeutics [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.nabriva.com/programs/pipeline>.
57. Van Rensburg D.J.J., Perng R.-P., Mitha I.H., et al. Efficacy and safety of nemonoxacin versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (10):4098-106.
58. TaiGen Biotechnology Company [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.taigenbiotech.com.tw/Product/2-1>.
59. Remy J.M., Tow-Keogh C.A., McConnell T.S., Dalton DeVito J.M. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2814-20.
60. Melinta Therapeutics [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.melinta.com/delafloxacin.php>.
61. Pucci M.J., Bush K. Investigational Antimicrobial Agents of 2013. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(4):792-821.
62. Furiex Pharmaceuticals [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.furiex.com/pipeline/discoverydevelopment-pipeline/fluoroquinolone>.

63. Higuchi S., Kurosaka Y., Uoyama S., et al. Anti-multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* activity of DS-8587: *In vitro* activity and *in vivo* efficacy in a murine calf muscle infection model. *J Infection and Chemotherapy*. 2014 Nov; 20(5):312-6.
64. Daiichi Sankyo [Internet]. c2014 [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.daiichisankyo.com/rd/pipeline>.
65. Amano H., Aoi H., Sakata K., et al. *in vivo* Activity of KPI-10, a novel fluoroquinolone (FQ), in mouse systemic and local infection models caused by multidrug- and FQ-resistant pathogens. Available from: [http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012\\_F-2055.htm](http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2012/F/2012_F-2055.htm)
66. Li G.Q., Bai X.G., Li C.R., et al. *In vivo* antibacterial activity of chinloxacin, a new fluoroquinolone antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(4):955-61.
67. Butler M.M., Shinabarger D.L., Citron D.M., et al. MBX-500, a hybrid antibiotic with *in vitro* and *in vivo* efficacy against toxigenic *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9):4786-92.
68. Schaadt R., Sweeney D., Shinabarger D., Zurenko G. *In vitro* activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(8):3236-9.
69. Prokocimer P., De Anda C., Fang E., Mehra P., Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013; 309(6):559-69.
70. Cubist Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.cubist.com/products>.
71. Alffenaar J.W.C., van der Laan T., Simons S., et al. Susceptibility of clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates to a potentially less toxic derivate of linezolid, PNU 100480. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(3):1287-9.
72. Melinta Therapeutics [Internet]. [cited 2014 May 16]. Available from: [http://www.melinta.com/our\\_pipeline.php](http://www.melinta.com/our_pipeline.php).
73. Jeong J.-W., Jung S.-J., Lee H.-H., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of LCB01-0371, a new oxazolidinone. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(12) 5359-62.
74. Clinical Trials [Internet]. [updated 2013 Apr 24; cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842516>.
75. Baldoni D., Gutierrez M., Timmer W., Dingemans J. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(3):706-14.
76. Clinical Trials [Internet]. [updated 2014 May 09; cited 2014 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983683>.
77. Lin L., Tana B., Pantapalangkoora P., et al. Inhibition of LpxC protects mice from resistant *Acinetobacter baumannii* by modulating inflammation and enhancing phagocytosis. *mBio* 3(5):e00312-12. doi:10.1128/mBio.00312-12.
78. Pathania R., Zlitni S., Barker C., et al. Chemical genomics in *Escherichia coli* identifies an inhibitor of bacterial lipoprotein targeting. *Nat Chem Biol* 2009; 5(11):849-56.
79. Barker C.A., Allison S.E., Zlitni S., et al. Degradation of MAC13243 and studies of the interaction of resulting thiourea compounds with the lipoprotein targeting chaperone LolA. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(8):2426-31.
80. Lock R.L., Harry E.J. Cell-division inhibitors: new insights for future antibiotics. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008; (7):324-38.
81. Mahajan G., Thomas B., Parab R., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of antibiotic PM181104. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(11):5315-9.
82. M Pharma [Internet]. c2014 [updated 2011 Jan 10; cited 2014 May 16]. Available from: <http://www.lgmpharma.com/blog/ramoplanin-protecting-patients-against-cdad-attacks-in-hospitals/#sthash.po5IIsp.dpuf>.
83. Nanotherapeutics [Internet]. c2013 [cited 2014 May 16]. Available from: [http://www.nanotherapeutics.com/?q=products\\_ramoplanin](http://www.nanotherapeutics.com/?q=products_ramoplanin).
84. Phillips J.W., Goetz M.A., Smith S.K., et al. Discovery of kibdelomycin, a potent new class of bacterial type II topoisomerase inhibitor by chemical-genetic profiling in *Staphylococcus aureus*. *Chem Biol* 2011; 18(8):955-65.
85. Miesel L., Hecht D.W., Osmolski J.R., et al. Kibdelomycin is a potent and selective agent against toxigenic *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(4): 2387-92.
86. Karlowsky J.A., Kaplan N., Hafkin B., Hoban D.J., Zhanel G.G. AFN-1252, a FabI inhibitor, demonstrates a Staphylococcus-specific spectrum of activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(8):3544-8.
87. Escaich S., Prouvensier L., Saccomani M., et al. The MUT056399 inhibitor of FabI is a new antistaphylococcal compound. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10):4692-7.
88. Ro S., Overcash J., Green S., Cho J. Phase 2a Study of CG400549 for the Treatment of ABSSSI Caused by MRSA. Available from: [http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/late/2013\\_L-206b.htm](http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/late/2013_L-206b.htm).
89. Zhang W., Li Y., Qian G., Wang Y., Chen H., Li Y.Z., et al. Identification and characterization of the anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* WAP-8294A2 biosynthetic gene cluster from *Lysobacter enzymogenes* OH11. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(12):5581-9.
90. McClure N.S., Day T. Slowing evolution is more effective than enhancing drug development for managing resistance [Internet]. [updated 2013 Jul 10; cited 2014 May 16]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1304.7715>.

## Взгляд на применение цефтибутена в терапии внебольничных инфекций мочевых путей в России

И.С. Палагин, Е.Н. Никифоровская

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Смоленск, Россия

**Цель.** Изучить этиологическую структуру и *in vitro* чувствительность основных возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей (ИМП) в России.

**Материал и методы.** В рамках проспективного исследования, проведенного в 2013–2014 гг. в России, были проанализированы 182 штамма, полученные из образцов мочи пациентов с внебольничными ИМП.

**Результаты.** Среди полученных в ходе исследования изолятов доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 87,9%, при этом *E. coli* была возбудителем внебольничных ИМП у 68,1% пациентов. В отношении более 90% всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью обладали только фосфомицин (98,1%) и цефтибутен (93,1%). Чувствительными к остальным  $\beta$ -лактамам были 63,7–81,9% штаммов. Фторхинолоны, нитрофурантоин и ко-тримоксазол были активными

в отношении 75–84% уропатогенов. В отношении штаммов *E. coli* наибольшей активностью обладали фосфомицин (99%), нитрофурантоин (98%) и цефтибутен (95%). Чувствительными к фторхинолонам — ципрофлоксацину и норфлоксацину оказались 78 и 81% штаммов *E. coli* соответственно. Чувствительными среди изолятов *E. coli* к ко-тримоксазолу были 73% штаммов.

**Выводы.** Наилучшие показатели чувствительности как для всех штаммов энтеробактерий, так и отдельно для *E. coli* среди тестируемых антибиотиков продемонстрировали фосфомицин и цефтибутен, что делает возможным применение этих препаратов в терапии внебольничных ИМП в России.

**Ключевые слова:** внебольничные инфекции мочевых путей, антибиотикорезистентность, *E. coli*, цефтибутен.

## Ceftibuten in the Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia

I.S. Palagin, E.N. Nikiforovskaya

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

**Objectives.** To investigate etiology and *in vitro* susceptibility of the most common pathogens causing community-acquired urinary tract infections (UTIs) in Russia.

**Materials and Methods.** A total of 182 uropathogens isolated from urine samples of patients with community-acquired UTI were collected in Russia during 2013–2014 and included in the study.

**Results.** Among the identified microorganisms the most prevalent uropathogens were *Enterobacteriaceae* (87,9%) and *E. coli* (68,1%). Drugs active against more than 90% of all *Enterobacteriaceae* isolates were fosfomycin (98,1%) and ceftibuten (93,1%). Susceptibility rates to other tested  $\beta$ -lactams were at the range of 63,7% — 81,9%. Fluoroquinolones, nitrofurantoin and co-trimoxazole were active against 75% — 84% of all *Enterobacteriaceae* isolates. Out of tested antibiotics the most active against *E. coli* were again fosfomycin (99%), nitrofurantoin (98%) and ceftibuten (95%).

Контактный адрес:  
Иван Сергеевич Палагин  
Эл. почта: Ivan.Palagin@antibiotic.ru

Susceptibility of *E. coli* isolates to fluoroquinolones (ciprofloxacin and norfloxacin) was 78% and 81%, respectively. Susceptibility of *E. coli* to co-trimoxazole was 73%.

**Conclusions.** Higher susceptibility rates of all *Enterobacteriaceae* and *E. coli* alone to fosfomycin and ceftibuten shown in this study enable the use of these

antimicrobials in treatment of community-acquired UTI in Russia.

**Key words:** community-acquired urinary tract infections, antibiotic resistance, *E. coli*, ceftibuten.

Известно, что успех лечения любого инфекционного процесса зависит от грамотного выбора антибиотика. Но даже при наличии достаточного числа национальных рекомендаций и руководств, регламентирующих рациональную антибактериальную терапию, выбрать конкретный препарат из всего перечня рекомендованных к применению антибиотиков врачу иногда бывает не так просто. Необходимо учитывать не только фармакокинетические и фармакодинамические параметры антибиотика, но и чувствительность к нему возбудителей, что весьма актуально при современных тенденциях стремительного роста антибиотикорезистентности в России. Особенно остро эта проблема стоит при эмпирической стартовой терапии, например, в случае внебольничных инфекций мочевых путей (ИМП).

### Материал и методы

В рамках проспективного исследования были проанализированы 182 изолята, выделенных из мочи пациентов с внебольничными ИМП. Исследование проводилось в четырех центрах трех федеральных округов России (Краснодар, Москва, Смоленск, Хабаровск) в период с января 2013 г. по апрель 2014 г.

Из образца мочи одного пациента было выделено не более одного штамма микроорганизма. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотиков определялась методом разведения в бульоне согласно методологии Института клинических и лабораторных стандартов (*Clinical and Laboratory Standards Institute* — CLSI) [1]. Панели микро-разведений были подготовлены с использованием катион-сбалансированного бульона Мюллера–Хинтон. Для выделенных уропатогенов проводилось определение чувствительности к амоксициллину/клавулановой кислоте, цефаклору, цефиксиму, цефподоксиму, цефтибутену, цефуросиму, ципрофлоксацину, фосфомицину, нитрофурантоину и триметоприму/сульфаметоксазолу.

Производство  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у исследованных штаммов определяли диско-диффузионным методом согласно методологии CLSI [2] с использованием дисков с цефтазидимом, цефтазидимом/клавулановой кислотой, цефотаксимом и цефотаксимом/клавулановой кислотой.

Оценка результатов проводилась в соответствии с критериями CLSI [2] и рекомендациями Европейского Комитета по определению чувствительности к антибиотикам (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* — EUCAST) [3]. Внутренний контроль качества определения чувствительности осуществлялся с использованием контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, тестируемых параллельно с выделенными клиническими микроорганизмами.

### Результаты исследований

В ходе исследования было выделено 182 возбудителя внебольничных ИМП. Как и предполагалось, среди полученных уропатогенов доминировали представители семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых — *Escherichia coli* (рис. 1).

Суммарные результаты чувствительности выделенных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* представлены в таблице. Единственными препаратами с активностью в отношении более 90% штаммов оказались цефтибутен (93,1%) и фосфомицин (98,1%). Чувствительными к остальным бета-лак-

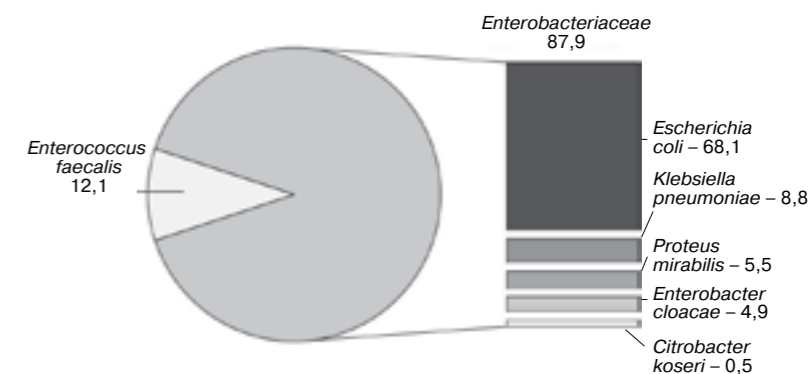


Рис. 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП (n=182), выделенных в России в 2013–2014 гг., %.

### Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов с внебольничными ИМП в России (n=160)

Антибиотики	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	Диапазон МПК	CLSI			EUCAST		
				Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
				количество штаммов, %					
<b>Аминопенициллины</b>									
Амоксициллин/клавулановая кислота	4	16	≤1 – >32	75,6	15,6	8,8	75,6	–	24,4
<b>Цефалоспорины</b>									
Цефаклор	4	>32	≤0,5 – >32	76,2	1,9	21,9	НП	НП	НП
Цефиксим	0,5	8	≤0,12 – >8	81,3	3,1	15,6	81,3	–	18,7
Цефподоксим	0,5	>8	≤0,12 – >8	81,9	1,2	16,9	80,0	–	20,0
Цефтибутен	0,12	1	≤0,06 – >16	93,1	0,6	6,3	91,3	–	8,7
Цефуросим	4	>32	≤1 – >32	63,7	16,9	19,4	79,4	–	20,6
<b>Фторхинолоны</b>									
Норфлоксацин	0,06	>8	0,03 – >8	81,9	–	18,1	76,9	2,5	20,6
Ципрофлоксацин	0,015	>1	0,004 – >1	80,0	20,0	–	79,4	0,6	20,0
<b>Другие</b>									
Ко-тримоксазол	≤0,5	>64	≤0,5 – >64	75,6	–	24,4	75,6	0,6	23,8
Нитрофурантоин	16	64	≤2 – >128	83,8	8,1	8,1	91,9	–	8,1
Фосфомицин	1	16	≤0,25 – >128	98,1	0,6	1,3	95,6	–	4,4

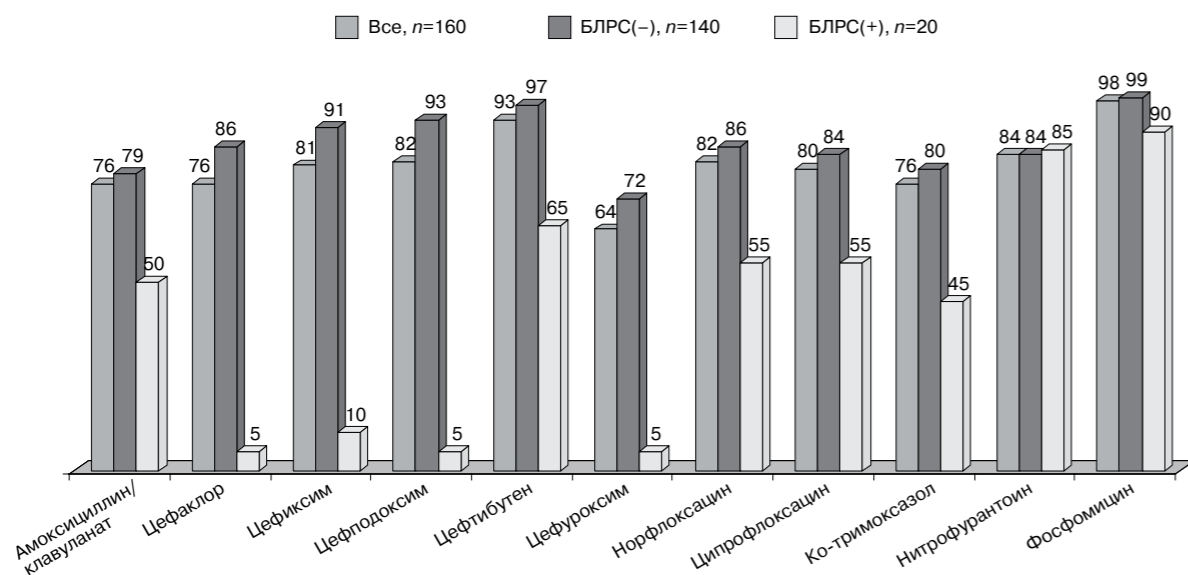
**Примечание.** Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы, НП – критерии не применимы.

тамым антибиотикам были 63,7%–81,9% штаммов. Фторхинолоны, нитрофурантоин и триметоприм/сульфаметоксазол обладали активностью в отношении 75–84% штаммов уропатогенов.

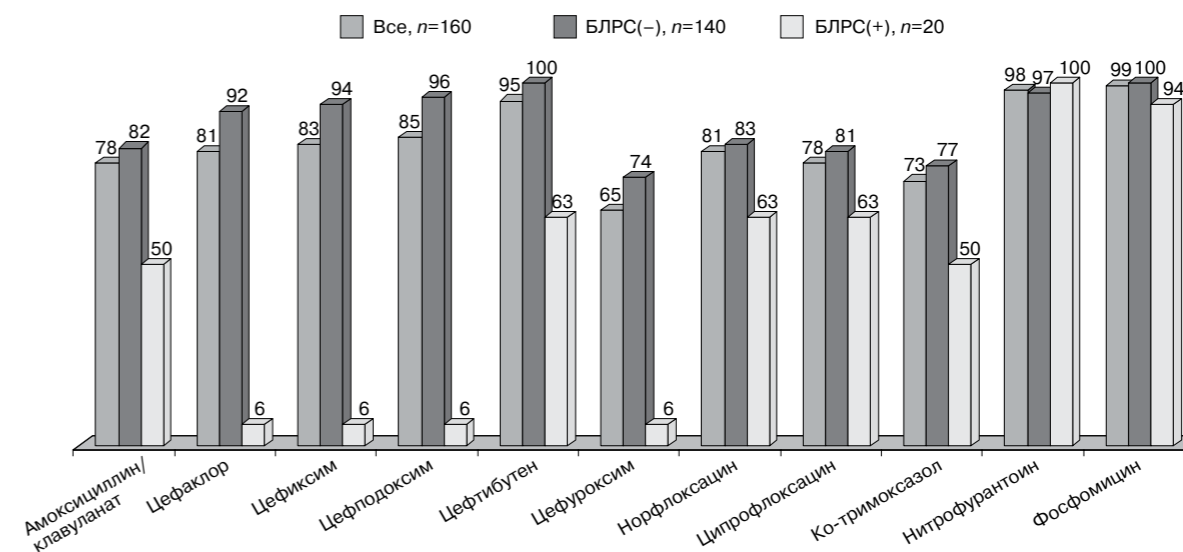
Продукция БЛРС была выявлена у 12,5% (20) штаммов энтеробактерий, для которых, как

и предполагалось, уровни чувствительности ко всем тестируемым антибиотикам, за исключением нитрофурантоина, были ниже (рис. 2).

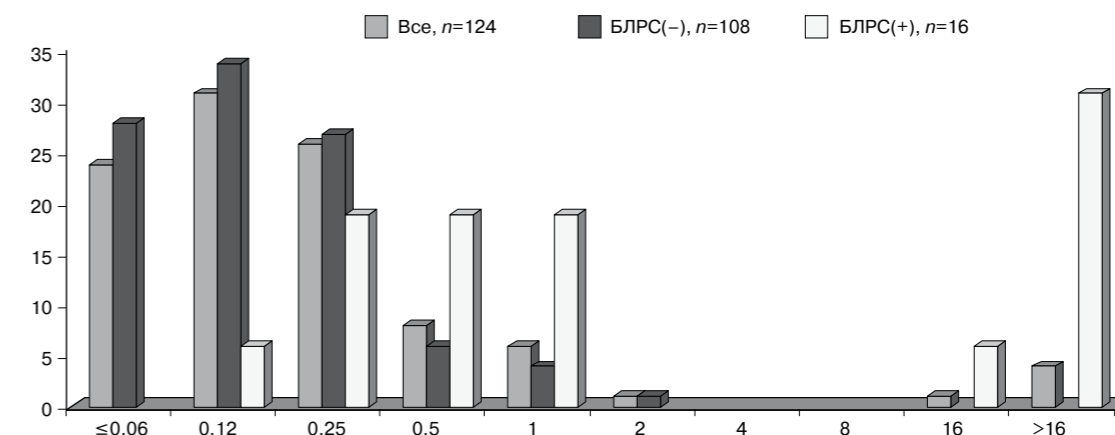
Поскольку в большинстве случаев внебольничные ИМП вызывает *E. coli* (по результатам данного исследования доля кишечной палочки среди всех



**Рис. 2.** Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae* (в %), выделенных у пациентов с внебольничными ИМП в России, в зависимости от продукции БЛРС.



**Рис. 3.** Чувствительность штаммов *E. coli* (в %), выделенных у пациентов с внебольничными ИМП в России, в зависимости от продукции БЛРС.



**Рис. 4.** Распределение МПК цефтибутена (в мг/л) для штаммов *E. coli* (в %), выделенных у пациентов с внебольничными ИМП.

выделенных уропатогенов составила 68,1%), то данные по ее чувствительности приведены отдельно (рис. 3). В целом, профиль чувствительности штаммов *E. coli* совпадал с профилем чувствительности *Enterobacteriaceae* как для всех штаммов, так и отдельно в зависимости от продукции БЛРС, которая была выявлена среди 12,9% (16) штаммов *E. coli*. Отдельно обращает на себя внимание максимальная активность фосфомицина и цефтибутена в отношении БЛРС-отрицательных изолятов *E. coli*. Причем, если для фосфомицина, по понятным причинам, разница между продуцентами и непродуцентами БЛРС была не столь существенной (94 и 100% соответственно), то для цефтибутена она оказалась достаточно значимой (63 и 100% соответственно). Эту разницу подтверждает

бимодальный профиль распределения показателей МПК цефтибутена (рис. 4).

### Обсуждение результатов

Согласно рекомендациям *Европейской Урологической Ассоциации* (EAU) препаратами выбора для лечения внебольничных неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей являются фосфомицин, нитрофурантоин и пивмециллин [4]. Последний на территории РФ не зарегистрирован, но для фосфомицина и нитрофурантоина эти рекомендации актуальны и в нашей стране. Результаты высокой активности этих препаратов подтверждаются несколькими исследованиями чувствительности внебольничных уропатогенов, которые были недавно проведены в России. В част-

ности, в исследовании «ДАРМИС» (2010–2011 гг.) показателями чувствительности штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых с внебольничными ИМП, к фосфомицину и нитрофурантоину были 98,5 и 98,2%, соответственно [5]. В настоящем исследовании эти показатели для фосфомицина и нитрофурантоина составили 99,0 и 98,0%, подтверждая корректность наличия этих антибиотиков среди препаратов выбора для лечения острого неосложненного цистита в Российских национальных рекомендациях [6].

Надо отметить, что в большинстве случаев для успешной терапии инфекций нижних отделов мочевых путей достаточно использовать антибиотики только из группы препаратов выбора. Тем более что в России для лечения неосложненного цистита рекомендовано использование еще одного антибиотика из группы производных нитрофурана — фуразидина (фуразидина калиевая соль/магния карбонат основной). И все же в некоторых случаях (при предшествующей терапии фосфомицином или нитрофурантоином) у отдельных категорий больных (у беременных или детей) иногда требуется назначение альтернативных препаратов.

В рекомендациях EUA в качестве альтернативных препаратов для лечения цистита фигурируют фторхинолоны и представитель цефалоспоринов — цефподоксим, ограниченно доступный в нашей стране. Однако существующая тенденция роста уровня резистентности уропатогенов к фторхинолонам в России ведет к тому, что в настоящее время в качестве альтернативных препаратов для лечения ИМП на первый план могут выйти именно цефалоспорины, в частности цефтибутен. Именно

цефтибутен, наряду с фосфомицином, продемонстрировал наилучшие результаты определения чувствительности возбудителей внебольничных ИМП — 95,0% для *E. coli* и 93,0% для всех штаммов *Enterobacteriaceae*.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследования «ДАРМИС» (2010–2011), где чувствительность к цефтибутену штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых с внебольничными ИМП, составила 92,7% [5]. Более значимую роль цефтибутен занимает при терапии острого пиелонефрита нетяжелого течения, являясь препаратом выбора, особенно для тех категорий пациентов, где использование фторхинолонов ограничено (дети и беременные). При этом не следует забывать, что избыточное применение цефалоспоринов может привести к селекции продуцентов БЛРС и к утрате этой группы препаратов при более тяжелых инфекциях.

Но если все-таки принято решение об использовании пероральных цефалоспоринов, то наиболее оптимальным в этом случае представляется цефтибутен, поскольку степень его гидролиза многими БЛРС минимальна [7].

Таким образом, исходя из подтвержденной высокой *in vitro* активности цефтибутена в отношении уропатогенной *E. coli*, его хороших фармакодинамических и фармакокинетических параметров, невысокой частоты развития нежелательных лекарственных реакций, а также возможности использования в ступенчатой терапии, цефтибутен может и должен рассматриваться как один из возможных препаратов для успешного лечения внебольничных ИМП.

## Литература

1. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third information supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0, 2013. (<http://www.eucast.org>)
4. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., Cai T., Cek M., Koves B., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. Guidelines on urological infections. Uroweb 2015. (<http://uroweb.org/guideline/urological-infections>).
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 14(4):280-302.
6. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014.
7. Bedenic B., Vranes J., Suto S., Zagar Z. Bactericidal activity of oral  $\beta$ -lactam antibiotics in plasma and urine versus isogenic *Escherichia coli* strains producing broad- and extended spectrum  $\beta$ -lactamases. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:479-87.

## «Магическая пуля» Пауля Эрлиха (К 100-летию со дня смерти основоположника химиотерапии лауреата Нобелевской премии Пауля Эрлиха)

Т.С. Куриленко, А.В. Литвинов

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

### «Magic Bullet» of Paul Ehrlich

T.S. Kurilenko, A.V. Litvinov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

«... Мы найдем победителей бактерий  
и уничтожим инфекционные  
болезни».

Пауль Эрлих



На протяжении многих веков врачебная практика протекает под знаком неразрывной связи медицины с химией. Уже с давних времен при лечении различных заболеваний применялись разного рода настои, отвары, примочки, состоящие, по сути дела, из химических веществ. В первой половине XVI века швейцарский врач Теофраст Парацельс (1493–1541) впервые использовал свои знания по химии для объяснения «болезненных процессов» [1]. Он рассматривал болезнь как «химическое изменение содержащихся в организме различных соков», о которых в своё время писал ещё Гиппократ. Таким образом, в задачу медицины, согласно Парацельсу, входило восстановление первоначального химического состава этих соков путём применения соответствующих химических соединений, которыми являлись лекарства.

В ходе своих исследований Парацельс обратил внимание на специфичность действия ртути, которая оказалась эффективной при лечении сифилиса, но не оказывала эффекта при сыпном тифе

[2]. В связи с этим он высказал предположение о том, что каждая болезнь имеет вероятно свой специфический характер, не зависящий только от состояния организма больного. Из этого следовал важный вывод о том, что лечить болезни следует различными способами, т. е. для каждой болезни должно быть найдено свое специфическое лекарство. Теоретическим и практическим осуществлением мечты Парацельса о специфическом лекарстве для каждой болезни явились через три с половиной столетия работы Пауля Эрлиха.

Пауль Эрлих родился 14 марта 1854 года в Силезии в городе Стрехлене (в настоящее время г. Стшеллин, Польша, ранее — Россия) в семье трактирщика Исмара и Розы (в девичестве Вейгерт) Эрлих [3,4]. Его дед со стороны отца был преподавателем физики и ботаники в местных учебных заведениях. Однако культ учения в семье Эрлихов не прижился и может быть поэтому где бы юный Пауль ни учился — в средней школе, Бреславльской гимназии или на медицинских факультетах университетов в Бреслау (куда он поступил в 1872 году), Страсбурга (куда он перешел через семестр), Фрейбурга или Лейпцига (где он получил в 1878 году диплом врача), везде он был одним из самых отстающих в учёбе учеников и студентов. В какой-то мере он повторил судьбу великих учёных Ньютона, Линнея, Гельмгольца и Эйнштейна, которые в свои юные годы также не проявляли интереса к обучению и не радовали окружающих своими успехами в учёбе. Решающую

Контактный адрес:  
Александр Васильевич Литвинов  
Эл. почта: [sudom@yandex.ru](mailto:sudom@yandex.ru)

роль в выборе Паулем Эрлихом карьеры сыграл его двоюродный брат Карл Вейгерт, который, будучи бактериологом, одним из первых стал применять анилиновые красители, открытые в 1853 году, для изготовления микропрепаратов. Тут как раз и проснулись дремавшие долгие годы в душе Эрлиха дух внимательного исследователя и экспериментатора, а также влечение к обретению знаний.

Работа с красящими веществами позволила Эрлиху впоследствии описать различные формы лейкоцитов, открыть тучные клетки и создать целостную теорию кроветворения с указанием значения в нем костного мозга и лимфоидных органов. Благодаря своему таланту и наблюдательности, он смог выделить характерные признаки определенных форм лейкоцитов, что впоследствии использовалось клиницистами для диагностики и лечения заболеваний крови. Эрлихом были описаны пароксизмальная гемоглобинурия, картина крови при апластической анемии и внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, изменения, происходящие с эритроцитами при голодании и некоторых заболеваниях. После окончания университета Эрлих стал ассистентом клиники на базе больницы Шарите в Берлине, где ему представилась возможность сотрудничать с такими известными учеными, как Траубе и Вирхов, и многому у них научиться. В это время Эрлих открыл эозинофилы крови и объяснил их участие в патогенезе аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и некоторые кожные заболевания. Кроме того, Пауль Эрлих занимался гистологией нервной системы и впервые в мире определил наличие гемато-энцефалического барьера [5].

Эрлих начал заниматься научно-исследовательской работой, результаты которой приведут его в дальнейшем к феноменальному открытию, ещё со студенческой скамьи. Через четыре года после поступления на медицинский факультет в 1876 году он прочитал книгу о распределении свинца в органах отравленных животных. Изучая явления, связанные с воздействием хронического отравления свинцом на организм экспериментальных животных, он обратил внимание на избирательное окрашивание характерного оттенка некоторых органов животных. Эрлих предположил, что это свидетельствует о каком-то специфическом сродстве между тканями организма и химическими соединениями. В этом же году в медицинской литературе появилось его первое сообщение о полученных результатах, которые в последующем он назвал «характером и методом распределения веществ в организме и его клетках». В последующие годы Эрлих разработал новые краски со специфиче-

ским сродством к различным клеткам, благодаря которым он создал способ дифференцировки разных форм лейкоцитов, что сыграло роль в развитии гематологии. После получения медицинского диплома он был назначен на должность главного врача клиники Фридриха фон Фрерихса больницы Шарите, где продолжил свои гематологические исследования.

Защитив в Лейпциге в 1878 году диссертацию «К теории и практике гистологических окрасок», Пауль Эрлих получил степень доктора медицины. Научные успехи Эрлиха были столь значительны, что в 1882 году он удостоился особого отличия — получил звание профессора и только после этого в 1887 году был утверждён в звании приват-доцента медицинского факультета Берлинского университета. 24 марта 1882 года произошло событие, которое навсегда осталось в памяти Эрлиха. В этот день он присутствовал на заседании Берлинского физиологического общества, где Роберт Кох сообщил об открытии бациллы туберкулеза. В этом же году он предложил Коху эффективный способ окраски микобактерий туберкулёза, который используется до наших дней. В 1888 году во время лабораторного эксперимента Пауль Эрлих заразился туберкулезом и вместе с женой, Хедвигой Пинкус, на которой он женился в 1883 году, и двумя дочерьми отправился лечиться в Египет, где прожил почти два года. В это время вместо избавления от одной болезни он заболел и другой — диабетом.

В 1885 году Пауль Эрлих опубликовал свой труд «Потребность организма в кислороде», в котором сформулировал теорию боковых цепей деятельности клеток, заложившей основы иммунологии. «Мы можем предположить, что в живой протоплазме ядро со специальной структурой отвечает за специфические, свойственные клетке функции и к этому ядру присоединены наподобие боковых цепей атомы и их комплексы. Всякое действие предполагает наличие двух групп, обладающих максимальным химическим сродством, — заявлял ученый, — реакцией этих групп и обуславливается связывание. Эта аксиома связывания составляет основу моей теории боковых цепей» — писал он в этой работе. Впоследствии «боковые цепи» он назвал рецепторами, этот термин за ними и закрепился.

В 1890 году Эрлих получил приглашение Роберта Коха заняться иммунологией в руководимом им Институте инфекционных болезней. В том же году он был утверждён экстраординарным профессором Берлинского университета. В институте Эрлих проводил совместные научные исследования с Эмилем фон Берингом, открывшим антиток-

сины. Тут и пригодилась его теория боковых цепей, оказавшая в последующем большое влияние на развитие науки. Важнейшей особенностью научных работ Эрлиха этого периода явилось его представление о взаимодействии между клетками, антителами и антигенами как химическими реакциями. Его подход к теории иммунитета стал краеугольным камнем в формировании фундаментальных основ зарождающейся новой науки. Через несколько лет в 1908 году Паулю Эрлиху совместно с Ильёй Мечниковым была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «За работу по теории иммунитета». В своей Нобелевской лекции он говорил: «Я надеюсь, если эти направления будут систематически развиваться, вскоре нам станет легче, чем до сих пор, разрабатывать рациональные пути синтеза лекарств» [4].

Позже Эрлих писал: «Мне бы хотелось высказаться по поводу часто замечаемого предрассудка, будто существует глубокая противоположность между гуморальным и клеточным иммунитетом. ... Только под влиянием опсонинов и цитотропных веществ бактерии становятся удобовоспринимаемыми для фагоцитоза. Здесь, стало быть, перед нами открывается такая область, где гуморальные и клеточные процессы тесно переплетаются».

Начиная с 1891 года, Эрлих работал над созданием методов лечения инфекционных болезней путем применения химических веществ, способных фиксироваться на возбудителях инфекции. Работая с метиленовой синькой в 1892 году, он заметил, что этот краситель окрашивает малярийный плазмодий и, следовательно, проникает внутрь его. Следует сказать о том, что Эрлиху к этому времени вероятно уже были известны работы русского учёного Д.Л. Романовского (1861–1921), который в своей докторской диссертации «К вопросу о паразитологии и терапии болотной лихорадки» (1891) не только использовал этот краситель при диагностике малярии, но и применял для лечения таких больных креозот.

«Средства против бактерий надо искать среди красителей. Они пристаю к волокнам тканей и таким образом окрашивают материи. Так же они пристаю и к бактериям и тем самым убивают их. Они прокалывают бактерии, как иглы бабочек. Поищем среди красителей. Мы найдем победителей бактерий и уничтожим инфекционные болезни» — писал Эрлих в 1892 году. Для этого, по мнению Эрлиха, нужны были четыре больших «G»: Geld — деньги, Geduld — терпение, Geschick — ловкость и Gluck — удача. Странное свойство метиленовой синьки устремляться только на одну ткань среди множества других тканей организма

послужило толчком для создания той фантастической идеи, которая в конце концов привела его к открытию «магической пули». 1892 год считается датой возникновения новой науки о лечении болезни с помощью специфических лекарств, которую Пауль Эрлих назвал химиотерапией [6].

В 1896 году Эрлих становится директором своей собственной лаборатории, носившей громкое название: «Прусский королевский сывороточный институт». Этот институт находился в Штеглице, близ Берлина, и состоял всего из двух комнат; в одной из них раньше помещалась пекарня, а в другой, поменьше, была конюшня. На следующий год он уже занимает должность советника по вопросам здравоохранения во Франкфурте-на-Майне, а в 1899 году — директора Королевского института экспериментальной терапии и одновременно исследовательского учреждения имени Георга Шпеера. Первые годы работы в этих должностях он был поглощён исследованиями по иммунитету и смежным вопросам, однако вскоре он вновь возвращается к мечте своей молодости по поиску лекарств среди красителей. «Причина всех наших неудач заключается в недостаточной точности работы. Обязательно должны быть какие-то математические законы, управляющие действием ядов, вакцин и сывороток» — писал он [7].

Эрлих стал рассуждать примерно так: почему существует избирательная способность дифтерийного токсина поражать сердечную мышцу, а столбнячного — нервные клетки? Может быть причиной этого является то, что между молекулами различных токсинов и разными по гистологическому строению клетками организма существует какое-то химическое сродство? В случае верности этого предположения следовал вывод: если какие-нибудь молекулы, обнаружив химическое сродство к токсинам, соединятся с ними, то микробные яды будут нейтрализованы, а ткани организма останутся здоровыми.

Такова была мудрая идея внутренней дезинфекции Эрлиха. Однако она содержала лишь один, но основной недостаток: красители во многих случаях внедрялись и в непоражённые клетки живого организма, чего нельзя было допускать. «Если есть такая краска, — фантазировал Эрлих, — которая окрашивает одну только ткань из всех тканей живого организма, то, несомненно, должна быть и такая, которая окрашивает и убивает только микробов, нападающих на этот организм». Идея существования менее ядовитых красителей манила себя своей перспективой.

В 1902 году Эрлих предложил использовать метиленовую синьку в качестве первой синте-

тической паразитотропной краски для лечения четырехдневной малярии. Этот краситель оказался губительным для малярийного плазмодия, и сам Эрлих сумел вылечить им несколько человек. Метиленовая синька применялась для лечения малярии в начале XX века. Однако во время второй мировой войны она была забракована по причине окрашивания белков глаз и мочи больных в насыщенный синий цвет. В последующем Эрлих применил для лечения экспериментального трипанозомоза трипанрот и многие другие красители. При проведении этих работ был впервые установлен факт приобретения микроорганизмами устойчивости к лечебным препаратам и значение иммунологических реакций для выздоровления.

В 1901 году Пауль Эрлих узнал об исследованиях французского физиолога Шарля Луи Альфонса Лаверана (1845–1922), который во время работы в военном госпитале в городе Константине (Алжир) в 1882 году сделал открытие о том, что малярия вызывается простейшими микроорганизмами. 5 ноября 1880 года он взял повторно кровь у молодого солдата, на этот раз во время приступа лихорадки, и обнаружил в ней сферические образования. «На периферии этих телец, — писал он, — были видны тонкие прозрачные нити, которые очень координированно двигались и, без сомнения, могли принадлежать только живым существам». Это был первый случай в мире, когда простейшие были идентифицированы как источник болезни. Некоторое время его открытие не признавалось научным сообществом. Однако в последующем за свои работы он был удостоен в 1907 году Нобелевской премии по физиологии и медицине с формулировкой: «За исследование роли простейших в заболеваниях».

Сложная и трудоемкая работа по исследованию развития и путей передачи малярийного плазмодия была проделана в 1897 году индийским врачом и паразитологом шотландского происхождения Рональдом Россом (1857–1932). За эти труды в 1902 году (на пять лет раньше Лаверана) ему была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «За работу по малярии, в которой он показал, как возбудитель попадает в организм, и тем самым заложил основу для дальнейших успешных исследований в этой области и разработки методов борьбы с малярией» [4]. Однако в связи со смертью короля Швеции Оскара II церемониал награждения был отменён. В речи, подготовленной для этого события, Лаверан писал: «В течение 27 лет я беспрестанно занимался изучением простейших паразитов человека и животных и, по-моему, без преувеличения

могу сказать, что внес существенный вклад в прогресс в этой области» [5].

После открытия возбудителя малярии Лаверан упорно работал над одноклеточными микроорганизмами трипанозомами, вызывающими у лошадей болезнь Кадера с поражением их задней части тела. Он установил, что при введении этих возбудителей мышам все они вскоре погибают. При впрыскивании под кожу зараженным мышам мышьяка мыши также погибали, но наступало это значительно позже. Этих наблюдений было достаточно, чтобы воспылнить ум и фантазии Эрлиха. С этого момента он начинает свои восьмилетние поиски «магической пули», которые завершились блестящим успехом.

Просматривая химические журналы, Эрлих узнал о существовании нового патентованного средства под названием «атоксил» («неядовитый» — лат.). Сообщалось, что это средство убивает трипанозомы и является эффективным средством при лечении «сонной» болезни. Учитель Эрлиха Роберт Кох сам отправился в африканские джунгли, чтобы убедиться в чудодейственной силе лекарства. Он испробовал препарат на жителях Африки, еще не успевших погибнуть от этой страшной болезни. В результате жизнь многих несчастных африканцев была сохранена, но все они потеряли зрение. «Неядовитый» атоксил оказался чудовищным ядом. Как позже выяснил Эрлих, этот новый сенсационный препарат содержал мышьяк.

В 1905 году протозоолог Фриц Рихард Шаудинн (1871–1906) и венеролог Эрих Гоффманн (1868–1959) в материале больной сифилисом женщины открыли возбудитель этой болезни, которым оказалась бледная спирохета. Слова Шаудина о том, что «Бледную спирохету можно скорее отнести к царству животных, чем бактерий... Больше всего она родственна трипанозомам... А иногда спирохета может даже превратиться в трипанозому...» буквально воспламенили творческую активность Эрлиха. «Если бледная спирохета — кузина трипанозоме, то «606» должен действовать и на спирохету. То, что убивает трипанозом, будет так же убивать их родственников...» — подумал он.

В 1910 году, через два года с момента получения Нобелевской премии, Эрлих, будучи директором Исследовательского института химиотерапии, получил субсидии для строительства лаборатории по разработке терапевтических средств. В качестве главной цели научных исследований он поставил перед собой задачу создания производных мышьяка, способных стать эффективным средством против трипанозом, вызывающих сонную болезнь, и возбудителя сифилиса бледной спирохеты.

От атоксила умирали мыши, поражённые сонной болезнью. В его состав входило бензолное кольцо, представляющее собой не что иное, как шесть атомов углерода, бегущих друг за дружкой по кругу, затем четыре атома водорода, немного аммония и немного окиси мышьяка, которая, как известно, весьма ядовита. В своей лаборатории Эрлих установил, что атоксил может быть видоизменён. Его можно было переделывать бесконечное количество раз, совершенно не нарушая комбинации бензола с мышьяком. Когда созданные и опробованные на трипанозомах препараты исчислялись сотнями, вдруг один из них (№ 418) дал нужный результат. Эрлих открыл лекарство от «сонной» болезни — трипанрот, названный впоследствии Байер-205, а позднее германином. Однако лишь 606-е соединение, синтезированное Эрлихом совместно с химиком Бертгеймом в 1910 году, принесло ему победу.

Бывший сотрудник Эрлиха по работе в институте Коха Шибасабуро Китасато (1853–1931), известный как первооткрыватель чумы, прислал к нему своего ученика С. Хата (1878–1932), который владел техникой заражения кроликов сифилисом. Неугомонный Эрлих предложил Хате ещё раз испытать в лечении экспериментального сифилиса отложенный ранее по причине неэффективности препарат № 606. Экспериментальные исследования прошли блестяще и весь мир получил новое средство для лечения сифилиса. Эрлих нашел свою «магическую пулю».

Тем самым было положено начало создания нового семейства противомикробных препаратов, состоящих из трёхвалентного мышьяка. Пауль Эрлих открыл свой знаменитый препарат «606» при содействии немецкого учёного А. Бертхейма. Этот препарат был продуктом сложного для того времени химического синтеза, и его приготовление было сопряжено с большими опасностями при работе с эфирными парами. Кроме того, сохранение препарата было связано с необычайными трудностями, так как самая ничтожная примесь воздуха превращала его в страшный яд. Найденное лекарство Эрлих назвал «сальварсаном» (от лат. «сальваре» — спасать и «арсеник» — мышьяк), что значит в переводе «спасающий мышьяком». Это вещество обладало активностью в отношении бледной спирохеты, но не оказывало видимого токсического действия на больного. Вскоре был создан более дешёвый и удобный в применении препарат № 914 неосальварсан, который был всё же менее эффективен, чем сальварсан.

Наступивший 1910 год стал самым славным годом в жизни Эрлиха. В один из дней этого года он появился на научном конгрессе в Кенигсберге, где его доклад о сальварсане был встречен несомненно

мой овацией. Первооткрыватель причины сифилиса Фриц Шаудин умер в возрасте 35 лет, через год после своего выдающегося открытия. Он так и не стал свидетелем оптимистических прогнозов о скорой победе над возбудителем сифилиса — бледной спирохетой.

После дальнейших исследований Эрлих разработал в 1912 году новый высокоэффективный вариант этого препарата — неосальварсан, который вскоре получил всемирное признание. Так был создан первый антиминокробный препарат и этим заложены основы новой науки — химиотерапии инфекционных болезней. Никто не может сказать, на сколько бы лет медицина XX века отстала в своем развитии, если бы Пауль Эрлих не ввел в нее химиотерапию.

Американский микробиолог и писатель, один из создателей жанра научно-художественной литературы Поль де Крайф (1890–1971) писал об Эрлихе в своей известной книге «Охотники за микробами»: «В Пауле Эрлихе не было абсолютно никакой солидности, никакой выдержки. Он, как избалованный мальчишка, пачкал своими рисунками все, что попадалось ему под руку; он рисовал их на своих манжетах, на подошвах сапог, на груди своей сорочки (приводя этим в отчаяние свою жену!) и на манишках своих коллег, если тем не удавалось вовремя увернуться. Но при всей своей безалаберности он был точнейшим человеком в своих опытах, и эта точность помогла ему в конце концов найти волшебную пулю. Эрлих мало увлекался природой, и все его наблюдения над ней ограничивались маленькой жабой в его саду, которая предсказывала погоду, причем одной из главных обязанностей Кадерейта было доставлять этой жабе достаточное количество мух. Все свои знания и идеи Пауль Эрлих черпал из книг. ....Из-за своей страсти к книгам и дорогим сигарам Эрлих всегда был в нужде. Мыши устраивали себе уютные гнезда в огромных кучах книг и в старом диване, стоявшем в его кабинете. — Это настоящий гений! — говорили шарманщики, которых он зазывал раз в неделю поиграть веселые танцы в саду лаборатории. — Когда я слушаю эту веселую музыку, ко мне приходят мои лучшие идеи, говорил Пауль Эрлих, не любивший ни серьезной музыки, ни литературы, ни искусства» [8].

Еще до открытия сальварсана Эрлих был весьма уважаемым врачом, лауреатом Нобелевской премии за работу по иммунитету. Полемика вокруг предложенного им метода лечения сифилиса возрастала. Эрлих лично наблюдал за процессом создания нового препарата, спрос на который не удовлетворялся. Известность Эрлиха спровоцировала непо-

мерную зависть, обвинения в мошенничестве, спекуляции и рискованных экспериментах. Активные недоброжелатели выступали против использования сальварсана, предупреждая о побочных эффектах и даже его ядовитости. Антисемитские выпады также имели место. На конгрессе фашистского «Общества народного здоровья» было объявлено, что Эрлих, как и прочие германские ученые «неарийского» происхождения, занимались отравлением «арийской крови» путем своих впрыскиваний. В результате поднятой в прессе шумихи начался так называемый «сальварсан-процесс». Эрлиха обвиняли в мошенничестве, рискованных опытах и спекуляции. Резкие перепалки в печати и дискуссиях привели к запросу в Рейхстаг, куда Эрлих вынужден был явиться для дачи показаний. После долгой борьбы жалобы и претензии противников были отклонены как необоснованные.

Многогранность таланта Пауля Эрлиха поражает. Начиная с 1901 года, он проводил эксперименты на животных в области онкологии, доказал перевиваемость опухолей у мышей и возможность провоцирования онкологических заболеваний производными стрихнина, предположил наличие иммунологических реакций у животных после рассасывания опухолей. Эрлих писал: «Я убежден, что при огромной сложности внутриутробного и внеутробного развития заблудившиеся зачатки эмбриональной ткани имеются в организме весьма часто, но что они, благодаря защитительным приспособлениям организма, к счастью, у громадного большинства людей до конца пребывают в латентном состоянии».

В области химии Эрлих разработал ряд реакций, имеющих большое теоретическое и практическое значение, в том числе диазореакцию в моче при инфекционных болезнях и реакцию с сульфаниловой кислотой и с диметиламинобензальдегидом

для определения билирубина. Кроме того, именем Эрлиха названа реакция на определение способности бактерий к индолобразованию.

Эрлих был удостоен многих премий, включая почетную премию Международного медицинского конгресса (1906), медали Лейбига Германского химического общества (1911), премии Камерона и звания почетного лектора Эдинбургского университета (1914). Он был членом 81 научного общества и академий различных стран и обладателем почетных званий университетов Чикаго, Геттингена, Оксфорда, Бреслау и др. Помимо всего прочего он был награжден Российским императором орденом Святой Анны 1 степени с бриллиантами, получил титул действительного тайного советника.

Прошло некоторое время и препарат «606», спасший тысячи больных от сифилиса, стал причиной смерти некоторых из них. Спирохета оказалась очень чувствительной к препаратам трехвалентного мышьяка (арсенитам), которые обладают высокой биологической активностью, проявляющейся, к сожалению, в отношении любых живых клеток (а не только спирохеты). Пауль Эрлих заплатил тяжелыми страданиями за свою ошибку, не предусмотрев того, что «магическая пуля» может иногда стрелять по двум направлениям. В 1914 году ему предложили стать ректором Франкфуртского университета, но по состоянию здоровья он не смог приступить к выполнению новых обязанностей. Все необоснованные в его адрес обвинения и первая мировая война сильно беспокоили ученого, волнение стало причиной его болезни и смерти. После первого инсульта Пауля Эрлиха перевезли в санаторий в Бад Гомбург, где он скончался 20 августа 1915 года в возрасте 61 года [9]. Дальше по открытому им широкому пути химиотерапии пошли его ученики и последователи.

## Литература

1. Майер П. Парацельс - врач и провидец. Пер. Е.Б. Мурзина. М.: 2003.
2. Зорина Е.В. Парацельс. Дельфис № 24, (4/2000).
3. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия. М — Я: Пер. с англ. - М.: Изд. «Прогресс», 1992, с. 831-3.
4. Литвинов А.В., Литвинова И.А., Кульбакин В.Ю. Нобелевская плеяда медицинских открытий. - 3-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2011, стр. 24-5.
5. Ноздрачев А.Д., Марьянович А.Т., Поляков Е.Л., Сибаров Д.А., Хавинсон В.Х., Нобелевские премии по физиологии или медицине за 100 лет. СПб.: Изд. «Гуманистика», 2002, 688 с. стр. 67-75

6. Незлин С.Е. «Пауль Эрлих (К 125-летию со дня рождения)». Клиническая медицина 1980; (5):113-5.
7. Проф. Paul Ehrlich «Биологические этюды». Пер. доктора Е.С. Толь. С.-Петербург.: Изд. товарищества «Новое в медицине» 1911 г.
8. Поль де Крайф. Охотники за микробами. Изд. «Молодая гвардия», 1957.
9. «Большая медицинская энциклопедия». Гл. редактор Н.А. Семашко, том 35. Гос. издательство биологической и медицинской литературы, Москва ОГИЗ, 1936 г. с. 619-20.

## Генотипический анализ нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii*

А.П. Соломенный<sup>1</sup>, Н.А. Зубарева<sup>2</sup>, А.Е. Гончаров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, Пермь, Россия

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В статье обсуждается проблема генотипического разнообразия бактерий *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов с различными инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Показано, что доминирующие в исследуемом регионе карбапенемоустойчивые штаммы возбудителя относятся к эпидемической клональной линии II и несут в своем геноме интегроны 1-го класса. Доля интегрон-позитивных изолятов при

ИСМП может быть весьма информативным показателем, характеризующим госпитальную популяцию *A. baumannii*. Установлено, что гены (генные кассеты) в составе интегронных определяют резистентность к аминогликозидам, но не карбапенемам.

**Ключевые слова:** инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, *Acinetobacter baumannii*, резистентность, интегрон, карбапенемы, аминогликозиды.

## Genotyping Analysis of Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Strains

A.P. Solomenniy<sup>1</sup>, N.A. Zubareva<sup>2</sup>, A.E. Goncharov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Microorganisms Ecology and Genetics, Perm, Russia

<sup>2</sup> Perm State Medical University named after E.A. Vagner, Perm, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The problem of genotypic variety of *Acinetobacter baumannii* isolated from patients with *healthcare associated infections* (HCAIs) are discussed. Carbapenem-resistant strains, which are predominant in the study region, were shown to belong to the epidemic clonal line II and carry 1<sup>st</sup> class integron in their genome. Fraction of integron-positive isolates in HCAIs may be an indicator of

nosocomial population of *A. baumannii*. The genes (gene cassettes) of integrons determine resistance to aminoglycosides, but not carbapenems.

**Key words:** healthcare associated infections, *Acinetobacter baumannii*, resistance, integron, carbapenems, aminoglycosides.

Контактный адрес:  
Александр Петрович Соломенный  
Эл. почта: solomen@iegpm.ru



Вхождение *Acinetobacter baumannii* в верхнюю часть списка возбудителей *инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи* (ИСМП), во многом объясняется формированием и географическим распространением генетически четко дифференцируемых эпидемических типов — клональных линий. Было показано, что эпидемические штаммы отличаются друг от друга характерным набором мобилизуемых элементов генома [1]. В России и за рубежом описан лекарственно-устойчивый (но карбапенемочувствительный) эпидемический штамм *A. baumannii* с интегроном 1-го класса, где ассоциированные генные кассеты определяют высокий уровень резистентности к аминогликозидам [2]. Известно, что карбапенемоустойчивость также может определяться наличием в геноме интегров [3].

В 2004 г. в медицинских учреждениях г. Перми нами были обнаружены экстремально резистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* (в том числе устойчивые к карбапенемам). При последующем мониторинговом исследовании, проведенном в 2010–2012 гг., выявлено превалирование интегрон-позитивных штаммов. Доминировавший в регионе исследования штамм *A. baumannii* 60perm был изучен молекулярно-генетическими методами, наличие интегрона подтверждено данными полногеномного секвенирования (GenBank acc. no AUZL000000001.1.) [4].

С точки зрения практического инфекционного контроля и сдерживания распространения антибиотикорезистентности представляет интерес оценка возможности укоренения и длительной циркуляции в стационарах географического региона отдельных эпидемических генотипов ацинетобактеров. В связи с этим мы посчитали необходимым провести в 2014 году очередное мониторинговое исследование распространенности интегрон-позитивных штаммов *A. baumannii*, сопоставить полученные результаты с данными предыдущих исследований и сравнить выделенные интегрон-позитивные культуры со штаммами известных международных эпидемических клональных линий, используя методы молекулярно-генетического типирования.

#### Материал и методы

С целью идентификации интегров 1-го класса были изучены 42 последовательные, неповторяющиеся, лекарственно-устойчивые изоляты *A. baumannii*, которые были выделены из крови, раневого отделяемого и бронхоальвеолярного лаважа пациентов, лечившихся в отделениях реанимации четырех многопрофильных стационаров г. Перми в январе-мае 2014 года.

Хемотаксономическая идентификация проведена с использованием общепринятых тестов, а также теста на способность поддерживать рост при температуре 44 °C [5]. Лекарственная устойчивость определялась диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона с использованием дисков Weston Dickinson (США) в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 [6].

Бактериальную ДНК получали методом «горячего лизиса» клеточной суспензии при 95 °C с последующей очисткой высокоскоростным центрифугированием. При генетическом типировании использовали метод многолокусного анализа переменных тандемных повторов, известный как MLVA-типирование. MLVA-анализ по восьми хромосомным локусам выполнен в соответствии с методикой, разработанной С. Roussel и соавт. [7], причем локусы *Abaum\_0826*, *Abaum\_3002*, *Abaum\_3406*, *Abaum\_3468* и *Abaum\_3530* были выбраны вследствие наличия высококонсервативных генов синтеза клеточной стенки. Гармонизация данных и кластерный анализ (Dice, UPGMA) были выполнены с построением дендрограммы при помощи программного обеспечения, размещенного по URL-адресу [http://insilico.ehu.es/dice\\_upgma](http://insilico.ehu.es/dice_upgma). Данные MLVA-типирования штамма *A. baumannii* 60perm были использованы для сопоставления.

Реакции амплификации (ПЦР) для определения интегрон-ассоциированных генов выполнялись согласно опубликованной ранее схеме [8]. Генные кассеты микробной устойчивости были амплифицированы с помощью праймеров и в условиях, описанных Р.А. White и соавт. [9], с авторскими модификациями. Реагенты для проведения ПЦР получены от компании «СибЭнзим» (Россия).

Определение нуклеотидной последовательности фрагментов ДНК (на прямой и обратной цепях) проведено с помощью автоматического генетического анализатора Genetic analyzer 3500XL (Applied Biosystems) с использованием реагентов и в условиях, рекомендованных производителем.

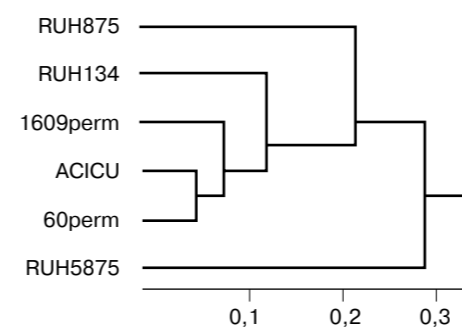
#### Результаты и обсуждение

Среди 42 выделенных изолятов *A. baumannii* 40 (95,2%) были резистентны к карбапенемам.

Единственный интегрон-позитивный штамм *A. baumannii* 1609, устойчивый к карбапенемам, был выделен 17.01.2014 г. из раневого отделяемого пациента с тяжелой сочетанной травмой, осложненной развитием двусторонней пневмонии, инфекцией области хирургического вмешательства и тяжелой сепсиса.

Анализ филогенетического дерева, построенного на основе MLVA-типирования, позволил

отнести штамм 1609perm к эпидемической клональной линии II с его кластеризацией в единой группе с карбапенеморезистентными штаммами 60perm и ACICU, который был выделен в 2005 году в ОРИТ госпиталя «Сан Джованни-Аддолората» (Рим, Италия, [www.hsangiovanni.roma.it/home.aspx](http://www.hsangiovanni.roma.it/home.aspx)) (см. рисунок).



Дендрограмма генетического сходства изученных штаммов *A. baumannii*, выполненная по методу UPGMA. Штаммы RUN875, RUN134 и RUN5875 являются корневыми для I, II и III эпидемических типов соответственно.

У штамма *A. baumannii* ACICU устойчивость к карбапенемам определяется двумя копиями гена *bla<sub>OXA</sub>-58* на трансмиссивной плазмиде. Устойчивость к карбапенемам штамма *A. baumannii* 60perm лишь в малой степени может быть обусловлена присутствием гена, кодирующего бета-лактамазу расширенного спектра *bla<sub>OXA</sub>-66*. Однако карбапенеморезистентный фенотип штаммов 60perm и 1609perm, скорее всего, определяется множественными факторами, в том числе связанными с проницаемостью клеточной стенки, а также молекулярными механизмами, обеспечивающими эффлюкс. В геноме штаммов ACICU и 60perm в составе «островов резистентности» с интегронами 1-го класса присутствуют гены, кодирующие аминогликозид-N-ацетилтрансферазы: *aac(6)-Ib* у ACICU и *aac(6)-II* и *aac(3)-I* у 60perm. У штамма 1609perm в составе интегрона 1-го класса выявляются: генная кассета *aac(3)-I* и две открытые рамки считывания *orfX* и *orfY* в сопровождении кассеты *aadA1a*, детерминирующей фенотип устойчивости лишь к стрептомицину и спектиномицину.

#### Литература

1. Turton J.F., Baddal B., Perry C. Use of accessory genome for characterization and typing of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol 2011; 49(4):1260-66.

Доля интегрон-позитивных изолятов среди всех *A. baumannii*, выделенных в 2010–2012 гг., была достаточно высокой и составила 74,2%. По-видимому, это можно объяснить доминированием в указанный период определенного генотипа. Однако в 2014 году нами обнаружен единственный интегрон-позитивный изолят, что составило лишь 2,4% (95% ДИ=0,6–12,4) всей исследованной популяции.

Карбапенеморезистентные грамтрицательные бактерии являются в настоящее время наиболее проблемными возбудителями ИСМП с высоким уровнем летальности. Увеличение назначения карбапенемов и расширение применения их генериков достоверно коррелируют с ростом устойчивости к ним *A. baumannii* [10].

На наш взгляд, важно, что устойчивость к карбапенемам в локальной популяции *A. baumannii* сегодня не определяется наличием интегрона(ов) и других мобилизуемых структур. Вместе с тем, именно интегрон-позитивные штаммы особенно опасны в качестве возбудителей инфекции. В первую очередь, они способны акцентировать новые генные кассеты с образованием структур множественной лекарственной устойчивости. Кроме того, *aac(3)-I*-включающие интегроны находятся у *A. baumannii* на геномном острове *AbaR5* [11]. Подобные участки генома с определенной видовой специфичностью известны и среди *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (данные полногеномного секвенирования согласно GenBank). Вставка в интегроны детерминант устойчивости к карбапенемам лишь ускорит мобилизацию и распространение таких генов.

Работа выполнена при поддержке Программы Президиума УрО РАН «Молекулярная и клеточная биология» (проект № 12-П-4-1046). Авторы выражают благодарность Н.С. Авдеевой, М.И. Еремеевой, М.Н. Муц, И.П. Новоселовой и С.В. Проворовой за выполнение бактериологических исследований, а также сотрудникам лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии ИЭГМ УрО РАН за автоматическое секвенирование фрагментов ДНК.

2. Соломенный А.П., Максимов А.Ю., Саралов А.И., Яфаев Р.Х., Гончаров А.Е., Керопиан Е.А., Мултых И.Г. Появление интегрон-позитивного полирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii* в российских стаци-

- онарах. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 2008; 4:89-91.
3. Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В. и соавт. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло- $\beta$ -лактамазы (МБЛ), в России, Беларуси и Казахстане. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 14(2):132-52.
  4. Гончаров А.Е., Еремеева М.И., Зубарева Н.А., Соломенный А.П. Генотипический анализ карбапенем-устойчивого штамма *Acinetobacter baumannii*. Пермский медицинский журнал 2011; 6:95-9.
  5. Townner K. The genus *Acinetobacter*. Prokaryotes 2006; 6:746-58.
  6. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». 2004.
  7. Pourcel C., Minandri F., Hauck Y., et al. Identification of variable-number tandem-repeat (VNTR) sequences in *Acinetobacter baumannii* and interlaboratory validation of an optimized multiple-locus VNTR analysis typing scheme. J Clin Microbiol 2011; 49(2):539-48.
  8. Соломенный А.П., Зубарева Н.А., Гончаров А.Е., Сатосова Н.В., Крылов К.М. Мультиплексная ПЦР-диагностика интегров резистентности возбудителей нозокомиальной инфекции. Инфекции в хирургии 2011; 3:26-27.
  9. White P.A., McIver C.J., Deng Y.M., Rawlinson W.D. Characterisation of two new gene cassettes, *aadA5* and *dfra17*. S Microbiol Lett 2000; 182(2):265-69.
  10. Ортенберг Э.А., Шафеева Ю.Э., Кирушок Г.И., Холявин Р.Л., Шень Н.П. Карбапенемы в многопрофильном стационаре: некоторые клинические и экономические аспекты. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16(1):33-8.
  11. Post V., Hall R.M. AbaR, a large multiple-antibiotic resistance region found in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(6):2667-71.

## Использование антисинегнойной вакцины для профилактики и лечения госпитальных инфекций у пациентов с тяжелой ожоговой травмой

В.А. Багин<sup>1</sup>, Ю.Ю. Трофимова<sup>2</sup>, В.А. Руднов<sup>1,2</sup>, А.А. Голубкова<sup>2</sup>, А.А. Савицкий<sup>1,2</sup>, И.А. Коробко<sup>1</sup>, В.И. Вейн<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Цель.** Изучить возможность применения антисинегнойной вакцины для профилактики и лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

**Материал и методы.** Дизайн: одноцентровое, пилотное, проспективное, рандомизированное, параллельное исследование. Критерий включения: площадь ожогов 10–60% поверхности тела. Из рандомизированных пациентов 24 получили курс вакцины «Псевдовак» — группа Вакцина(+), а 24 не получили — группа Вакцина(–). Оценка течения заболевания проведена по разнице в летальности, по частоте госпитальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa* и другими микроорганизмами. Также проведена оценка длительности антимикробной терапии и потребления антибиотиков по методологии ATC/DDD.

**Результаты.** Количество пациентов с госпитальными инфекциями в группе Вакцина(+) составило 70,8%, в группе Вакцина(–) — 83,3%,  $P=0,4936$ . В группе Вакцина(+) количество пациентов, инфицированных и колонизированных штаммами *P. aeruginosa*, составило 9 (37,5%), а в группе Вакцина(–) — 15 (62,5%),  $P=0,1489$ .

В группе Вакцина(+) средние сроки начала синегнойной инфекции приходились на 17-е (14,3–28,3) сутки, а в группе Вакцина(–) — на 12-е (6,9–21,1) сутки,  $P=0,0726$ . Летальность в группах Вакцина(+) и Вакцина(–) составляла 12,5 и 25% соответственно,  $P=0,4613$ . В группе Вакцина(+) отмечалось снижение потребления антибиотиков на 9,3% — с 667 до 610 NDDD/1000 койко-дней. Общее количество пациентов, получивших антибиотики с антисинегнойной активностью, достоверно не изменилось. Потребление таких препаратов, как имипенем, меропенем, амикацин, цефепим и пиперациллин/тазобактам, снизилось на 84,5% — с 190 до 103 NDDD/1000 койко-дней.

**Выводы.** Применение вакцины «Псевдовак» для профилактики и лечения инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у пациентов с ожогами безопасно. Использование антисинегнойной вакцины может способствовать снижению потребления антибактериальных препаратов с антисинегнойной активностью.

**Ключевые слова:** ожоги, госпитальные инфекции, *P. aeruginosa*, вакцина «Псевдовак», потребление антибиотиков.

Контактный адрес:  
Владимир Анатольевич Багин  
Эл. почта: bagin@land.ru

## Use of the Anti-Pseudomonas Vaccine for Prophylaxis and Treatment of Nosocomial Infections in Patients with Severe Burn Trauma

V.A. Bagin<sup>1</sup>, Yu.Yu. Trofimova<sup>2</sup>, V.A. Rudnov<sup>1,2</sup>, A.A. Golubkova<sup>2</sup>, A.A. Savitzkiy<sup>1,2</sup>, I.A. Korobko<sup>1</sup>, V.I. Wein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital #40, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

**Objective.** To explore potential of anti-Pseudomonas vaccine for the prophylaxis and treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with severe burn trauma.

**Materials and Methods.** This was a pilot, single-center randomized, parallel group study which enrolled patients with burns involving 10 to 60% of the body surface area. A total of 24 patients have received a course of «Pseudovac» vaccine (vaccination group), and 24 patients were included in the control arm (non-vaccination group). Treatment arms were compared by mortality rate and incidence of nosocomial infections caused by *P. aeruginosa* and other microorganisms. Assessment of antimicrobial treatment duration and antibiotic consumption using ATC/DDD methodology was performed.

**Results.** Incidence rate of nosocomial infections was 70.8% and 83.3% in vaccinated and non-vaccinated patients, respectively ( $p=0.4936$ ). A total of 9 (37.5%) vaccinated patients and 15 (62.5%) non-vaccinated patients were found to be infected and colonized by *P. aeruginosa* strains ( $p=0.1489$ ). The average day of

*Pseudomonas* infection onset was 17 (14.3–28.3) and 12 (6.9–21.1) in vaccinated and non-vaccinated patients, respectively ( $p=0.0726$ ). The difference in mortality rate was not significant between the groups (12.5% and 25% of patients, respectively;  $p=0.4613$ ). There was 9.3% decrease in antibiotic consumption (from 667 to 610 NDDD/1000 bed-days) in vaccinated patients. There were no significant changes in a total number of patients who received anti-pseudomonas antibiotics. The overall consumption of imipenem, meropenem, amikacin, cefepime, and piperacillin/tazobactam was reduced by 84.5% (from 190 to 103 NDDD/1000 bed-days).

**Conclusions.** The «Pseudovac» vaccine used for the prophylaxis and treatment of infections caused by *P. aeruginosa* in patients with burns was shown to be safe. The use of anti-pseudomonas vaccine may contribute to reducing consumption of anti-pseudomonas agents.

**Key words:** burns, nosocomial infections, *P. aeruginosa*, «Pseudovac» vaccine, antibiotic consumption.

### Введение

Госпитальные инфекции являются одной из ведущих причин сепсиса и смерти у пациентов с ожоговой травмой [1]. Наиболее частая клиническая форма инфекции — раневая, возникающая из-за потери барьерной функции кожи, в результате чего происходит колонизация раны микроорганизмами с их последующей инвазией в более глубокие ткани. С точки зрения патофизиологии раневой инфекции ведущее значение имеет раннее удаление некротизированных тканей и восстановление целостности кожного покрова с использованием алло/аутографтоспонтантов. Практика, называемая в отечественной литературе «ранней некрэктомией», является главным фактором, препятствующим развитию сепсиса и снижающим летальность: OR=1,928 (1,10–3,37),  $p=0,021$  [2].

Важным звеном профилактики инфекций в ожоговых стационарах является соблюдение принципов инфекционного контроля и ряд специальных методов, среди которых особенно выделяются такие как: NPWT (Negative Pressure Wound Therapy), раневые покрытия с нанокристаллическим серебром (Acticoat, Smith and Nephew) и нитратом церия

(Flammacerium, Sinclair IS Pharma), гидроколлоидные повязки (Aquacell Ag, Convatec), а также различные варианты обработки раны с использованием антисептиков и детергентов [3]. Следует отметить, что даже в условиях, близких к идеальным, в силу наличия немодифицируемых факторов риска (большая площадь поражения, старший возраст, наличие ингаляционной травмы и проч.) частота инфекций в ожоговых ОРИТ весьма велика [4]. Известно, что среди возбудителей инфекций у пациентов с ожогами весьма значимую роль играет *Pseudomonas aeruginosa* [5]

Несмотря на рост этиологической значимости в развитии госпитальных инфекций представителей семейства энтеробактерий, *Pseudomonas aeruginosa* по-прежнему занимает высокое место в их структуре среди пациентов поливалентных ОРИТ. В исследовании EPIC II частота госпитальных инфекций, вызванных *Pseudomonas* spp., в ОРИТ составляла в зависимости от географического региона от 14,7 до 28,9% [6]. Кроме того, можно отметить катастрофическое нарастание резистентности госпитальных штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам. По данным INICC (International Nosocomial Infection Control

Consortium) и US NHSN (National Healthcare Safety Network) резистентность *P. aeruginosa* к фторхинолонам составляет от 30,5 до 42,1%, к пиперациллину/тазобактаму — от 20,2 до 36,2%, к имипенему/меропенему — от 23 до 47,2%, к цефепиму — от 12 до 100% [7].

В России уровень устойчивости к антибактериальным препаратам (АБП) оказался ещё большим. Так, согласно многоцентровым исследованиям РЕВАНШ и РИОРИТА частота выделения штаммов *P. aeruginosa* в ОРИТ достигала 29,9–34,6% среди всех грамотрицательных микроорганизмов; доля штаммов, нечувствительных к ципрофлоксацину, составляла 65,1%, к пиперациллину/тазобактаму — 42,4%, к имипенему — 39%, к цефепиму — 58,6% [8,9].

При нарастающей проблеме резистентности микроорганизмов — возбудителей госпитальных инфекций, клиницисты столкнулись с дефицитом эффективных антимикробных средств [10], в связи с чем актуальным становится поиск альтернативных путей борьбы с инфекцией. В частности, с целью формирования активного иммунитета к синегнойной инфекции компанией «IBSS Biomed» создана поливалентная антисинегнойная вакцина «Псевдовак». Вакцина состоит из 8 активных веществ, которые представляют собой надосадочные жидкости, содержащие структурные и внеклеточные антигены инактивированных штаммов *P. aeruginosa*, принадлежащих к 7 иммунотипам по классификации Фишера. Отобранные штаммы взяты из коллекции госпитальных штаммов Центральной лаборатории сывороток и вакцин в Варшаве [11]. Данные о клинической эффективности вакцины крайне ограничены и малодоступны [12, 13].

**Цель настоящего исследования:** изучить возможность применения антисинегнойной вакцины для профилактики и лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

### Материал и методы

Проведено пилотное, одноцентровое, проспективное, рандомизированное, параллельное исследование для изучения возможности применения поливалентной вакцины «Псевдовак» у пациентов с ожоговой травмой, госпитализированных в ожоговый центр города Екатеринбурга в 2014 году.

Критериями включения являлись: мужчины и женщины старше 18 лет, необходимость в госпитализации в ОРИТ, площадь ожогов от 10 до 60% поверхности тела, предполагаемая длительность госпитализации в ОРИТ не менее 10 суток.

Критериями исключения являлись: возраст пациента моложе 18 лет, площадь ожогов менее 10% или более 60%, несогласие пациента на включение в исследование, наличие таких плохо корригируемых состояний, как рефрактерный шок, остановка сердечной деятельности и проч. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Первичному скринингу были подвергнуты 68 пациентов, из них 48 полностью соответствовали критериям включения в исследование. Все пациенты или их родственники подписали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных. Все 48 пациентов были подвергнуты рандомизации методом конвертов: 24 пациента получили курс вакцинации препаратом «Псевдовак», что составило группу Вакцина(+), и 24 — его не получили — группа Вакцина(–). Всем пациентам проводилась стандартная интенсивная терапия ожоговой травмы, соответствующая действующим практическим рекомендациям [14].

Показанием для антибиотикотерапии служило развитие инфекционных осложнений, представленных, главным образом, инфекциями кожи и мягких тканей и инфекциями нижних дыхательных путей. Кроме того, антибиотики (цефазолин или ампициллин/сульбактам) назначались для профилактики развития ранней раневой инфекции пациентам с ожоговой поверхностью более 30% поверхности тела. Всего с этой целью цефазолин или ампициллин/сульбактам были назначены 13 (54,2%) пациентам из группы Вакцина(+) и 15 (62,5%) — из группы Вакцина(–),  $P=0,7697$ . Продолжительность антибиотикопрофилактики составляла 2–4 суток в зависимости от клинической ситуации. Полный алгоритм скрининга пациентов и формирования групп представлен на рис. 1.

Схема применения вакцины соответствовала инструкции производителя и была следующей: в 1-е сутки — 0,2 мл, 4-е сутки — 0,4 мл, 6-е сутки — 0,6 мл, 8-е сутки — 0,8 мл, 10-е сутки — 1,0 мл. Препарат вводился только внутримышечно в верхненаружный квадрант ягодичной области или передненаружную поверхность бедра.

Оценку тяжести состояния пациентов проводили, исходя из общей площади ожоговой поверхности, площади глубоких ожогов (III степень по МКБ-10), а также индекса Баух, рассчитанного как сумма площади поверхности ожогов в процентах и возраста в годах [15], наличию ингаляционной травмы. Бронхоскопия выполнялась всем пациентам с признаками ингаляционного поражения (ожоги в области лица, головы, охриплость голоса, кашель и проч.). Наличие и тяжесть ингаляцион-

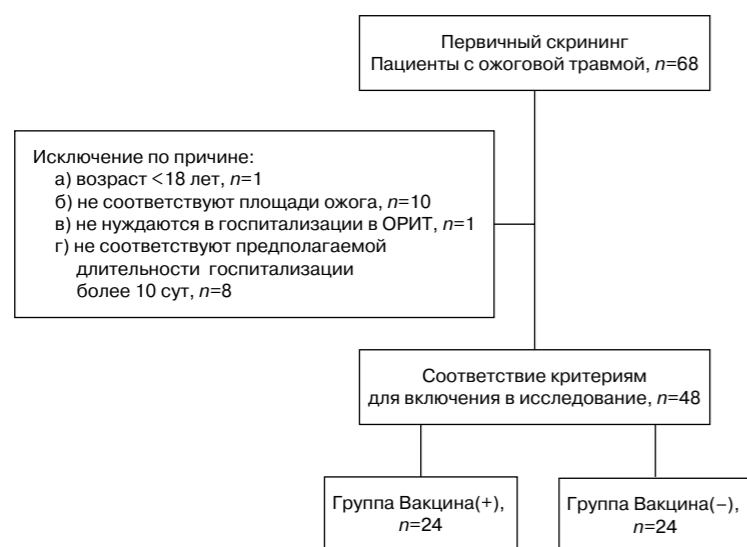


Рис. 1. Алгоритм скрининга пациентов и формирования групп

ной травмы оценивались согласно критериям F.W. Endorf и соавт. [16]: степень 0 – нет поражения, 1 – легкое, 2 – средней степени, 3 – тяжелое, 4 – массивное поражение дыхательных путей. В нашем исследовании диагнозу «Ингаляционная травма» соответствовала эндоскопическая картина I–IV степени поражения. Индекс коморбидности оценивался по Charlson, при расчете которого суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при возрасте пациента старше 49 лет [17].

Первичная клиническая оценка течения заболевания проведена по частоте госпитальных инфекций, а также колонизации раневых поверхностей и верхних дыхательных путей *P. aeruginosa* и другими микроорганизмами, по срокам начала госпитального суперинфицирования и по длительности госпитализации в ОРИТ и стационаре. Диагноз госпитальной инфекции основывался на критериях American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns [1]. Наличие микроорганизмов в биоптате раны, трахеобронхиальном аспирате или моче при КОЕ  $\leq 10^5/1$  г и отсутствии признаков инвазивной инфекции служило основанием для диагностики колонизации микроорганизмами, в противном случае выставлялся диагноз инфекции.

У всех пациентов выполнялась оценка особенностей антимикробной терапии с определением ее длительности, количества дней, свободных от применения антибиотиков, которое рассчитывалось по методологии АТС/DDD, рекомендуемой ВОЗ. Лекарственная «нагрузка» антибиотиками на паци-

ентов представлена в виде количества DDD (NDDD – Number of Defined Daily Dose) на 1000 койко-дней пребывания в ОРИТ и рассчитана по формуле:  $NDDD \text{ на } 1000 \text{ койко-дней} = (NDDD \text{ зарасчетный период} \times 1000) / \text{общее количество койко-дней за расчетный период}$ . Источником информации о величине DDD служил специализированный сайт ВОЗ – WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [18]. Статистическую обработку проводили при помощи программы MedCalc® (version 11.4.2.0., Бельгия). Для проверки наличия нормального распределения использовали тест Колмогорова-Смирнова. Для анализа количественных данных использовался t-критерий Стьюдента. При отсутствии условий для применения параметрических методов анализ количественных данных проводили при помощи U-теста Манна-Уитни. Данные представлены в виде Ме (95%ДИ), где Ме – медиана, 95%ДИ – 95% доверительный интервал. При оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону или точный критерий Фишера. Для сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05.

### Результаты исследований

Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1. Пациенты сравниваемых групп Вакцина(+) и Вакцина(-) не различались по полу, возрасту, общей площади ожоговой поверхности, площади глубоких ожогов и интегральным показателям тяжести – индексам Ваух и Charlson. Имели место некоторые различия по частоте ингаляционной травмы и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), но они были статистически недостоверными.

При рассмотрении первичных клинических исходов прежде всего нами проводился анализ распространенности госпитальных инфекций. В их структуре наибольшее значение имели инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) ожогового происхождения, частота которых в группах практически не различалась и составляла в группе Вакцина(+) 66,6%, а в группе Вакцина(-) – 62,5%. Второе место по частоте занимали инфекции дыхательных путей, включая вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП) и трахеобронхиты (ВАТ), частота которых в группах Вакцина(+) и Вакцина(-) соответствовала 12,5 и 29,2%. Разница не была достоверной ( $P=0,2864$ ), и отмеченная тенденция могла быть связана с большим количеством пациентов на ИВЛ

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	P
Пол, м/ж, n(%)	22/2(91,6/8,4)	20/4(83,3/16,7)	0,6661
Возраст, лет, Ме (95% ДИ)	42(30,7–52,7)	37,5(28,4–56,2)	0,7492
Общая площадь ожогов, %, Ме (95% ДИ)	33(25,0–40,0)	33(24,2–43,2)	0,7490
Площадь глубоких ожогов, %, Ме (95% ДИ)	5(0,0–12,0)	11(0,0–20,0)	0,1866
Ингаляционная травма, n(%)	18(75,0)	13(54,2)	0,2274
ИВЛ, n(%)	7(29,2)	12(50)	0,2378
Индекс Ваух, ЕД, Ме (95% ДИ)	80,5(60,2–90,0)	81(70,7–90,2)	0,8125
Индекс Charlson, ЕД, Ме (95% ДИ)	0,5(0,0–1,3)	0(0,0–1,7)	0,5912

Примечание. Индекс Ваух – интегральный показатель тяжести ожоговой травмы – выражается в усл. ед., при этом суммируются площадь поверхности ожогов в % и возраст (в годах). Индекс Charlson выражается в усл. ед. в зависимости от наличия и тяжести сопутствующей патологии.

в группе вакцинированных и соответственно имеющих дополнительный фактор риска инфицирования. Существенных различий по распространенности таких осложнений, как инфекции мочевыводящих путей и инфекции кровотока, в процессе исследования также не обнаружено. Общее количество пациентов с различными госпитальными инфекциями в группе Вакцина(+) составило 70,8%, а в группе Вакцина(-) – 83,3%,  $P=0,4936$  (табл. 2).

Столь внушительная распространенность госпитальных инфекций среди двух групп пациентов обусловлена наличием обширных повреждений кожных покровов и длительными сроками госпитализации, а также достаточно либеральными критериями диагностики раневой инфекции,

для которой достаточно лишь присутствия в ране и раневом струпе микроорганизмов в концентрации КОЕ  $> 10^5/1$  г биоматериала [1]. Следует обратить внимание, что для диагноза ИКМТ совсем не обязательно наличие признаков инвазивной инфекции и необходимость в антибактериальной терапии. Вакцина «Псевдовак» является относительно низко реактогенным иммунологическим препаратом, тем не менее в доступных исследованиях отмечаются следующие побочные эффекты: сыпь, головная боль, тошнота, недомогание, покраснение кожи в месте инъекции и кратковременное повышение температуры тела [11, 12]. В нашей работе из вышеперечисленных побочных эффектов мы регистрировали лишь повы-

Таблица 2. Первичные клинические исходы в исследуемых группах

Показатель	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	P
Госпитальные ИКМТ, n(%)	16(66,6)	15(62,5)	1,0000
ИНДП+ВАТ, n(%)	3(12,5)	7(29,2)	0,2864
Госпитальная КАИК, n(%)	0	2(8,3)	0,4893
Бактериemia, n(%)	1(4,2)	4(16,6)	0,3475
Госпитальная КАИМП, n(%)	2(8,3)	2(8,3)	1,0000
Общее количество пациентов с госпитальными инфекциями, n(%)	17(70,8)	20(83,3)	0,4936
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут, Ме (95% ДИ)	19,5(13,9–23,1)	19,0(11,0–25,9)	0,9098
Длительность госпитализации в стационаре, сут, Ме (95% ДИ)	33,5(25,9–46,1)	33,0(23,1–44,9)	0,9323
Общая летальность, n(%)	3(12,5)	6(25)	0,4613
Летальность от ожогового шока, n(%)	2(8,3)	1(4,2)	1,0000
Летальность от сепсиса, n(%)	1(4,2)	5(20,8)	0,1881
Летальность от сепсиса, вызванного <i>P. aeruginosa</i> , n(%)	0	2(8,3)	0,4893

Примечание. Здесь и в табл. 3: ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей (инфекции ожоговой раны) ВАТ – вентилятор-ассоциированный трахеобронхит КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока КАИМП – катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей

Таблица 3. Госпитальные инфекции и колонизация, вызванные *P. aeruginosa*

Показатель	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	P
Госпитальные ИКМТ, n(%)	8(33,3)	11(45,8)	0,5550
Колонизация КМТ, n(%)	0(0)	3(12,5)	0,2340
Колонизация КМТ+ ИКМТ, n(%)	8(33,3)	14(58,3)	0,1475
ИНДП+ВАТ, n(%)	1(4,2)	2(8,3)	1,0000
ИНДП+ВАТ + колонизация ВДП, n(%)	1(4,2)	2(8,3)	1,0000
Госпитальная КАИК, n(%)	0	0	-
Бактериемия, n(%)	0	0	-
Госпитальная КАИМП, n(%)	0	0	-
Общее количество пациентов с инфекцией и колонизацией, n(%)	9(37,5)	15(62,5)	0,1489
Сроки начала инфекции, сут, Ме (95% ДИ)	17(14,3–28,3)	12(6,9–21,1)	0,0726

**Примечание.** КМТ – кожа и мягкие ткани  
ВДП – верхние дыхательные пути.

шение температуры тела выше 38,5<sup>0</sup>С в группе Вакцина(+) у 13 пациентов (54,2%), а в группе Вакцина(-) – у 17(70,8%), P=0,3711. Летальность в группе Вакцина(+) составила 12,5%, а в группе Вакцина(-) – 25%, P=0,4613. Причинами смерти в группе Вакцина(+) были ожоговый шок у двух пациентов и сепсис у одного пациента, а в группе Вакцина(-) ожоговый шок у одного пациента и сепсис у пяти пациентов, причем два пациента скончались от прогрессирования сепсиса, вызванного *P. aeruginosa*, во всех случаях разница статистически не значима.

Поскольку исследуемая нами вакцина содержит антигены инактивированных штаммов *P. aeruginosa*, то и первоочередную значимость имел анализ распространенности госпитальных инфекций, вызванных этим микроорганизмом. Наиболее часто встречалась раневая инфекция. Частота ее в группе Вакцина(+) составила 33,3%, а в группе Вакцина(-) – 45,8%, P=0,5550. В группе вакцинированных пациентов колонизация раны *P. aeruginosa* отсутствовала, тогда как в группе Вакцина(-) у 3 из 24 пациентов или в 12,5% случаев раны были колонизированы этим микроорганизмом. В связи с этим в исследуемых группах мы сравнили частоту инфекции и колонизацию раны. В группе Вакцина(+) она составила 33,3%, а в группе Вакцина(-) – 58,3%, P=0,1475. Также в единичных случаях *P. aeruginosa* была возбудителем инфекции и колонизации дыхательных путей, включая пневмонию и трахеобронхит. Ни одного случая бактериемии, катетер-ассоциированной инфекции кровотока и катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей, вызванных *P. aeruginosa*, в исследуемых группах не зарегистрировано. При суммировании всех слу-

чаев госпитального инфицирования и колонизации, вызванных *P. aeruginosa*, была обнаружена отчетливая тенденция к их уменьшению у вакцинированных обожженных. В группе Вакцина(+) количество пациентов, инфицированных и колонизированных штаммами *P. aeruginosa*, составило 9 (37,5%), а в группе Вакцина(-) – 15 (62,5%), P=0,1489. Также в группе Вакцина(+) средние сроки дебюта госпитальной синегнойной инфекции приходились на 17-е (14,3–28,3) сутки, тогда как в группе Вакцина(-) значительно раньше – на 12-е (6,9–21,1) сутки, P=0,0726 (табл. 3).

Представлялось чрезвычайно важным проведение сравнительного анализа особенностей антибактериальной терапии в исследуемых группах. Необходимость в назначении антибиотиков в группах Вакцина(+) и Вакцина(-) возникала примерно с одинаковой частотой и составила 75 и 79,2% соответственно, P=1,0000. Продолжительность АБТ в группах практически не различалась. Потребность в назначении препаратов с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам) в группе вакцинированных пациентов была несколько ниже, по сравнению с группой невакцинированных и составляла соответственно 20,8 и 41,7%, разница статистически недостоверна (P=0,2129). Прослежена отчетливая тенденция к увеличению количества дней, свободных от антибактериальной терапии во время пребывания в ОРИТ. Так, в группе Вакцина(+) это было 11 (3,0–12,3) суток, а в группе Вакцина(-) – 5,5 (2,0–11,0) суток, P=0,2420 (табл. 4).

При оценке лекарственной «нагрузки» антибиотиками, используя методологию АТС/DDD, было установлено, что в группе вакцинированных пациентов несколько снижается общее потребление анти-

Таблица 4. Особенности антимикробной терапии в исследуемых группах

Показатель	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	P
АБ терапия, n(%)	18(75)	19(79,2)	1,0000
Назначение антисинегнойных АБ, n(%)	5(20,8)	10(41,7)	0,2129
Длительность АБ терапии, сут, Ме (95% ДИ)	11(8,2–16,0)	12(8,0–15,9)	0,7726
Дни, свободные от АБ терапии, сут, Ме (95% ДИ)	11(3,0–12,3)	5,5(2,0–11,0)	0,2420

**Примечание.** АБ – антибиотики

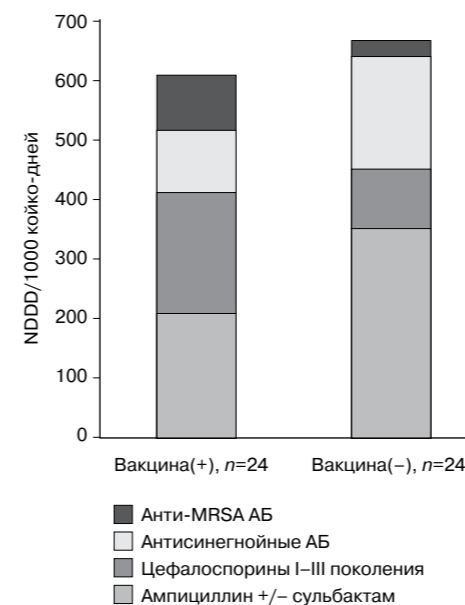


Рис. 2. Потребление АБ в исследуемых группах.

NDDD – Number of Defined Daily Dose  
MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
Цефалоспорины I–III поколения – цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефоперазон  
Антисинегнойные АБ – имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам  
Анти-MRSA АБ – линезолид, ванкомицин

бактериальных средств – 610 NDDD/1000 койко-дней, по сравнению с 667 NDDD/1000 койко-дней в группе Вакцина(-). В исследуемых группах пациентов спектр назначенных антибиотиков существенно различался. В группе Вакцина(+) по сравнению с группой Вакцина(-) потребление цефалоспоринов I–III поколения составило 206 и 96 NDDD/1000 койко-дней, анти-MRSA антибиотиков – 94 и 24 NDDD/1000 койко-дней соответственно. В то же время потребление таких препаратов, как имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам, направленных на терапию синегнойной инфекции, в группе Вакцина(+) было существенно ниже по сравнению с группой Вакцина(-) – соответственно 103 и 190 NDDD/1000 койко-дней (рис. 2).

## Обсуждение результатов

За последнее время достигнут существенный прогресс в терапии пациентов с ожоговой травмой. Успехи клиницистов прежде всего связаны с улучшением качества хирургического лечения ожоговой раны, применением современных антисептических и антибактериальных повязочных материалов. Определенный эффект достигнут и в эпидемиологическом контроле над госпитальными инфекциями. Тем не менее, пациент с обширными ожоговыми ранами подвергается повышенной опасности госпитального суперинфицирования. В ряде исследований показано, что основная роль в этиологической структуре госпитальных инфекций принадлежит грамотрицательным микроорганизмам, а среди них – *Pseudomonas aeruginosa* [5, 8, 9]. Антибактериальная терапия в определенной степени способствует снижению летальности и улучшению результатов терапии, однако такие факторы, как концентрация тяжелых пациентов в ОРИТ и повышенное потребление антибиотиков способствуют селекции резистентных госпитальных микроорганизмов. Естественным выходом из создавшейся ситуации представляется формирование активного иммунитета к наиболее эпидемиологически значимым микроорганизмам. Существенным ограничивающим моментом является время, необходимое для продукции антител, поэтому пациенты с ожоговой травмой представляют удачную клиническую модель, поскольку несколько суток после госпитализации раневые поверхности не инфицированы, а лишь колонизированы микроорганизмами.

Применение вакцины «Псевдовак» в Польше было разрешено в 1983 г. Некоторые другие вакцины не были внедрены в клиническую практику в связи с их слишком высокой реактивностью или недостаточным подтверждением эффективности. Однако количество клинических данных о применении вакцины «Псевдовак» ограничено. Исследование S. Sakiel, проведенное в 1984 году, показало, что после применения вакцины имеется увеличение титра антител к *P. aeruginosa* и кроме

того ускоряется время заживления ран [12]. Еще в одном небольшом исследовании у 30 пациентов с ожоговой травмой (преимущественно детей с поверхностными ожогами) авторы показали снижение частоты встречаемости *P. aeruginosa* в биологическом материале после 6 перевязок, однако отчетливой взаимосвязи с применением «Псевдовак» не прослеживается (Dziadur-Goldsztain Z. et al., 1992). В наиболее широкомасштабном исследовании (Cieslik K. et al., 2008), в которое вошли 244 пациента, показано существенное ускорение заживления ожоговой раны, уменьшение длительности госпитализации и затрат на лечение, а также снижение риска бактериемии, сепсиса и смерти [13].

В проведенном нами исследовании вакцина «Псевдовак» не показала существенного влияния на летальность и общую распространенность таких госпитальных инфекций, как ИКМТ, инфекции дыхательных путей, катетер-ассоциированной инфекции кровотока и катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей. Однако нами отмечена отчетливая тенденция к снижению частоты инфицирования и колонизации штаммами *P. aeruginosa*, а также более поздние сроки начала синегнойной инфекции. Наиболее важным в исследовании мы считаем получение данных о возможном уменьшении потребления антибактериальных препаратов в группе вакцинированных пациентов.

Ограничительная стратегия применения антибиотиков является предметом неустанной заботы как национальных профессиональных организаций, так и Всемирной Организации Здравоохранения. В настоящее время уже не вызывает сомнения, что управление назначением антибиотиков является важнейшей стратегией эпидемиологического контроля [19, 20]. В нашей работе в группе Вакцина(+) отмечается незначительное снижение потребления антибактериальных препаратов на 8,5% с 667 до 610 NDDD/1000 койко-дней. Более существенным является изменение структуры назначенных антибиотиков. Несмотря на то, что общее количество пациентов, получавших антиби-

отики с антисинегнойной активностью, достоверно не изменилось, общее потребление таких препаратов как имипенем, меропенем, амикацин, цефепим и пиперациллин/тазобактам, снизилось на 45,8% или с 190 до 103 NDDD/1000 койко-дней.

Существенным лимитирующим моментом исследования является пилотный характер и малая выборка, а также отсутствие данных о преобладающих имунотипах *P. aeruginosa* в нашем ожоговом центре. Можно предположить, что клиническая эффективность вакцины будет определяться и сходством её серотипов, и антигенной структуры штаммов синегнойной палочки в конкретном отделении. Обнаруженные нами тенденции позволяют рекомендовать проведение более масштабного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования по определению клинической эффективности и безопасности вакцины «Псевдовак» в ожоговых стационарах РФ.

### Заключение

Применение вакцины «Псевдовак» в раннем периоде тяжелой ожоговой травмы не сопровождается развитием нежелательных лекарственных явлений. Вместе с тем, её назначение не оказывает значимого влияния на распространенность нозокомиальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в период пребывания в ОРИТ, но может способствовать снижению потребления антибактериальных препаратов с антисинегнойной активностью. Обнаруженные нами тенденции позволяют рекомендовать проведение более масштабного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования по определению клинической эффективности и безопасности вакцины «Псевдовак» в ожоговых стационарах РФ.

### Выражение признательности

Авторы выражают признательность главному клиническому фармакологу Луговкиной Т.К. и главному бактериологу Управления здравоохранения города Екатеринбурга Розановой С.М. за оказанное содействие в проведении исследования.

### Литература

1. Greenhalgh D.G., Saffle J.R., Holmes J.H., et al. American burn association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 2007; 28:776-90.
2. Pavoni V., Giancesello L., Paparella L., Buoninsegni L.T., Barboni E. Outcome predictors and quality of life of severe burn patients admitted to intensive care unit. *Scand J Trauma. Resuscitation and Emergency Medicine* 2010, 18:24.

3. Coban Y.K. Infection control in severely burned patients. *World J Crit Care Med* 2012; 1(4):94-101.
4. American Burn Association, National Burn Repository 2014. Available from: URL: <http://www.ameriburn.org/2014NBRAnnualReport.pdf>.
5. Keen E.F., Robinson B.J., Hospenhal D.R., Aldous W.K., Wolf S.E., Chung K.K., Murray C.K. Incidence and bacteriology of burn infections at a military burn center. *Burns*. 2010; 36(4):461-8.

6. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323-9.
7. Rosenthal V.D., Bijie H., Maki D.G., et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Amer J Infection Control* 2012; 40:396-407.
8. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(2):163-79.
9. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТа. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13 (4):294-303.
10. Powers J.H. Antimicrobial drug development—the past, present and future. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 4):23-31.
11. Инструкция к препарату «Псевдовак». Доступно из: URL: [http://www.biomed.pl/resources/document/Ulotki\\_PDF/Pseudovac\\_Ulotka\\_5U002P\\_13.03.2014\\_Al.Jerozol.pdf](http://www.biomed.pl/resources/document/Ulotki_PDF/Pseudovac_Ulotka_5U002P_13.03.2014_Al.Jerozol.pdf).
12. Sakiel S., Schiller B., Buchowicz I., et al. Anti-Pseudomonas immunoglobulin. IV. Combined anti-Pseudomo-

- nas immunoglobulin and Pseudomonas vaccine immunotherapy of burned patients—clinical investigations. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1984; 32:523-8.
13. Сайт компании IBSS Biomed. Доступно из: URL: <http://mbiotechlimited.com/content/pseudovac>.
14. Jeschke M.G., Kamolz L.P., Shahrokhi S., editors. *Burn Care and Treatment: A Practical Guide*. Vienna: Springer Vienna; 2013.
15. Baux S., Mimoun M., Saade H., et al. Burns in the elderly. *Burns* 1989; 15:239-40.
16. Endorf F.W., Gamelli R.L. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J Burn Care Res* 2007; 28:80-3.
17. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-83.
18. O Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2015. Available from: URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index).
19. Versporten A. WHO/Europe-ESAC Project Group. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14:381-7.
20. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. М.; 2012.

## Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления

Д.А. Каштанова, Л.В. Егшатын, О.Н. Ткачева

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

В статье изложены современные представления о механизмах воздействия микробиоты кишечника на хроническое системное воспаление. Данные последних лет позволяют предположить тесную взаимосвязь многих нозологий с состоянием микробиоты кишечника. Все чаще эпидемиологические и клинические исследования подтверждают взаимосвязь работы иммунной системы с составом микробиоты кишечника, количественные и качественные изменения

которого могут индуцировать или подавлять вялотекущее воспаление и, тем самым, влиять на развитие неинфекционных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, аллергические реакции и т.д.

**Ключевые слова:** вялотекущее воспаление, микробиота кишечника, медиаторы воспаления, липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликаны, Т-регуляторные клетки.

## The Involvement of Human Gut Microbiota in Chronic Systemic Inflammation

D.A. Kashtanova, L.V. Egshatyan, O.N. Tkachyova

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

This article presents current view about the mechanisms of human gut microbiota influence on chronic systemic inflammation. Over the last years, evidence of close relationship between different medical conditions and gut microbiota status has been obtained. Epidemiological and clinical studies confirmed an association between immune system function and gut microbiota composition. Also, it has been found that qualitative and quantitative

changes in gut microbiota could induce or inhibit chronic inflammation and, therefore, influence on the development of non-infectious diseases, such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, allergic reactions etc.

**Key words:** chronic inflammation, gut microbiota, pro-inflammatory mediators, lipopolysaccharide, lipoteichoic acid, peptidoglycan, regulatory T-cells.

### Введение

Организм человека является одной из плотно населенных сред обитания на Земле. Число микроорганизмов, обитающих в такой «биологической системе», насчитывает порядка 100 триллионов

бактерий, что значительно превышает общее число эукариотических клеток всех тканей и органов человека. Только 10% клеток организма являются нашими собственными, остальные 90% принадлежат бактериям. Совокупность всех микроорганизмов человека называется микрофлорой или микробиотой, а совокупность их генов — метагеном. При этом метагеном человека в 100–150 раз больше генома самого человека [1].

Контактный адрес:  
Дарья Андреевна Каштанова  
Эл. почта: dr.kashtanova@gmail.com

Большая часть микроорганизмов приходится на желудочно-кишечный тракт. В 1 г слюны количество *колониеобразующих единиц* (КОЕ) составляет  $10^8$ – $10^{10}$ , в желудочном соке —  $10^3$  КОЕ/г, в двенадцатиперстной и тощей кишках  $10^2$ – $10^4$  КОЕ/г, в подвздошной кишке и ободочной кишке порядка  $10^{10}$  КОЕ/г и  $10^{10}$ – $10^{12}$  КОЕ/г, соответственно [2, 3]. До 90% численного состава *микробиоты кишечника* (МК) приходится на бактерии филумов (типов) *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria* и некоторые меньшие по численности филумы, такие как *Akkermansia*, *Eubacterium* и *Subdoligranulum* [3].

В последние годы активно обсуждаются механизмы взаимодействия изменений качественного и количественного состава МК и вялотекущего хронического воспаления. Воспаление относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов. Помимо острых процессов воспаления выделяют также вялотекущее или *хроническое системное воспаление* (ХрСВ) [5]. Под ХрСВ понимается хроническая избыточная продукция активированной иммунной системой, прежде всего ее мононуклеарным фагоцитирующим звеном, различных белков воспаления. В отличие от острого воспаления, когда секреция этих белков увеличивается в десятки и сотни раз, при ХрСВ она повышается всего в 3–5 раз. При хроническом системном воспалении происходит формирование относительно компенсированного равновесия между действием повреждающего фактора и системной воспалительной реакцией с одной стороны, и буферными системами противовоспалительной резистентности — с другой [6].

В настоящее время убедительно показано, что индуцируемый цитокинами острофазный ответ связан с дислипидемией, *инсулинорезистентностью* (ИР), атеросклерозом, онкологическими заболеваниями [7]. Считается, что именно хроническое системное воспаление является связующим звеном между инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного и липидного обменов, ожирением, *сердечно-сосудистыми заболеваниями* (ССЗ), заболеваниями печени и т.д.

Значительная роль в индукции хронического воспаления отводится грамотрицательным бактериям, компонентом мембраны которых является липополисахарид, представляющий собой эндотоксин. С другой стороны, некоторые представители микробиоты способны подавлять процессы вялотекущего воспаления путем продукции таких метаболитов, как короткоцепочечные жирные кислоты, играющие огромную роль в работе иммунной системы. Доказана взаимосвязь состава микробиоты с количеством *Т-регуляторных клеток* (Treg),

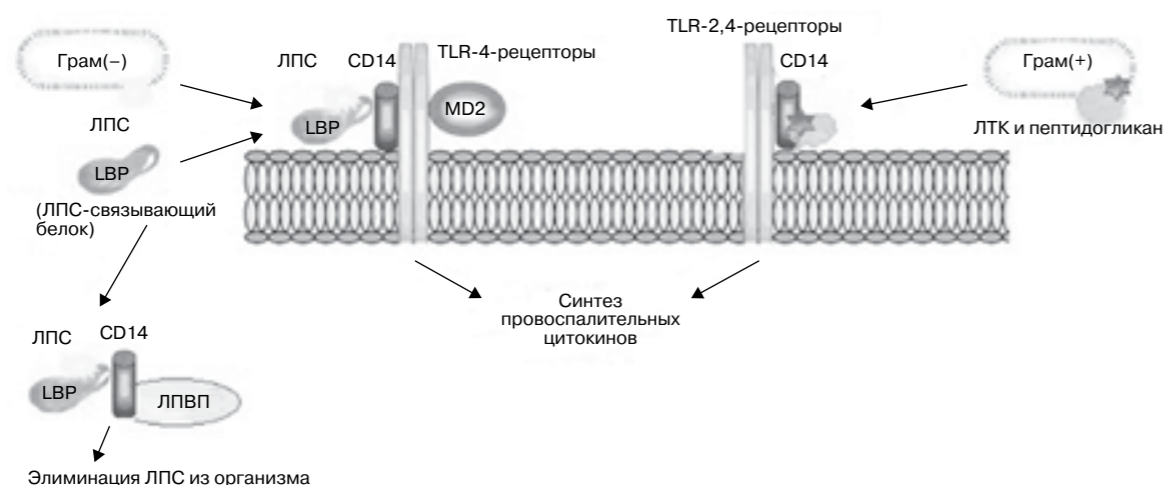
осуществляющих супрессорные функции. Описана также взаимосвязь состояния микробиоты кишечника с изменениями уровней *сывороточного амилоида А3* (SAA3) — важного фактора в развитии хронических неинфекционных заболеваний, связанных с ХрСВ.

### 1. Участие микробиоты в активации процессов воспаления

Основа распознавания во врожденном иммунитете — это узнавание молекулярных паттернов. Примерами таких паттернов служат липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты грамположительных микроорганизмов. В последние годы оживленно дискутируется роль стимуляции рецепторов врожденного иммунитета молекулярными паттернами, что связано с повышенной секрецией цитокинов и развитием хронического системного воспаления. ХрСВ обуславливает феномен воспаления жировой ткани, проявляющийся инфильтрацией ткани макрофагами, повышением секреции адипокинов, хемокинов. Совокупность этих сдвигов способствует развитию ожирения, СД II типа и атеросклероза [8].

#### 1.1. Липополисахарид в развитии воспаления

*Липополисахарид* (ЛПС) является основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий. ЛПС состоит из трех фрагментов: липида А — консервативной части, практически одинаковой у грамотрицательных бактерий; ядра или центрального олигосахарида; высоковариабельной иммуногенной полисахаридной части (О-антигена). Из всех фрагментов ЛПС ответственным за токсичность является гидрофобный липид А. ЛПС в организме человека играет роль эндотоксина. Высвобождение его происходит в процессе физиологической гибели микроорганизмов, вызванной антибиотиками, системой комплемента или фагоцитозом, а также при синтезе компонентов внешней мембраны во время жизнедеятельности бактерий. Физиологические концентрации ЛПС необходимы для поддержания нормального функционирования иммунной системы организма, они способны повышать неспецифическую резистентность к инфекциям и опухолям [9]. Транслокация ЛПС из кишечника в региональные лимфатические узлы и кровь происходит при нарушении барьерной функции кишечника [10], например при употреблении продуктов, обогащенных жирами животного происхождения. Это приводит к «метаболической эндотоксемии» и системному воспалению. При высоком содержании жиров в пище еще одним из механизмов эндотоксемии является увеличе-



**Рис. 1.** Участие липополисахарида, пептидогликанов и липотейхоевых кислот в процессе воспаления. Примечание: Грам(–) – грамотрицательные бактерии; ЛПС – липополисахарид; LBP – ЛПС-связывающий белок; CD14 – мембранный рецептор; MD2 – белок системы врождённого иммунитета; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4-го типа, ЛТК – липотейхоевая кислота.

ние количества желчи. Желчь обладает сильными антимикробными свойствами, но некоторые семейства, например *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides*, имеют более высокую устойчивость к желчи, таким образом, их содержание повышается. Кроме того, желчь оказывает некоторое влияние на проницаемость слизистой оболочки [11]. После попадания в кровотоки ЛПС, являясь патоген-ассоциированным молекулярным паттерном, распознается клетками миеломоноцитарного ряда [12]. Паттерн-распознающие рецепторы экспрессируются лейкоцитами, и главную роль среди них играют клеточные Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) [13]. У человека идентифицировано 10 видов TLR (TLR1-10) [14], наиболее детально изучены TLR-2 и TLR-4. TLR-4 является специфичным для ЛПС, эти рецепторы находятся в большом количестве в жировой ткани, на мембране моноцитов, макрофагов, миелоидных, эндотелиальных, тучных клеток, клеток эпителия кишечника, что объясняет влияние ЛПС на различные ткани организма [15]. Лигандами TLR-4 являются также насыщенные жирные кислоты [16].

К паттерн-распознающим рецепторам относятся также мембранные рецепторы (CD14, CD18, селектины и др.) и растворимые молекулы, которые распознают ЛПС, например *липополисахарид-связывающий белок* (Lipopolysaccharide binding protein – LBP) и компоненты системы комплемента. Посредством LBP липополисахариды связываются с протеином CD14. Рецептор CD14 не имеет внутриклеточной части, нужной для проведения активационного сигнала. Его функция заключает-

ся в связывании ЛПС и формировании высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR-4, то есть комплекса TLR-4 / LBP / CD14 (рис. 1).

Гликопротеин CD14 существует в двух формах – свободной и мембраносвязанной. Взаимодействие со свободной формой CD14 комплекса LBP/ЛПС предопределяет его связывание и передачу сывороточным *липопротеинам высокой плотности* (ЛПВП), которые служат своеобразным «стоком» для ЛПС и обеспечивают элиминацию ЛПС. Таким образом, ЛПВП снижают выраженность ЛПС-ассоциированных эффектов.

Взаимодействие LBP/ЛПС с мембраносвязанной формой CD14 катализирует связывание LBP/ЛПС с мембрано-ассоциированным протеином MD-2 (белком системы врождённого иммунитета), который повышает аффинность и стабильность всего комплекса CD14/TLR4/MD2 (см. рис. 1) [17, 18]. Сигнал, передающийся в клетку через TLR-4, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов – *интерлейкинов* (IL) – IL-1, IL-6, IL-18, *фактора некроза опухоли α* (ФНО-α), интерферона I типа, хемокинов. Также происходит активация цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов I типа – IL-12, IL-23, IL-27 [18]. В утилизации ЛПС участвуют, главным образом, рецепторы-«мусорщики» печени и белки CD18, которые, связывая ЛПС, запускают фагоцитоз подобных частиц.

В исследовании В. Viagi и соавт. доказана взаимосвязь между уровнями IL-6, IL-8 и количеством грамотрицательных бактерий типа *Proteobacteria* [19]. Различные грамотрицатель-

ные бактерии, населяющие ЖКТ, в разной степени иммуногенны. Так, эндотоксическая активность ЛПС *Bacteroides fragilis* относительно низкая по сравнению с активностью липополисахарида *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* [20].

## 1.2. Липотейхоевые кислоты и пептидогликаны в развитии воспаления

Кроме ЛПС грамотрицательных бактерий, CD14 связывает также компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий (пептидогликаны и липотейхоевую кислоту) и способствует их распознаванию TLR-2 и TLR-4.

Патогенность грамположительных бактерий обеспечивают *липотейхоевые кислоты* (ЛТК) и пептидогликаны. Они функционально сходны с эндотоксином грамотрицательных бактерий, также являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, цитокин-стимулирующими бактериальными компонентами и лигандом для рецепторов TLR [21, 22]. Пептидогликан грамположительных бактерий является важнейшим элементом клеточной стенки, составляющим 40–90% ее массы и обеспечивающим ее прочностные, рецепторные и другие функции. Активация макрофагов под влиянием пептидогликана способствует повышению их метаболической активности. Кроме того, пептидогликан стимулирует выделение макрофагами ИЛ-1 [23]. Пептидогликан распознается TLR-2 и TLR-4, однако по данным последних лет, TLR распознают не только пептидогликан, но и тейхоевые кислоты [24]. Тейхоевые кислоты, связанные с гликолипидами мембран, называются липотейхоевыми кислотами [25]. Высвобождение ЛТК происходит также в результате лизиса бактерий [26].

## 2. Участие микробиоты в подавлении процессов воспаления

В то же время некоторые бактерии кишечной микробиоты способны препятствовать развитию воспаления посредством подавления микроорганизмов, запускающих воспалительные реакции, улучшения барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ, или же напрямую воздействуя на каскад воспалительной реакции.

По данным В. Viagi и соавт. [19] количество *Clostridium* кластера XIVa [27] имеет обратную корреляцию с уровнями IL-6 и IL-8, принимающих участие в системном воспалении. Кроме того, была доказана достоверная связь низкого уровня *Faecalibacterium prausnitzii* с высокими уровнями провоспалительных цитокинов [28]. *Faecalibacterium prausnitzii*, как и *Lactobacillus*

*paracasei*, влияет на снижение секреции IL-8 и на соотношение IL10/IL12 – маркер, признанный достоверным индикатором воспаления [28].

## 2.1. Т-регуляторные клетки в подавлении воспаления

В центре внимания фундаментальной и клинической иммунологии в настоящее время находится важнейшая регуляторная субпопуляция Т-лимфоцитов – *Т-регуляторные клетки* (Treg). Они оказывают супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток – на эффекторные Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы. Основная функция Treg-клеток направлена на контроль иммунного ответа: они контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через угнетение активности Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток [29, 30]. Treg-клетки играют фундаментальную роль в контроле аутоиммунитета, аллергических реакций и трансплантационной толерантности.

В ряде исследований была показана связь между микробиотой кишечника и Treg-клетками. Основными специфическими маркерами Treg являются CD4, CD25 и FoxP3.

Т-регуляторные клетки экспрессируют транскрипционный фактор FoxP3 (forkhead box protein 3), связанный с X-хромосомой ядерный фактор транскрипции генов, ответственный за дифференцировку Т-клеток и экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа [31]. Показано также, что FoxP3 может ингибировать факторы транскрипции NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов) и NF-κB (ядерный фактор транскрипции каппа В) [32]. Ярким примером роли гена FoxP3 служит развитие у детей с мутацией его гена IPEX-синдрома (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) – синдрома дисрегуляции иммунитета, при котором развиваются полиэндокринопатии, энтеропатии, характеризующиеся полиорганной аутоиммунной патологией, аллергические проявления, гематологические нарушения [33].

На поверхности Treg экспрессируются рецепторы к цитокину IL-2 – CD4+ и CD25+ [34,35]. Treg предотвращают не только аутоиммунные расстройства, но и контролируют иммунный ответ против вирусов, паразитов, бактерий и грибов [36] и предотвращают патологические иммунные реакции на собственную микрофлору. Наконец, Treg контролируют противоопухолевый иммунитет [37].

В исследовании А. Gronio и соавт. изучалось действие пробиотика, содержащего *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus aci-*



*dophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium infantis* и *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* в течение 12 месяцев [38]. По окончании исследования в группе пациентов, принимавших пробиотик, отмечалось значительное увеличение числа CD4+ и CD25+ клеток в подслизистом слое кишечника по сравнению с исходными значениями. У этих пациентов также снизилась экспрессия IL-1 $\beta$  и повысилась экспрессия FoxP3 [38].

В другом открытом клиническом исследовании оценен эффект пробиотического йогурта, содержащего *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 через 30 дней после начала приема. По окончании эксперимента выявлено повышение количества CD4+ CD25+ клеток и снижение концентрации IL-12, а также ФНО- $\alpha$ - и IL-12-продуцирующих моноцитов и миелоидных дендритных клеток в крови пациентов [39].

## 2.2. Короткоцепочечные жирные кислоты в подавлении воспаления

**Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)**, или летучие жирные кислоты — монокарбоновые кислоты, являющиеся одним из продуктов микробной ферментации углеводов, жиров и белков. КЦЖК — маркеры относительного благополучия в кишечнике, они вырабатываются в основном анаэробными бактериями. Основными КЦЖК являются уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, изовалериановая [40]. Неразветвленные КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная) образуются при анаэробном брожении углеводов, а метаболизм белков и продуктов их расщепления ведет к образованию разветвленных кислот — изомасляной и изовалериановой. Важным параметром гомеостаза в кишечнике является уровень КЦЖК. КЦЖК поддерживают слабокислую среду, что позволяет бутират-продуцирующим бактериям конкурировать с грамотрицательными и сохранять равновесие микрофлоры. При нормальном уровне содержания КЦЖК тормозится рост и размножение патогенных штаммов, которые в большинстве своем питаются белковыми субстратами. Это способствует подавлению гнилостных процессов и уменьшению образования аммиака, сульфидов, эндогенных канцерогенов, ароматических аминов. А уменьшение содержания этих кислот влечет за собой увеличение числа грамотрицательных бактерий и соответственно ЛПС [41].

Наибольшую концентрацию в просвете толстой кишки составляет ацетат (60%), в меньшей степени — пропионат (25%) и бутират (15%) [42].

В настоящее время хорошо изучен противовоспалительный эффект масляной кислоты, который происходит в основном за счет снижения активности гистоновой ацетилазы и ингибирования активации связанного с ней ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) эпителиоцитов толстой кишки. Бутират подавляет активность фактора NF- $\kappa$ B, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа и отвечает за продукцию цитокинов, что приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов, подавляет пролиферацию и активность Т-клеток [43, 44].

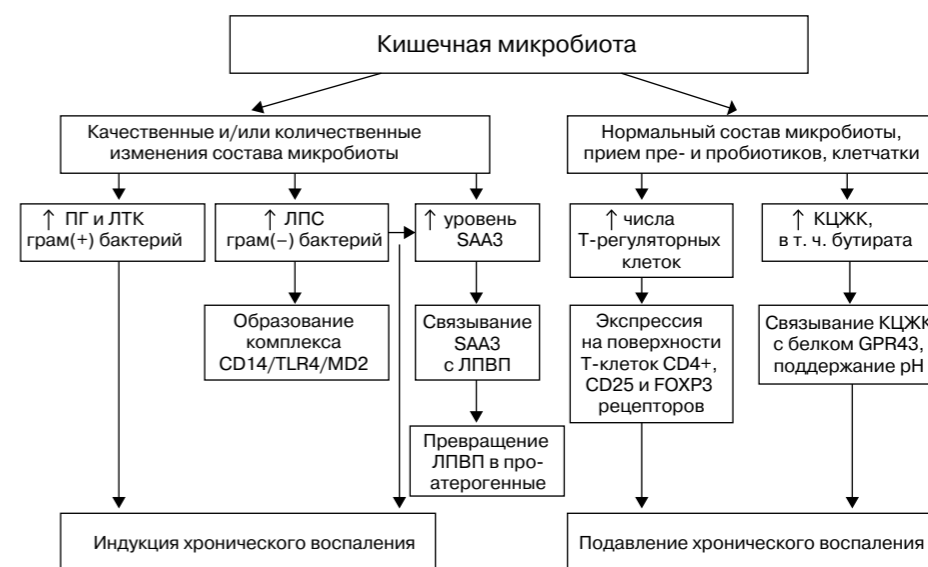
Бутират-продуцирующими бактериями являются представители грамположительной группы *Firmicutes*, например *Eubacterium rectale/Roseburia* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* [41, 45]. По данным Н. Sokol и соавт., *F. prausnitzii* обладает противовоспалительным действием в сигнальных системах, и выделяемый ими бутират блокирует активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B [45]. В ряде исследований доказано снижение уровня провоспалительных цитокинов при увеличении потребления пищевых волокон или препаратов КЦЖК [46, 47].

КЦЖК связываются с белком GPR43, одним из рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors). GPR43 участвует в регуляции активности иммунной системы и воспаления, осуществляет межклеточную коммуникацию в иммунной системе. Такое взаимодействие необходимо для нормального разрешения процесса воспаления [48]. В исследовании [49] показано, что при дефиците GPR43 на экспериментальных моделях мышей с хроническими воспалительными заболеваниями воспалительные процессы не разрешались. Дисрегуляция процессов воспаления наблюдалась и у стерильных мышей, у которых были рецепторы GPR43, но отсутствовали бутират-продуцирующие бактерии.

Еще одним важным механизмом является участие КЦЖК в регуляции кишечной моторики. Поддержание активной перистальтики способствует дезинтоксикационной функции — выведению продуктов метаболизма белков, токсинов, канцерогенов.

## 3. Сывороточный амилоид А3 и микробиота

**Сывороточный амилоидный белок (SAA)**, как и С-реактивный белок, синтезируется в период острой фазы. У человека существуют четыре формы SAA (SAA 1–4). Сывороточные амилоиды А являются маркерами и медиаторами воспаления, при остром воспалительном процессе их уровень повышается в 1000 раз, при вялотекущем — в 5–10 [50, 51]. В острой фазе воспаления гепатоциты секретируют *липопротеины высокой плотности*



**Рис. 2.** Участие микробиоты кишечника и их метаболитов в процессах воспаления. Примечание: см. рис. 1; ПГ — пептидогликан, ЛТК — липотейхоевые кислоты, CD14, CD4, CD5 — рецепторы; MD2 — белок системы врожденного иммунитета, TLR4 — Toll-подобный рецептор 4-го типа, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, SAA3 — сывороточный амилоид А3, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, FOXP3 — связанный с X-хромосомой ядерный фактор транскрипции генов, GPR43 — рецептор, сопряженный с G-белком.

(ЛПВП), в которых до 80% аполипопротеинов А-1 замещено на SAA [51]. Синтез SAA приводит к снижению в крови содержания холестерина-ЛПВП и аполипопротеинов А-1. При связывании SAA с ЛПВП увеличивается захват холестерина из ЛПВП макрофагами в 1,7 раз. Таким образом, взаимодействие ЛПВП с SAA приводит к утрате присущих им антиатерогенных свойств и превращению в проатерогенные [50, 51].

SAA обладают многими иммуномодуляторными свойствами, они могут индуцировать хемотаксис и экспрессию молекул адгезии, обладают цитокин-подобными свойствами. С повышением уровня SAA ассоциированы такие состояния, как ожирение, хроническая гипергликемия, ИР и ССЗ [53].

На синтез SAA влияют некоторые провоспалительные цитокины: IL-1, -2, -6, -11, ФНО- $\alpha$ , *интерферон-гамма* (ИФ- $\gamma$ ). Наибольшим влиянием на выработку SAA обладают IL-1, IL-6 и ФНО- $\alpha$  [54].

В эксперименте С.С. Reigstad и соавт. исследованы уровни SAA3 у стерильных мышей и мышей, выросших в привычных условиях (conventionally raised, CONV-R). У CONV-R мышей экспрессия SAA3 была существенно выше в жировой ткани и толстой кишке. В тканях толстой кишки CONV-R мышей была повышена экспрессия ФНО- $\alpha$ . Было выявлено, что SAA3 частично регулируется через сигнальные пути TLR, а клеточными источниками SAA3 являются эпителиальные клетки и макрофаги толстой кишки. Также показано, что эпителиаль-

ная экспрессия SAA3 может быть ответом на ЛПС грамотрицательных бактерий. *In vitro* показано, что под влиянием ЛПС эпителиальные клетки и макрофаги индуцируют экспрессию SAA3 [55].

В исследовании С. Poitou и соавт. показано 4-кратное повышение уровней SAA3 у людей с ожирением, несмотря на отсутствие клинических признаков воспаления [56]. При выраженном снижении веса в течение года у этих пациентов наблюдалось значительное снижение SAA. По данным той же работы, после введения ЛПС через 18 часов наблюдалось значительное увеличение экспрессии SAA3 в жировой ткани [56].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что современные представления относительно регуляции цитокинового каскада тесно связаны с состоянием микробиоты кишечника, с ее качественными и количественными изменениями (рис. 2).

## Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что еще в 1888 году выдающийся русский ученый, лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников предвосхитил современные фундаментальные открытия в области микробиологии. Он говорил о микрофлоре как о самостоятельном «органе» человека, имеющем значительное влияние на организм в целом, в том числе и посредством токсинов и других метаболитов, продуцируемых бактериями, населяющи-

ми желудочно-кишечный тракт. В работах «Этюды оптимизма» и «Этюды о природе человека» И.И. Мечников выдвинул предположение о связи некоторых патологических состояний и заболеваний с составом микрофлоры, предсказал открытие возбудителей злокачественных опухолей и «сахарной болезни». Более того, уже тогда И.И. Мечников предсказал роль неспецифического воспаления, его моноцитарного звена в патогенезе развития орган-

ной патологии и старения организма. «Со временем и по отношению к клеточным элементам будет признано, что макрофаги нападают на живые и жизнеспособные клетки. Установление этого факта облегчит и принятие мер борьбы против преждевременной старости и ранней смерти, создавая тем условия для правильного наступления естественной смерти» [57].

### Литература

- Булатова ЕМ, Богданова НМ. Кишечная микрофлора - один из факторов формирования здоровья человека. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава», «Медицинский совет» № 01 (2013) С. 30-31.
- Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:732-7.
- Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; 464:59-65.
- Sekelja M., Berget I., Rudi K. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach. ISME J 2011; 5:519-31.
- Патофизиология под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 2012. Том 1, гл. 10, С. 660.
- Соломатина Л.В. Роль хронического системного воспаления в патогенезе терминальной почечной недостаточности у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом. Автореферат диссертации 2012 г.
- Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. Клинико-лабораторный консилум. 2008; 2(21):37-48.
- Thjodleifsson B., Olafsson I., Gislason D., et al. Infections and obesity: a multinational epidemiological study. Scand J Infect 2008; 40:381-6.
- Liu A.H., Redmon A.H. Endotoxin: friend or foe? Allergy and Asthma Proc 2001; 22:337-40.
- Schoeffel U., Pelz K., Haring R.U., et al. Inflammatory consequences of the translocation of bacteria and endotoxin to mesenteric lymph nodes. Am J Surg 2000; 180:65-72.
- Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes 2008; 57:1470-81.
- Ben-Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells. J Biol Chem 1995; 270:11703-6.
- Brightbill H., Modlin R. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response. Immunology 2000; 101:1-10.
- Rock F.L.; Hardiman G., Timans J.C., Kastelein R., Bazan J.F. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. Proc. National Academy of Sciences USA 1998; 95:588-93.
- Fitzgerald K.A., Rowe D.C., Golenbock D.T. Endotoxin recognition and signal transduction by the TLR4/MD2-complex. Microbes Infect 2004; 6:1361-7.
- Lee J., Hwang D.H. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. Molecules and Cells 2006; 21(2):174-85.
- Tsukamoto H., Fukudome K., Takao S., et al. Lipopolysaccharide-binding protein-mediated Toll-like receptor 4 dimerization enables rapid signal transduction against lipopolysaccharide stimulation on membrane-associated CD14-expressing cells. Int Immunol 2010; 22(4):271-80.
- Gangloff S., Hijiya N., Haziot A., et al. Lipopolysaccharide structure influences the macrophage response via CD14-independent and CD14-dependent pathways. Clin Inf Dis 1999; 28:491-6.
- Biagi B., Nylund L., Candela M., et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS One 2010; 5:10667.
- Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56:1761-72.
- Хавкин А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы. Вопросы современной педиатрии 2012; 11(5):86-9.
- Ebert O., Ropke G., Marten A., Buttgerit P. TNF- $\alpha$  secretion and apoptosis of lymphocytes mediated by gene transfer. Cytokines and Cell Molecular Therapy 1999; 5(3):165-73.
- Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Фокина Ю.В. Реактивность к пептидогликану стафилококков в системе «нейтрофил-эндотелий». ЖМЭИ 1995; 4:75-8.
- Archibald A.R., Hancock I.C., Harwood C.R. Cell wall structure, synthesis, and turnover. A.L. So nenshein, J.A. Hoch, and R. Lo sick eds., American Society for Microbiology, 1993. 381-410.
- Fischer W. Lipoteichoic acid and lipids in the membrane of *Staphylococcus aureus*. Med Microbiol Immunol 1994; 183(2):61-76.
- Courtney H.S., Hasty D.L., Dale J.B. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci. Ann. Med 2002; 34(2):77-87.
- Collins M., Lawson P., Willems A., et al. The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven new species combinations. Int J Syst Bacteriol 1994; 44:812-26.
- Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. PNAS 2008; 105:16731-6.
- Железникова Г.Ф., Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию, Журнал инфектологии 2011; 3(1):6-13.
- Ma H.L., Napierata L., Stedman N., et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. Arthritis Rheum 2010; 62(2):430-40.
- Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T-cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. Nature Immunol 2005; 6(4):331-7.
- Bettelli E., Dastrange M., Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF- $\kappa$ B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102:5138-43.
- Gambineri E., Torgerson T., Ochs H. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance, a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. Curr Opin Rheumatol 2003; 15(4):430-5.
- Pandolfi F., Cianci R., Pagliari D., et al. Cellular mediators of inflammation: Tregs and TH17 cells in gastrointestinal diseases. Mediators Inflamm 2009; DOI 10.1155/2009/132028.
- Tang Q., Bluestone J. The Foxp3+ regulatory T cell: A jack of all trades, master of regulation. Nat Immunol 2008; 9:239-44.
- Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Караулов А.В. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунных нарушений при рассеянном склерозе. Вестник РАМН 2012; 3:68-74.
- Piccirillo C.A., Shevach E.M. Naturally-occurring CD4+CD25+ immunoregulatory T-cells: central players in the arena of peripheral tolerance. Semin Immunol 2004; 16(2):81-8.
- Pronio A., Montesani C., Butteroni C., et al. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. Inflamm Bowel Dis 2008; 14:662-8.
- Lorea B.M., Kirjavainen P.V., Hekmat S., et al. Anti-inflammatory effects of probiotic yogurt in inflammatory bowel disease patients. Clin Exp Immunol 2007; 149:470-9.
- Maslowski K.M., Vieira A.T., Aylwin N., et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. Nature 2009; 461:1282-6.
- Kumari R., Ahuja V., Jaishree P. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. World J Gastroenterol 2013; 19:3404-14.
- Fredstrom S.B. Apparent fiber digestibility and fecal short chain fatty acid concentrations with ingestion of two types of dietary fiber. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1994; 18:14-9.
- Meijer K., de Vos P., Priebe M.G. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13:715-21.
- Hamer H.M., Jonkers D., Venema K., et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:104-19.
- Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 28:16731-6.
- Harig J.M., Soergel K.H., Komorowski R.A., Wood C.M. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. N Engl J Med 1989; 32:23-8.
- Vernia P., Marcheggiano A., Caprilli R., et al. Aliment Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. Pharmacol Ther 1995; 9:309-13.
- Brown A.J., Goldsworthy S.M., Barnes A.A., et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. J Biol Chem 2003; 278:11312-9.
- Maslowski K., Vieira A., Aylwin N., et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. Nature 2009; 461:1282-6.
- Tsun J.G., Shiu S.W., Wong Y., et al. Impact of serum amyloid A on cellular cholesterol efflux to serum in type 2 diabetes mellitus. 2013; 231:405-10.
- Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза. Клиническая геронтология 2009; 2:14-20.
- Kumon Y., Suehiro T., Ikeda Y., et al. Influence of serum amyloid A protein on high density lipoprotein in chronic inflammatory disease. Clin Biochem 1993; 26:505-11.
- Faty A., Ferré P., Commans S. The acute phase protein serum amyloid A induces lipolysis and inflammation in human adipocytes through distinct pathways. PLoS One 2012; 7:1.
- Migita K., Eguchi K., Tsukada T., et al. Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis. Laboratory Investigation 1996; 75:371-5.
- Reigstad C.S., Lundén G.O., Felin J., et al. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota. PLoS ONE 2009; 4(6): DOI: 10.1371/journal.pone.0005842.
- Poitou C., Coussieu C., Rouault C., et al. Serum amyloid A: a marker of adiposity-induced low-grade inflammation but not of metabolic status obesity. Silver Spring 2006; 14(2):309-18.
- Мечников И.И. Этюды оптимизма. Наука, 1964. с. 124.

## Роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста

В.В. Муравьева, Т.В. Припутневич, О.В. Якушевская, Г.Е. Чернуха, Л.А. Марченко, А.С. Анкирская, Л.А. Любасовская, А.Р. Мелкумян

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель.** Оценить потенциальное значение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в этиологии хронического эндометрита (ХЭ) на основе сравнения состава микроценозов нижнего и верхнего отделов гениталий у женщин репродуктивного возраста с различными морфологическими признаками ХЭ и при полипах эндометрия (ПЭ).

**Материал и методы.** В исследование включены 164 женщины репродуктивного возраста, которые по результатам гистологического исследования эндометрия разделены на четыре группы: I — полный симптомокомплекс ХЭ ( $n=38$ ), II — неполный симптомокомплекс (НХЭ) ( $n=92$ ), III — ПЭ ( $n=15$ ), IV — контрольная группа ( $n=19$ ). Под гистероскопическим контролем у 60 женщин выполнена биопсия эндометрия и у 104 — аспирационная биопсия. У всех женщин проведено сравнительное изучение микрофлоры влагалища и биоптата эндометрия культуральным методом.

**Результаты.** При ХЭ колонизация эндометрия УПМ выявлена в 56,7% случаев. Наиболее

часто выделяли стрептококки (23,7%), среди которых лидировали *S. agalactiae* и *S. anginosus*; *Gardnerella vaginalis* (15,8%), энтеробактерии и энтерококки (по 13%). Реже обнаруживали строгие анаэробы и актиномицеты (по 5,2%). Установлено, что относительный риск колонизации эндометрия у женщин с измененными микробиологическими параметрами вагинального биотопа в 3,5 раза выше, чем у пациенток с нормоценозом ( $p<0,01$ , ОР=3,5; ДИ 95%: 2,2–5,6). Максимальный относительный риск восходящей инфекции отмечен при нарушении микроценоза влагалища у женщин с ХЭ ( $p<0,01$ , ОР=10,4; ДИ 95%: 1,5–70,6).

**Выводы.** Установлена взаимосвязь между нарушением микробиологии влагалища и колонизацией эндометрия УПМ: в большинстве случаев инфицирование эндометрия отмечено на фоне вагинальных инфекций, которые являются фактором риска восходящей инфекции.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, условно-патогенные микроорганизмы, эндометрий, микроценоз влагалища.

## The Role of Opportunistic Microorganisms in the Etiology of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age

V.V. Muravyova, T.V. Priputnevich, O.V. Yakushevskaya, G.E. Tchernukha, L.A. Marchenko, A.S. Ankirskaya, L.A. Lyubasovskaya, A.R. Melkumyan

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russia

**Objective.** To assess potential role of opportunistic microorganisms in the etiology of chronic endometritis by comparison of microbiota of upper and lower genital tract in women of reproductive age with different histopathologic findings of chronic endometritis and endometrial polyps.

**Materials and Methods.** A total of 164 women of reproductive age were enrolled in this study and assigned to four groups by histopathologic changes in endometrium: I — complete set of chronic endometritis findings ( $n=38$ ); II — partial set of chronic endometritis findings ( $n=92$ ); III — endometrial polyps ( $n=15$ ); IV — control group ( $n=19$ ). An endometrium biopsy and fine-needle aspiration biopsy was performed during the hysteroscopy in 60 and 104 female patients, respectively. Comparative analysis of vaginal microbiota and endometrial microorganisms was completed by culture.

**Results.** Endometrial colonization with opportunistic microorganisms was found in 56.7% of women with chronic endometritis. The most common microorganisms

isolated were streptococci (23.7%), primarily *S. agalactiae* and *S. anginosus* followed by *Gardnerella vaginalis* (15.8%), enterobacteria and enterococci (13% each). Anaerobes and actinomyces were found less frequently (5.2% each). *Odds ratio* (OR) for endometrial colonization in women with altered vaginal microbiota was determined to be higher than in patients with normal vaginal microbiota (OR=3.5,  $p<0.01$ , 95% CI 2.2–5.6). Women with chronic endometritis and altered vaginal microbiota had the highest OR for endometrial colonization (OR=10.4,  $p<0.01$ , 95% CI 1.5–70.6).

**Conclusions.** The association between alterations in vaginal microbiota and endometrial colonization with opportunistic microorganisms has been determined. In most cases, endometrial infection occurred in women with vaginal infections being the risk factor of ascending infection.

**Key words:** chronic endometritis, opportunistic microorganisms, endometrium, vaginal microbiota.

### Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) относится к категории малоизученных заболеваний, что обусловлено не только отсутствием четких клинических критериев постановки диагноза, но и необходимостью использования высокочувствительных и специфических методов его лабораторного подтверждения. Распространенность ХЭ в зависимости от популяции обследуемых женщин варьирует от 0,2 до 66,0%, составляя в среднем 14% [1–4]. Часто ХЭ протекает бессимптомно и/или атипично, манифестируя различными проявлениями аномальных маточных кровотечений в сочетании с незначительными болями в нижних отделах живота. Диагноз ставится в основном случайно, при углубленном обследовании пациенток, страдающих бесплодием неясного генеза, привычным невынашиванием беременности или при уточнении причин многократных неудач переноса эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5–7]. Золотым стандартом диагностики ХЭ является проводимая на 7–10-й день менструального цикла биопсия эндометрия в сочетании с гистероскопией. При этом в эндометрии в фазу пролиферации обнаруживаются морфологические

и иммуногистохимические признаки воспаления (наличие в строме воспалительных инфильтратов с плазматическими клетками, фиброз стромы и склеротические изменения в спиральных артериях), которые гистероскопически представлены микрополипами слизистой матки, отеком стромы в сочетании с очаговой и диффузной гиперемией, что позволяет в 93,4% случаев верифицировать ХЭ, не используя биопсию эндометрия [8]. Считается, что этиопатогенетической причиной ХЭ является проникновение в эндометрий в основном условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и редко — абсолютных патогенов. Инфекционные агенты связываются с *Toll*-подобными рецепторами (TLR), активируют клетки макрофагально-моноцитарного ряда, продуцируют провоспалительные цитокины, в результате чего формируется воспалительная реакция, направленная на эрадикацию чужеродного бактериального агента [9, 10]. Определение этиологического фактора ХЭ в значительной мере связано с трудностями получения материала (биоптата эндометрия) для бактериологического исследования и высокой вероятностью его контаминации вагинальной микрофлорой, что уменьшает ценность полученных результатов.

**Цель исследования:** оценить потенциальное значение УПМ в этиологии ХЭ на основе сравнения состава микроценозов нижнего и верхнего отделов гениталий у женщин репродуктивного возраста с различными морфологическими признаками ХЭ и при полипах эндометрия.

#### Материал и методы

В исследование включены 164 женщины репродуктивного возраста с жалобами на аномальные маточные кровотечения и бесплодие. Средний возраст пациенток составил  $31,8 \pm 2,3$  года. На 7–10-й день менструального цикла под гистероскопическим контролем выполняли биопсию эндометрия ( $n=60$ ) или в амбулаторных условиях аспирационную биопсию с помощью кюретки Pipelle de Cognie ( $n=104$ ). Полученный материал направляли на гистологическое и микробиологическое исследование. Гистологическое исследование биоптатов эндометрия проводили после окраски гематоксилином и эозином.

Верификация ХЭ была основана на общепринятых критериях:

- наличие в строме эндометрия воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно;
- наличие в инфильтратах плазматических клеток;
- очаговое фиброзирование стромы эндометрия;
- склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

Перечисленные морфологические признаки представляют полный симптомокомплекс ХЭ. При наличии одного из морфологических признаков, чаще только первого, используется термин неполная морфологическая картина ХЭ. По результатам гистологического исследования пациентки были разделены на четыре группы: I группа — полный симптомокомплекс ХЭ ( $n=38/23,2\%$ ), II — *неполный симптомокомплекс* (НХЭ) ( $n=92/56,0\%$ ), III — *полипы эндометрия* (ПЭ) ( $n=15/9,2\%$ ), IV — контрольная группа — эндометрий ранней, средней и поздней стадии пролиферации ( $n=19/11,6\%$ ).

Комплексное микробиологическое исследование включало оценку микроценоза влагалища по данным микроскопии мазка вагинального отделяемого, окрашенного по Граму и культурального исследования в соответствии с медицинской технологией «Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов» [11], а также изучение микрофлоры биоптата эндометрия в анаэробных и микроаэрофильных условиях культивирования.

Для исключения контаминации биоптата эндометрия микрофлорой нижних отделов гениталий последовательно проводили обработку различных локусов антисептиком (октенисептом) по следующей схеме:

- сбор вагинального содержимого по стандартной методике;
- обработка влагалища, шейки матки и цервикального канала дважды с интервалом в течение 5 минут с антисептиком октенисепт.

Вагинальное отделяемое и гомогенат биоптата эндометрия засеивали на стандартные питательные среды. Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали: колумбийский агар, маннит-солевой агар (Conda, Испания), среду Эндо и агар Сабуро (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия). Лактобациллы культивировали на среде Лактобакагар (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия), строгие анаэробы — на прередуцированном агаре Schaedler с добавками (Conda, Испания). Инкубировали посевы в условиях  $CO_2$  инкубатора (Joan, Франция). Строгие анаэробы и лактобациллы культивировали в анаэробном боксе (Joan, Франция) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси ( $N_2$  — 80%,  $CO_2$  — 10%,  $H_2$  — 10%). Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом *временной масс-спектрометрии* (MALDI TOF MS) с помощью масс-спектрометра AutoFlex III с программным обеспечением Maldi BioTyper (Bruker Daltonics, Германия).

При статистической обработке полученных результатов для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для количественных признаков и метод Хи-квадрат для сравнения дискретных величин, а также корреляционный анализ методом Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимым считали значения  $p < 0,05$ . Статистическая обработка проведена с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0.

#### Результаты исследований

Проведен детальный анализ клинических и анамнестических данных пациенток, включенных в исследование. Основные жалобы пациенток, предъявляемые при обращении, представлены в табл. 1. При оценке характера жалоб больных из основных групп и контрольной группы показано, что для различных вариантов патологии эндометрия характерны аномальные маточные кровотечения. При этом обильные менструальные кровотечения достоверно чаще встречались при полипах эндометрия. В частоте межгрупповой представленности межменструальных маточных кровотечений

Таблица 1. Основные жалобы наблюдаемых женщин (абс./%)

Жалобы	Группы женщин			
	I ( $n=38$ )	II ( $n=92$ )	III ( $n=15$ )	IV ( $n=19$ )
Обильные менструальные кровотечения	10(26,3%)*	17(18,4%)	6(40,0%)	1(5,2%)
Межменструальные маточные кровотечения	7(18,4%)	25(27,1%)	4(26,7%)	3(15,7%)
Скудные менструации	2(5,2%)	9(9,8%)	–	1(5,2%)
Привычные потери беременности	5(13,1%)	12(13,0%)	–	5(26,3%)
Бесплодие	30(79,0%)	53(57,6%)	9(60,0%)	14(73,7%)
Сочетание жалоб	8(21,0%)	17(18,4%)	4(26,7%)	3(15,7%)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между I, II и IV группами.

Таблица 2. Состояние микроценоза влагалища у наблюдаемых женщин

Состояние микроценоза	Группы женщин							
	I ( $n=38$ )		II ( $n=92$ )		III ( $n=15$ )		IV ( $n=19$ )	
	частота различных вариантов вагинального микроценоза							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз	15	39,5	50	54,3	8	53,3	12	63,2
Бактериальный вагиноз	1	2,6	1	1,1	1	6,7	–	–
Мезоценоз	10	26,3	11	11,9	2	13,3	3	15,8
Аэробный вагинит	11	29,0	22	23,9	3	20,0	3	15,8
Кандидозный вагинит	1	2,6	3	3,3	1	6,7	1	5,2
AB+KB	–	–	4	4,4	–	–	–	–
«Стерильный биотоп»	–	–	1	1,1	–	–	–	–
Вагинальные инфекции (суммарно)	23	60,5	41	44,6	7	46,7	7	36,8

Примечание. AB+KB — сочетание аэробного и кандидозного вагинита.

и скудных менструаций достоверных различий не выявлено. Отсутствие какой-либо патологии эндометрия (IV группа) в 89,0% случаев ассоциировалось с жалобами на привычные потери беременности и бесплодие. Следует отметить, что две и более попыток ЭКО отмечены в 5 раз чаще при ХЭ (17,5%) в сравнении с НХЭ (3,1%) и контрольной группой (4,7%) ( $p < 0,05$ ).

Дизайн микробиологического исследования определялся принципом последовательного изучения микрофлоры по биотопам: влагалище, полость матки (эндометрий). Особенности микроценоза влагалища в группах сравнения представлены в табл. 2.

Установлено, что у 15 из 38 женщин (39,5%) с ХЭ микробиологические параметры вагинального биотопа соответствовали критериям нормы репродуктивного возраста. У 23 женщин (60,5%) состояние вагинального микроценоза ассоциировалось с вагинальными инфекциями: *аэробным вагинитом* (AB) (29,0%), *мезоценозом* (M) (26,3%), *бактери-*

*альным вагинозом* (BB) (2,6%); у одной пациентки (2,6%) выявлен *кандидозный вагинит* (KB).

В группе пациенток с НХЭ *нормоценоз* (Н) диагностирован в 54,3% случаев, у 44,6% женщин выявлены вагинальные инфекции: M (11,9%), BB (1,1%), AB (23,9%), KB (3,3%), а также сочетание AB с KB (4,4%). У одной пациентки (1,1%), по данным микроскопии и культурального исследования, микроорганизмы не обнаружены, что позволило нам условно обозначить это состояние как «стерильный биотоп».

Среди пациенток с ПЭ состояние Н отмечено в 53,3% случаев, в 46,7% — обнаружено нарушение вагинального микроценоза: M (13,2%), BB (6,7%), AB (20,0%), KB (6,7%).

В контрольной группе у 12 (63%) женщин выявлен Н и у 7 (36,8%) — микробиологические нарушения: с одинаковой частотой диагностировали M и AB (15,8%) и в 1 случае (5,2%) — KB.

Анализ частоты выявления Н и вагинальных инфекций у наблюдаемых женщин показал, что

Таблица 3. Частота выделения нормофлоры и УПМ из биоптата эндометрия у наблюдаемых женщин

Выделенная микрофлора	Группы женщин			
	I (n=38)	II (n=92)	III (n=15)	IV (n=19)
	частота выделения микроорганизмов, абс./%			
Роста нет	8/21,1	10/10,9	4/26,7	1/5,3
<b>Обнаружены микроорганизмы</b>	<b>30/78,9</b>	<b>82/89,1</b>	<b>11/73,3</b>	<b>18/94,7</b>
Только лактобациллы	10/33,3	44/53,6	5/45,5	9/50,0
Лактобациллы + бифидобактерии	3/10,0	1/1,2	0	0
<b>Суммарно нормофлора</b>	<b>13/43,3</b>	<b>45/54,9</b>	<b>5/45,5</b>	<b>9/50,0</b>
<b>Только УПМ</b>	<b>5/16,7</b>	<b>9/10,9</b>	<b>0</b>	<b>1/5,5</b>
УПМ + лактобациллы	12/40,0	27/32,9	6/54,5	8/44,4
УПМ + бифидобактерии	0	1/1,2	0	0
<b>Суммарно УПМ</b>	<b>17/56,7</b>	<b>37/45,1</b>	<b>6/40,0</b>	<b>9/50,0</b>
Суммарно лактобациллы, в т.ч. в ассоциации с УПМ	25/83,3	72/87,8	11/100,0	17/94,4

в группе с ХЭ нарушение микроценоза наблюдалось в 1,6 раза чаще в сравнении с контрольной группой (60,5 и 36,8% соответственно). Нарастание инфекционной патологии касалось в основном состояний, ассоциированных со строгими анаэробами и гарднереллой (БВ и М) и факультативными анаэробами (АВ), которые в 1,8 раза чаще встречались при ХЭ.

Частота выделения УПМ и представителей нормофлоры в биоптате эндометрия обследованных женщин показаны в табл. 3.

Частота стерильных образцов эндометрия в I–IV группах составила 21,1; 10,9; 26,7 и 5,3% соответственно. Только нормофлора (лактобациллы и бифидобактерии) обнаружены в I–IV группах у 43,3; 54,9; 45,5 и 50,0% женщин соответственно. Колонизация эндометрия УПМ в I–IV группах составила: 56,7; 45,1; 40,0 и 50,0% соответственно. При большей частоте высеваемости УПМ в I группе достоверного различия с другими группами не получено. В то же время при ХЭ и НХЭ только УПМ высевали соответственно в 16,7 и 10,9% случаев, что соответственно в 3 и 2 раза чаще в сравнении с контрольной группой (5,5%), однако вследствие малой выборки различие недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Для выяснения этиологической роли УПМ при ХЭ и НХЭ мы оценили частоту выделения отдельных видов и степень обсемененности ими биоптата эндометрия (табл. 4). Видовой спектр микроорганизмов, колонизирующих эндометрий у обследованных женщин, отличался широким разнообразием: выявлена большая группа УПМ и микроорганизмов, в норме населяющих нижние отделы гениталий. УПМ факультативно-анаэробного происхождения были пред-

ставлены энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*), стафилококками (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*), энтерококком (*Enterococcus faecalis*), стрептококками (*Streptococcus agalactiae*, *S. anginosus*, *S. oralis*, *S. lutetinsis*, *S. gallolyticus*, *S. salivarius*, *S. equinus*), коринебактериями (*Corynebacterium amycolatum*, *C. glucuronolyticus*), актиномицетами (*Actinomyces radingae*, *A. odontolyticus*, *A. neuii*), дрожжевыми грибами рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. lusitanae*). Группа облигатно-анаэробных УПМ включала *Anaerococcus vaginalis*, *Dialister microaerophilus*, *Fingoldia magna*, *Peptoniphilus harei*, *Propionibacterium acnes*, *Atopobium vaginae*. УПМ микроаэрофильной природы представлены *Gardnerella vaginalis*. Микроорганизмы, ассоциируемые с облигатной составляющей нормофлоры нижних отделов половых путей, были представлены в биоптате эндометрия лактобациллами (*Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. vaginalis*, *L. mucosae*, *L. salivarius*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*), бифидобактериями (*B. longum*, *B. breve*) и *Alloscardovia omnicolens*.

При ХЭ доминировали микроорганизмы факультативно-анаэробного происхождения. Наиболее часто выделялись стрептококки (23,7%), среди которых лидирующее положение занимали *S. agalactiae* и *S. anginosus*. С одинаковой частотой колонизировали эндометрий энтеробактерии (преимущественно *E. coli*) и энтерококки (по 13%). Стафилококки — *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки (КНС) встречались редко (по 2,6%). Важное место занимала *G. vaginalis* (15,8%) и значительно реже обнаруживали строгие анаэробы и актиномицеты (по 5,2%).

Таблица 4. Видовой состав микроорганизмов, выделенных из биоптата эндометрия в группах наблюдаемых женщин

Виды микроорганизмов	Частота выделения микроорганизмов из биоптата эндометрия							
	I группа (n=38)		II группа (n=92)		III группа (n=15)		IV группа (n=19)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Энтеробактерии:</i>	5	13,2	9	9,8	1	6,7	0	0
<i>Escherichia coli</i>	4	10,5	6	6,5	1	6,7	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	2	2,2	0	0	0	0
<i>Стафилококки:</i>	2	5,3	3	3,3	3	20,0	2	10,5
<i>S. aureus</i>	1	2,6	0	0	0	0	0	0
КНС	1	2,6	3	3,3	3	20,0	3	10,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	13,2	6	6,5	1	6,7	3	15,8
<i>Стрептококки:</i>	9	23,8	14	15,2	4	26,6	5	26,3
<i>S. agalactiae</i>	2	5,3	3	3,3	1	6,7	2	10,5
<i>S. anginosus</i>	5	13,2	7	7,6	2	13,3	1	5,2
<i>Коринебактерии</i>	1	2,6	1	1,1	0	0	0	0
<i>Дрожжевые грибы</i>	0	0	3	3,3	0	0	1	5,2
<i>Актиномицеты</i>	2	5,2	1	1,1	2	13,3	0	0
<i>Облигатные анаэробы:</i>								
<i>Alloscardovia omnicolens</i>	1	2,6	6	6,5	0	0	1	5,2
<i>Bifidobacterium sp.</i>	2	5,2	1	1,1	0	0	1	5,2
<i>Anaerococcus vaginalis</i>	0	0	1	1,1	0	0	0	0
<i>Dialister microaerophilus</i>	1	2,6	0	0	0	0	0	0
<i>Fingoldia magna</i>	0	0	3	3,3	0	0	0	0
<i>Peptoniphilus harei</i>	0	0	0	0	1	6,7	1	5,2
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	2,6	2	2,2	0	0	1	5,2
<i>Atopobium vaginae</i>	0	0	1	1,1	0	0	0	0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	6	15,8	9	9,8	0	0	3	15,8
<i>Лактобациллы:</i>								
<i>L. crispatus</i>	12	31,6	43	46,7	6	40,0	6	31,6
<i>L. iners</i>	4	10,5	13	14,1	1	6,7	6	31,6
<i>L. jensenii</i>	10	26,3	25	27,2	6	40,0	7	36,8
<i>L. gasseri</i>	7	18,4	24	26,1	3	20,0	8	42,1
<i>L. vaginalis</i>	3	7,9	8	8,7	0	0	1	5,2
<i>L. mucosae</i>	0	0	1	1,1	0	0	0	0
<i>L. salivarius</i>	0	0	1	1,1	0	0	0	0
<i>L. paracasei</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>L. delbrueckii</i>	1	2,6	1	1,1	0	0	0	0
Роста нет	8	21,1	10	10,9	4	26,7	1	5,3

При НХЭ в биоптате эндометрия так же, как при ХЭ, ведущими были факультативные анаэробы, хотя частота их выделения была несколько ниже: стрептококки составляли 15,2%, энтеробактерии — 9,8% и энтерококки — 6,5% случаев. Реже выделяли *G. vaginalis* (9,8%) и строгие анаэробы (7,7%). В 3,3% случаев обнаружены дрожжевые грибы рода *Candida*.

Среди УПМ в контрольной группе, как и в основных группах, чаще высевали стрептокок-

ки (26,3%), однако *S. anginosus* выделяли в 2,5 раза реже, чем при ХЭ и ПЭ (5,2% против 13,2%), но без достоверного различия ( $p > 0,05$  вследствие малой выборки). С одинаковой частотой обнаруживали *G. vaginalis* и *E. faecalis* (по 15,8%). В то же время не обнаружены энтеробактерии и актиномицеты. Достоверно чаще, в сравнении с ХЭ ( $p = 0,05$ ), выделяли CoNS (10,5%).

Видовой состав лактобацилл в сравниваемых группах практически не отличался: четыре основ-

Таблица 5. Частота колонизации биоптатов эндометрия УПМ у женщин с нормоценозом влагалища и различными вариантами вагинальных инфекций

Группы	УПМ (+) (n=68)						УПМ (-) (n=96)						СБ
	Н	М	БВ	КВ	АВ	АВ+КВ	Н	М	КВ	АВ	БВ	АВ+КВ	
I (n=38)	1 1 (5,9%)	7	1	1	7	-	14 14 (66,7%)	3	-	4	-	-	-
II (n=92)	10 10 (27,8%)	8	1	1	13	3	40 40 (71,4%)	3	2	9	-	1	1
III (n=15)	3 3 (50,0%)	1	-	1	1	-	5 5	1	-	2	1	-	-
IV (n=19)	2 2 (22,2%)	3	-	1	3	-	10 10 (100%)	-	-	-	-	-	-
Всего: (n=164)	16 16 (23,5%)	19	2	4	24	3	69 69 (71,9%)	7	2	15	1	1	1

Примечание: Н-нормоценоз.

Вагинальные инфекции: М — мезоценоз; БВ — бактериальный вагиноз; КВ — кандидозный вагинит; АВ — аэробный вагинит; АВ+КВ — аэробный вагинит в сочетании с кандидозным вагинитом; СБ — «стерильный биотоп»

ных вида (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*) выделяли из биоптата эндометрия во всех группах без достоверного различия. Бифидобактерии колонизировали эндометрий с частотой 7,8 и 7,6% в I и II группах и 10,4% в контрольной группе.

Анализ степени обсемененности гомогената эндометрия у обследованных женщин показал, что в контрольной группе УПМ (100%) высевались только в низком титре ( $\leq 3$  lg КОЕ/мл гомогената). Аналогичные данные отмечены у женщин с ПЭ: 91,7% штаммов УПМ выделены в титре  $\leq 3$  lg КОЕ/мл. В группах с ХЭ и НХЭ, напротив, соответственно 75,0 и 39,6% штаммов УПМ выделяли в концентрации 4–6 lg КОЕ/мл гомогената эндометрия. При ХЭ от 80 до 100% изолятов УПМ колонизировали эндометрий в умеренном или высоком титре, среди них в частности: *E. faecalis* — 80,0%, *G. vaginalis* — 83,3%, стрептококки — 88,9%, энтеробактерии — 100%. Большая часть стрептококков, выделенных в высоком титре, относилась к двум видам: *S. agalactiae* и *S. aginosus*.

При НХЭ высокая обсемененность эндометрия УПМ отмечена у 39,6% изолятов, что почти в 2 раза реже, чем при ХЭ. Степень обсемененности  $>4$  lg КОЕ/мл выявлена среди изолятов *G. vaginalis* (55,6%), стрептококков (42,9%), энтеробактерий (44,4%), энтерококков, дрожжевых грибов (33,3%) и строгих анаэробов (28,6%).

Актиномицеты, обнаруживаемые редко и только при патологическом состоянии эндометрия (I–III группы), а также стафилококки и коринебактерии во всех группах высевали только в низкой концентрации. Что касается представителей нормофлоры, то в I–IV группах лактобациллы в уме-

ренных титрах высевали с частотой 72,9, 64,7, 56,2 и 65,3% соответственно.

Для установления возможной корреляции между высеваемостью УПМ из эндометрия и состоянием вагинального микроценоза мы сравнили частоту выделения УПМ среди всех пациенток с нормоценозом и инфекционной патологией влагалища (табл. 5). Из табл. 5 следует, что из 164 обследованных женщин УПМ в биоптате эндометрия обнаружены у 68 (41,5%). При этом у 23,5% женщин состояние микробиоты влагалища оценено как Н, а у 76,5% — диагностированы вагинальные инфекции. Напротив, при отсутствии УПМ в биоптате эндометрия у 71,9% женщин состояние вагинального микроценоза соответствовало норме, а у 27,1% выявлены инфекционные нарушения.

Сравнение частоты выявления УПМ в эндометрии у женщин с вагинальными инфекциями и у женщин с Н показало, что риск колонизации эндометрия у женщин с измененными микробиологическими параметрами вагинального биотопа в 3,5 раза выше, чем у пациенток с Н ( $p < 0,01$ , ОР=3,5; ДИ 95%: 2,2–5,6). Частота колонизации эндометрия на фоне вагинальных инфекций у женщин в I–IV группах составила 94,1, 72,2, 50,0 и 77,8% соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что при ХЭ 94,1% случаев колонизации эндометрия УПМ сочеталась с нарушением вагинальной микробиологии и только у одной пациентки (5,9%) УПМ в эндометрии выявлены на фоне Н. Однако у 33,3% пациенток с ХЭ и нарушением вагинального микроценоза УПМ в эндометрии не обнаружены. Относительные риски заселения полости матки УПМ при инфекционной патологии влагалища в сравнении с Н в I–IV группах соответственно

составили: 10,4 (ДИ 95%: 1,5–70,6); 3,8 (ДИ 95%: 2,0–7,0); 1,2 (ДИ 95%: 0,3–3,9) и 5,9 (ДИ 95%: 1,6–21,2) (рисунок). Максимальный относительный риск восходящей инфекции отмечен у женщин с ХЭ при нарушении микроценоза влагалища.

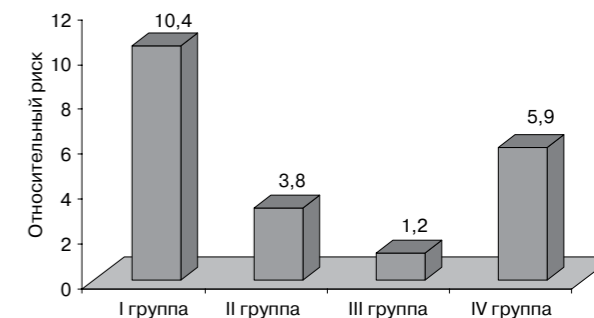
Анализ вариантов вагинальных инфекций, с которыми чаще ассоциируется колонизация эндометрия УПМ, показал, что во всех группах этот процесс связан преимущественно с М, БВ и АВ.

### Обсуждение результатов

Данные о частоте выявления различных возбудителей из очага инфекции при ХЭ противоречивы. В литературе дискутируется вопрос о роли УПМ и абсолютных патогенов в генезе ХЭ. В настоящее время существуют две диаметрально противоположные точки зрения на роль УПМ при ХЭ. Согласно традиционной точке зрения, пусковым механизмом в развитии воспалительного процесса в эндометрии являются УПМ, что подтверждается их выделением из эндометрия при гистологически подтвержденном ХЭ и их отсутствием у пациенток без морфологических признаков ХЭ [12, 13]. Другие исследователи утверждают, что присутствие УПМ в полости матки не всегда свидетельствует об их этиологической роли. Они считают, что полость матки в норме стерильна, а микробное проникновение в матку происходит при восходящем заражении ИППП, хирургических вмешательствах, БВ, вагинитах, использовании внутриматочных контрацептивов [4, 14, 15].

Однако существует и другая точка зрения [16], согласно которой слизистая оболочка матки не может быть стерильна, так как непрерывно подвергается риску восходящего инфицирования из нижних отделов гениталий, особенно при половом контакте, когда сперматозоиды, колонизированные УПМ, проникают через слизистую пробку цервикального канала в матку. Эту точку зрения подтверждает E.S. Pelzer с соавт. [17], которые исследовали микробиомный биоптат эндометрия, полученного во время лапароскопии у женщин с меноррагиями и дисменореей. В работе показано, что в 50% образцов присутствовали *Lactobacillus* spp., а у нерожавших женщин наиболее распространенными среди УПМ были представители родов *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Jonquetella*.

Нет единого мнения и об этиологической роли генитальных микоплазм и абсолютных патогенов при ХЭ [18, 19]. В результате циклического отторжения эпителия слизистой матки во время менструации осуществляется физиологическая защита эндометрия от микроорганизмов, однако этого не всегда достаточно для защиты от патогенов [14].



Относительный риск колонизации эндометрия УПМ при инфекционной патологии влагалища в сравнении с нормоценозом

Воспаление часто прогрессирует именно на фоне циклических перестроек эндометрия. Отторжение функционального слоя приводит к инфицированию базального слоя и ткани миометрия. Известно, что пролиферативная фаза менструального цикла, особенно с 1-го по 7-й день, является фактором риска восходящей инфекции [15, 20].

Наше исследование посвящено уточнению роли УПМ в этиологии ХЭ. В ряде работ [2, 21, 22] сообщается, что патологический характер микрофлоры нижних отделов гениталий может способствовать инфицированию слизистой оболочки матки. Проведенный нами анализ показал, что в группе женщин с ХЭ нарушение вагинального микроценоза наблюдалось в 1,6 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Наиболее заметное увеличение частоты инфицирования эндометрия было при БВ, М и АВ, которые в 1,8 раза чаще встречались при ХЭ. Таким образом, у пациенток с верифицированным диагнозом ХЭ чаще, чем в других группах, диагностировали вагинальные инфекции, ассоциированные с УПМ. Наши результаты согласуются с данными зарубежной литературы [2, 3, 13, 14].

В группе условно здоровых женщин оказался неожиданно низкий процент стерильных образцов эндометрия (5,3%), а УПМ почти всегда (в 94,4% случаев) выделяли в ассоциации с лактобациллами и только в низком титре. Высокая частота колонизации эндометрия лактобациллами в сочетании с низким титром УПМ у этих женщин может быть результатом контаминации образцов эндометрия в процессе трансцервикального извлечения эндометрия. Это предположение не лишено оснований, поскольку на протяжении исследования сбор образцов эндометрия осуществляли восемь специалистов, что в значительной степени увеличивало вероятность нарушения протокола, требующего

соблюдения правил деконтаминации влагалища и цервикального канала. Это предположение подтверждает проведенное нами ранее исследование [23], в котором при выполнении одним врачом манипуляций, связанных с получением образцов эндометрия, в группе условно здоровых женщин в 42,9% случаев образцы были стерильны, в 57,1% обнаружен рост только лактобацилл и бифидобактерий, а рост УПМ не выявлен. С другой стороны, накопление сведений о нестерильности верхних отделов гениталий у здоровых женщин также подтверждает возможность присутствия микрофлоры в эндометрии. Что касается ХЭ, то, напротив, неожиданным оказался относительно высокий процент стерильных образцов эндометрия (21,1%). В 43,3% положительных посевов выделены только представители нормофлоры. Можно полагать, что у части пациенток возбудителем ХЭ могли быть патогены, не включенные в наше исследование, но с которыми связывают развитие хронического воспаления в эндометрии, среди них: генитальные микоплазмы — *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, абсолютные патогены — *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *M. genitalium*, вирусы и другие. Этот тезис подтверждает исследование Е. Cicinelli и соавт. [5], в котором при обследовании 190 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом ХЭ из эндометрия в 68,3% случаев выделены микроорганизмы, в том числе *M. hominis* и *U. urealyticum* — у 25,3% пациенток и *C. trachomatis* — у 12,7%.

По нашим данным, высеваемость УПМ из эндометрия при ХЭ составила 56,7%, причем в 16,7% случаев выделены только УПМ. Заметное место среди них занимали стрептококки (23,7%), *G. vaginalis* (15,8%), энтеробактерии и *E. faecalis* (по 13%). От 80 до 100% указанных УПМ колонизировали эндометрий с высокой степенью обсемененности, что дает основание считать их этиологическими агентами. Однако присутствие УПМ в относительно низких титрах в условиях хронизации заболевания, при учете, что обследование проводилось в стадии ремиссии, может свидетельствовать о персистенции этих микроорганизмов. Подтверждением тому может быть выделение в низких титрах актиноциетов из эндометрия при отсутствии их во влагалище.

При НХЭ частота стерильных образцов эндометрия составила 10,9%. Доля УПМ в положительных посевах составила 45,1%. Так же, как при ХЭ, ведущими были факультативные анаэробы: стрептококки (15,2%), энтеробактерии (9,8%), *E. faecalis* (6,5%), дрожжевые грибы (3,3%). С меньшей частотой выделяли *G. vaginalis* (9,8%) и строгие анаэробы (7,7%). Однако в этой группе высокая степень обсемененности эндометрия УПМ отмечена у 39,6% изолятов, что почти в 2 раза реже, чем при ХЭ.

Аналогичные данные получены другими авторами. Так, Е. Cicinelli с соавт. [24] обнаружили стрептококки у 26,0% женщин, в том числе *S. agalactiae* у 14,0%; *E. faecalis* и *E. coli* высевали суммарно в 31,0% случаев. W. Andrews и соавт. [2] установили взаимосвязь между БВ и частотой колонизации эндометрия БВ-ассоциированными микроорганизмами. В последнее время появились сообщения о формировании структурированных биопленок на клетках эндометрия бактериями, вызывающими БВ. Так, А. Swidsinski и соавт. [22] исследовали образцы эндометрия и фаллопиевых труб после гистерэктомии и показали, что у женщин с признаками БВ риск образования биопленки *G. vaginalis* на поверхности эндометрия и фаллопиевых труб составил 50,0%. Авторы полагают, что наличие «хранилища» УПМ в конфигурации биопленки на эндометрии в непосредственной близости от миометрия может быть ключевым звеном в патогенезе эндометрита. Таким образом, можно полагать, что *G. vaginalis*, выделенная нами в большинстве случаев в высоком титре (83,3% изолятов при ХЭ и 55,6% при НХЭ), занимает важную нишу в этиологической структуре этих форм эндометрита.

Сравнение частоты выявления УПМ в эндометрии у женщин с вагинальными инфекциями и у женщин с Н среди наблюдаемых женщин показало, что риск колонизации эндометрия при нарушении микроэкологии влагалища в 3,5 раза выше, чем у пациенток с нормоценозом ( $p < 0,01$ , ОР=3,5; ДИ 95%: 1,63–8,11). При этом максимальный относительный риск восходящей инфекции (10,4) отмечен в группе женщин с ХЭ.

Таким образом, установлена вероятная взаимосвязь между нарушением вагинальной микроэкологии и колонизацией биоптата эндометрия УПМ. В большинстве случаев инфицирование эндометрия отмечено на фоне вагинальных инфекций, которые являются реальным фактором риска восходящей инфекции.

**Работа выполнена в соответствии с Соглашением № 14.607.21.0019 от 05.06.2014 г. о предоставлении субсидии Минобрнауки России на выполнение научного исследования по теме «Разработка молекулярно-генетических тест-систем для оценки патогенности и резистентности возбудителей нозокомиальных и оппортунистических инфекций у матери и новорожденного».**

## Литература

1. Шуршалина А.В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции. Рос мед журн 2007; 4:25-7.
2. Andrews W.W., Hauth J.C., Cliver S.P., et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 2006; 195:1611-16.
3. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Hauth J.C., Cliver S.P., Copper R., Conner M. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2006; 194(3):617-23.
4. Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. Clin Infect Dis 2004; 39:990-95.
5. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod 2015; 30(2):323-30.
6. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization. Fertil Steril 2010; 93:437-41.
7. McQueen D., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil Steril 2014; 101:1026-30.
8. Polisseni F., Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. Gynecol Obstet Invest 2003; 55:205-10.
9. Ju J., Li L., Xie J., Wu Y., Wu X., Li W. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis. Exp Ther Med 2014; 8:1896-900.
10. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol 2009; 61:322-9.
11. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология), М., 2011; 14 с.
12. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. Fertil Steril 2008; 89:677-84.
13. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L., et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:929-37.
14. Korn A.P., Nessol N., Padian N. Commonly used diagnostic criteria for pelvic inflammatory disease have poor sensitivity for plasma cell endometritis. Sex Transm Dis 1995; 22:335-41.
15. Ansbacher R., Boyson W.A., Morris J.A. Sterility of the uterine cavity. Am J Obstet Gynecol 1967; 99:394-6.
16. Espinoza J., Erez O., Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:630-37.
17. Pelzer E.S., Huygens F.A. Role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. <http://esa-srb-2013.m.asnevents.com.au/schedule/abstract/7389>.
18. Зайнетдинова Л.Ф. Клинико-иммунологическое обоснование локального применения индуктора эндогенного интерферона альфа-полудана в комплексной терапии хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1999; 27 с.
19. Cravello L., Porcu G., D'Ercole C., et al. Identification and treatment of endometritis. Contracept Fertil Sex 1997; 25:585-6.
20. Ekchert L.O., Hawes S.E. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:690-5.
21. Simhan H.N., Caritis S.N., Krohn M.A., Hillier S.L. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:1150-4.
22. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PLoS One 2013; 8(1):e53997.
23. Гомболевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко Л.А., Анкирская А.С. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. Акушерство и гинекология 2012; 8(1):40-5.
24. Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M., et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. Arch Gynecol Obstet 2012; 285(5):1325-9.

## Перечень статей, опубликованных в 2015 г.

### Болезни и возбудители

Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В., Власова Е.Е., Данилова Е.М., Дехнич А.В., Дроздович Е.Л., Егерь Ю.В., Елохина Е.В., Калягин А.Н., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Литвинов А.В., Милягин В.А., Младов В.В., Ортенберг Э.А., Палютин Ш.Х., Портнягина У.С., Рог А.А., Трушин И.В., Федорова О.Б., Фоминых С.Г., Шамес Д.В., Шпунтов М.Г., Якупова С.П. — Этиология инфекционного эндокардита в России ..... 1,4

Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Мелёхина Е.В., Бошняк Р.Е., Рыбалкина Т.Н., Феклисова Л.В., Ретина И.Б., Лебедева Т.М., Кан Н.Ю. — Проблемы диагностики и лечения заболеваний, вызванных β-герпесвирусами на современном этапе ..... 1,11

Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. — *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология ..... 3,170

Савинков П.А., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Калугина М.Ю., Русакова Е.В., Солдатова И.А., Пчелкина Д.С., Крупенио Т.В., Цирульникова И.Е., Силина О.В. — Роль герпес-вирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы ..... 4,254

Теплякова О.В., Руднов В.А., Шлыкова Г.И., Доценко Т.Г. — Септический артрит у взрослых ..... 3,187

### Антимикробные препараты

Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. — Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике ..... 3,207

Галеева Ж.А., Зырянов С.К. — Кардиотоксичность макролидных антибиотиков ..... 4,262

Голуб А.В. — Пероральные цефалоспорины III поколения в амбулаторной клинической практике: современные аспекты применения ..... 1,18

Дехнич А.В., Зубарева Н.А., Козлов Р.С., Попов Д.А., Романов А.В., Руднов В.А. — Телаванцин — новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах ..... 2,127

Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асецкая И.Л., Зырянов С.К. — Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в современной клинической практике ..... 2,146

Ортенберг Э.А. — Применение антиинфекционных препаратов у пациентов пожилого возраста ..... 4,267

Палагин И.С., Никифоровская Е.Н. — Взгляд на применение цефтибутена в терапии внебольничных инфекций мочевых путей в России ..... 4,286

Решетько О.В., Якимова Ю.Н. — Инновационные антибиотики для системного применения ..... 4,272

### Антибиотикорезистентность

Афиногенова А.Г., Ворошилова Т.М., Афиногенов Г.Е., Родионов Г.Г. — «Метод шахматной доски» как тест для оценки снижения уровня резистентности грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам в присутствии бисфосфоната ..... 1,24

Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., исследовательская группа SMART — Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России ..... 3,227

Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Гостев В.В., Лазарева И.В., Калиногорская О.С., Волкова М.О., Дехнич А.В. — Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации ..... 3,217

Федосенко С.В., Огородова Л.М., Деев И.А., Тяхт А.В., Попенко А.С., Карнаушкина М.А., Кострюкова Е.С., Куликов Е.С., Кириллова Н.А., Салтыкова И.В., Говорун В.М., Алексеев Д.Г. — Анализ генетических детерминант антибиотикоустойчивости кишечной микробиоты больных хронической обструктивной болезнью легких ..... 2,157

### Фармакоэкономика

Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. — Клинико-экономическая оценка использования цефтаролина фосамила в терапии взрослых госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиции общества ..... 1,33

### Лабораторная диагностика

Яцьшина С.Б., Карпова Т.И., Мариненко О.В., Дронина Ю.Е., Галстян Г.М., Тартаковский И.С. — Применение ПЦР для диагностики легионеллезной инфекции у гематологических больных ..... 1,52

### История диагностики, лечения и профилактики инфекций

Куриленко Т.С., Литвинов А.В. — «Магическая пуля» Пауля Эрлиха (К 100летию со дня смерти основоположника химиотерапии лауреата Нобелевской премии Пауля Эрлиха) ..... 4,291

### Опыт работы

Багин В.А., Трофимова Ю.Ю., Руднов В.А., Голубкова А.А., Савицкий А.А., Коробко И.А., Вейн В.И. — Использование антисинегнойной вакцины для профилактики и лечения госпитальных инфекций у пациентов с тяжелой ожоговой травмой ..... 4,301

Брико Н.И., Дмитриева Н.Ф., Клейменов Д.А., Литатов К.В., Глушкова Е.В., Котин В.В. — Чувствительность к антибиотикам стрептококков группы А различных emt-генотипов, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными инфекциями мягких тканей ..... 1,67

Детушева Е.В., Родин В.Б., Слукин П.В., Ершова О.Н., Александрова И.А., Курдюмова Н.В., Сазыкина С.Ю., Дятлов И.А., Фурсова Н.К. — Чувствительность нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *P. mirabilis* к антисептику на основе хлоргексидина ..... 1,57

Загородникова К.А., Гайковая Л.Б., Бурбелло А.Т., Костицына М.А., Покладова М.В., Ермаков А.И., Комок М.В. — Значение пресепсина для прогнозирования краткосрочной динамики состояния и предотвращения избыточности антибактериальной терапии у пациентов с внутрибольничной инфекцией ..... 3,235

Капитанова Д.А., Егшатын Л.В., Ткачева О.Н. — Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления ..... 4,310

Майчук Д.Ю., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. — Оценка перспективности применения нетилмицина для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии с учетом чувствительности основных возбудителей в РФ ..... 3,241

Муравьева В.В., Припутневич Т.В., Якушевская О.В., Чернуха Г.Е., Марченко Л.А., Анкирская А.С., Любасовская Л.А., Мелкумян А.Р. — Роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста ..... 4,318

Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., Ярош Л.В., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А., Таничева В.Б., Годков М.А., Суслов А.П. — Серологический и молекулярнобиологический анализ результатов вакцинации против гепатита В медицинского персонала многопрофильного стационара ..... 1,73

Соломенный А.П., Зубарева Н.А., Гончаров А.Е. — Генотипический анализ нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii* ..... 4,297

### Рекомендации

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. — Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых ..... 2,84

### Информация

Краткие правила для авторов ..... 1,79

Список конференций ..... 3,250

Перечень статей, опубликованных в 2015 г. .... 4,328

Список авторов ..... 4,329

## Список авторов

Авдеев С.Н. .... 2,84	Богомолов П.О. .... 3,207	Галеева Ж.А. .... 4,262
Александрова И.А. .... 1,57	Бошняк Р.Е. .... 1,11	Галстян Г.М. .... 1,52
Алексеев Д.Г. .... 2,157	Брико Н.И. .... 1,67	Глушкова Е.В. .... 1,67
Алексеева И.В. .... 1,4	Буеверов А.О. .... 3,207	Говорун В.М. .... 2,157
Анкирская А.С. .... 4,318	Буеверова Е.Л. .... 3,207	Годков М.А. .... 1,73
Асецкая И.Л. .... 2,146	Бурбелло А.Т. .... 3,235	Голуб А.В. .... 1,18; 3,227
Аснер Т.В. .... 1,4	Вейн В.И. .... 4,301	Голубкова А.А. .... 4,301
Афиногенов Г.Е. .... 1,24	Власова Е.Е. .... 1,4	Гончаров А.Е. .... 4,297
Афиногенова А.Г. .... 1,24	Волкова М.О. .... 3,217	Гостев В.В. .... 3,217
Багин В.А. .... 4,301	Ворошилова Т.М. .... 1,24	Данилов А.И. .... 1,4
Баженов А.И. .... 1,73	Гайковая Л.Б. .... 3,235	Данилова Е.М. .... 1,4
Белькова Ю.А. .... 1,33		Деев И.А. .... 2,157



Дегушева Е.В. ....	1,57	Лазарева И.В. ....	3,217	Семененко Т.А. ....	1,73
Дехнич А.В. ....	1,4; 2,127; 3,217,227,241	Лебедева Т.М. ....	1,11	Сидоренко С.В. ....	3,217
Дмитриева Н.Ф. ....	1,67	Липатов К.В. ....	1,67	Силина О.В. ....	4,254
Доценко Т.Г. ....	3,187	Литвинов А.В. ....	1,4; 4,291	Синопальников А.И. ....	2,84
Дроздович Е.Л. ....	1,4	Любасовская Л.А. ....	4,318	Склеенова Е.Ю. ....	3,217
Дронина Ю.Е. ....	1,52	Майчук Д.Ю. ....	3,241	Слукин П.В. ....	1,57
Дятлов И.А. ....	1,57	Мариненко О.В. ....	1,52	Солдатова И.А. ....	4,254
Егерь Ю.В. ....	1,4	Марченко Л.А. ....	4,318	Соломенный А.П. ....	4,297
Егшатын Л.В. ....	4,310	Маянский Н.А. ....	3,170	Суслов А.П. ....	1,73
Елохина Е.В. ....	1,4	Мелёхина Е.В. ....	1,11	Сухорукова М.В. ....	3,217, 227,241
Ермаков А.И. ....	3,235	Мелкумян А.Р. ....	4,318	Таничева В.Б. ....	1,73
Ершова О.Н. ....	1,57	Микотина А.В. ....	3,217	Тартаковский И.С. ....	1,52
Загородникова К.А. ....	3,235	Милягин В.А. ....	1,4	Теплякова О.В. ....	3,187
Зубарева Н.А. ....	2,127; 4,297	Младов В.В. ....	1,4	Ткачева О.Н. ....	4,310
Зырянов С.К. ....	2,146; 4,262	Муравьева В.В. ....	4,318	Трофимова Ю.Ю. ....	4,301
Иванчик Н.В. ....	3,217	Никитина Г.Ю. ....	1,73	Трушин И.В. ....	1,4
Калиногорская О.С. ....	3,217	Никифоровская Е.Н. ....	4,286	Тюрин И.Е. ....	2,84
Калугина М.Ю. ....	1,11; 4,254	Огородова Л.М. ....	2,157	Тяхт А.В. ....	2,157
Калягин А.Н. ....	1,4	Ортенберг Э.А. ....	1,4; 4,267	Федосенко С.В. ....	2,157
Кан Н.Ю. ....	1,11	Палагин И.С. ....	4,286	Федорова О.Б. ....	1,4
Каражас Н.В. ....	1,11; 4,254	Палютин Ш.Х. ....	1,4	Феклисова Л.В. ....	1,11
Карнаушкина М.А. ....	2,157	Покладова М.В. ....	3,235	Фесенко О.В. ....	2,84
Карпова Т.И. ....	1,52	Поливанов В.А. ....	2,146	Фоминых С.Г. ....	1,4
Каштанова Д.А. ....	4,310	Попенко А.С. ....	2,157	Фурсова Н.К. ....	1,57
Кириллова Н.А. ....	2,157	Попов Д.А. ....	2,127	Цирульникова И.Е. ....	4,254
Клейменов Д.А. ....	1,67,73	Портнягина У.С. ....	1,4	Чеботарь В.И. ....	3,170
Козлов Р.С. ....	1,4,33; 2,84,127; 3,217,227	Припутневич Т.В. ....	4,318	Чеботарь И.В. ....	3,170
Комок М.В. ....	3,235	Пчелкина Д.С. ....	4,254	Чернуха Г.Е. ....	4,318
Корниенко М.Н. ....	4,254	Рачина С.А. ....	1,33; 2,84	Чучалин А.Г. ....	2,84
Коробко И.А. ....	4,301	Репина И.Б. ....	1,11	Шамес Д.В. ....	1,4
Костицына М.А. ....	3,235	Решетько О.В. ....	4,272	Шлыкова Г.И. ....	3,187
Кострюкова Е.С. ....	2,157	Рог А.А. ....	1,4	Шпунтов М.Г. ....	1,4
Котин В.В. ....	1,67	Родин В.Б. ....	1,57	Эйдельштейн М.В. ....	3,217
Кречикова О.И. ....	1,4	Родионов Г.Г. ....	1,24	Эльгорт Д.А. ....	1,73
Крупенио Т.В. ....	4,254	Романов А.В. ....	2,127	Якимова Ю.Н. ....	4,272
Крыжановская О.А. ....	3,170	Руднов В.А. ....	2,84,127; 3,187; 4,301	Якупова С.П. ....	1,4
Кузьмина А.В. ....	2,146	Русакова Е.В. ....	4,254	Якушевская О.В. ....	4,318
Куликов Е.С. ....	2,157	Рыбалкина Т.Н. ....	1,11; 4,254	Ярош Л.В. ....	1,73
Курдюмова Н.В. ....	1,57	Савинков П.А. ....	4,254	Яцьшина С.Б. ....	1,52
Куриленко Т.С. ....	4,291	Савицкий А.А. ....	4,301		
Лазарева А.В. ....	3,170	Сазыкина С.Ю. ....	1,57		
		Салтыкова И.В. ....	2,157		