

УДК 614.7:616-002.77-036.8

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТИЗМА

Ризамухамедова М.З., Кодырова М.М.

*Второй Ташкентский государственный институт*

**Данная статья освещает современное состояние антибактериальной терапии ревматизма, которая представляется возможной, благодаря появлению новых антибактериальных препаратов (АБП).**

**Затронуты способы борьбы с нарастающей резистентностью микроорганизмов к АБП.**

Ревматизм, как известно, постинфекционное осложнение А-стрептококкового фарингита (ангина) с преимущественным и наиболее тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы, приводящим в ряде случаев к развитию пороков сердца и инвалидизации в молодом возрасте [6].

Распространенность пока еще единственного возбудителя острой инфекции, приводящей в свою очередь к развитию ревматизма, бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), этиологическую роль которого установили еще в 1931 г. А. Собрн в США и W. Collis в Англии, не снизилась не в одной стране, создавая угрозу более тяжело протекающих форм данного заболевания, так как это было зафиксировано в 6 штатах и на 2 военных базах США в 1984-1987 гг. [2,11]. Так, в середине 1980-х годов в США, стране с наиболее благополучными медико-статистическими показателями разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ или ревматизма), с начала среди солдат-новобранцев на военной базе в Сан-Диего (Калифорния), а чуть позже - среди детей в континентальных штатах (Юте, Огайо, Пенсильвании). Причем в большинстве случаев заболели дети из семей, годовой достаток которых превышал средний по стране (т.е. имеющих полноценное питание, отдельное жилище, возможность получения своевременной квалифицированной медицинской помощи). Результаты исследований глоточных культур в пораженных ОРЛ-популяциях в конце 1980-х годов, позволяют вести речь о существовании «ревматогенных» БГСА-штаммов, обладающих рядом определенных свойств (Carapetis J.R., Wolff D.R., Currie B.J., 1996). Среди них особое значение имеет наличие в молекулах М-протеина эпитопов, перекрестно реагирующих с различными тканями макроорганизма-хозяина: миозином, синовией, мозгом, сакролеммальной мембраной (Sollerman G.Y., 1997). Кроме этого, по данным зарубежных авторов, в конце 1980-х начале 1990-х годов в США и в ряде стран Западной Европы поступили со-

общения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекавшей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной функциональной недостаточностью [13]. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (streptococcal toxic shock-like syndrome). В 10-20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализовавшимся в лимфоидных структурах носоглотки. При анализе инвазивных БГСА-инфекций, проводившемся в США в 1985-1992 гг., установили, что кривые заболеваемости ревматизма и синдрома токсического шока стрептококкового генеза оказались очень схожими по амплитуде и времени (Kaplan E.L., 1993). На сегодняшний день истинные причины «возрождения» высоковирулентной БГСА-инфекции по-прежнему полностью не раскрыты. В связи с этим, роль обязательной антибактериальной терапии БГСА-инфекций еще более возросла как в контроле за распространением так и в профилактике осложнений.

В.Д. Беляков (Вестник РАМН, 1996г.) в результате проведенного анализа прогнозировал: «Мы вступаем в XXI век, в первой половине которого по законам жизни стрептококковой инфекции она должна проявить свою мощь так, как это было в начале XX века».

Поиск и разработку новых схем и методов антибактериальной терапии (АБТ) при ревматизме стимулирует увеличение числа резистентных микроорганизмов, выявление новых возбудителей, изменение количественного и качественного состава условно-патогенной микрофлоры, неполноценность иммунного ответа и др. [4].

После внедрения в 40-х годах в медицинскую практику пенициллина менее чем через 10 лет частота резистентности к этому антибиотику в некоторых стационарах РФ составила 38%. Одной из возможных причин этого является гидролиз пенициллина специфическими ферментами – бета-лактамазами, продуцируемыми микроорганизмами – копатогенами (золотистым ста-

филококком, гемофильной палочкой и др.), которые находятся в глубоких тканях миндалин при хронических воспалительных процессах (Brook I., Yocum P., Foot P., 1995).

Основу АБТ ревматизма при затяжном течении, в настоящее время, составляют бета-лактамы антибиотики (БЛА), занимающие ведущее и важное место в лечении большинства инфекционных болезней. По количеству применяемых в клинике препаратов - это наиболее многочисленная группа среди всех антибактериальных средств (Сидеренко С.В., Яковлев С.В., 1998г.). Общий фрагмент в химической структуре БЛА - бета-лактамовое кольцо, именно с его наличием связана микробиологическая активность этих препаратов. Мишенью действия БЛА в микробной клетке являются ферменты транс- и карбоксипептидазы, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов - пептидогликана. Благодаря способности связываться с пенициллином (и другими БЛА) эти ферменты получили второе название - пенициллинсвязывающие белки (ПСБ).

Сидеренко С. В. (1998г.) отмечает, что связывание БЛА с ПСБ ведет к инактивации последних, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки. Таким образом, уровень активности конкретных БЛА в отношении отдельных микроорганизмов в первую очередь определяется их аффинностью (сродством) к ПСБ. Для практики важно то, что чем ниже аффинность взаимодействующих молекул, тем более высокие концентрации антибиотика требуются для подавления функции фермента.

Основным механизмом развития приобретенной резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) является ограничение доступа БЛА к мишени действия, с помощью ферментов бета-лактамаз, которые гидролизуют антибиотик и тем самым его инактивируют. Бета-лактамазы, вероятно, впервые появились у микроорганизмов одновременно со способностью к продукции БЛА как факторы, нейтрализующие действие синтезируемых антибиотических веществ. В результате межвидового генного переноса бета-лактамазы получили широкое распространение среди различных микроорганизмов, в том числе и патогенных. У грамотрицательных микроорганизмов бета-лактамазы локализуются в периплазматическом пространстве, у грамположительных они свободно диффундируют в окружающую среду [8, 10, 12].

Существует несколько способов борьбы с резистентностью бактерий, обусловленной про-

дукцией б-лактамаз. Наиболее эффективным считается комбинирование б-лактамовых антибиотиков с различными ингибиторами. К ним относятся вещества бета-лактамовой природы, обладающие минимальной антибактериальной активностью, но способные необратимо связываться с бета-лактамазами и, таким образом, ингибировать их активность (суицидное ингибирование). В результате при одновременном применении БЛА и ингибиторов бета-лактамаз, последние защищают антибиотики от гидролиза [7]. Лекарственные формы, в которых соединены антибиотики и ингибиторы бета-лактамаз, получили название комбинированных, или защищенных бета-лактамов. В клиническую практику внедрены три ингибитора: клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам [1].

Из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что целесообразным явилось бы использование препаратов пенициллинового ряда в качестве терапии выбора только при лечении острой стрептококковой инфекции.

При развитии острого ревматизма показано назначение бензилпеницилина в суточной дозе 1,5 до 4 млн. ЕД у подростков и от 400 до 600 тыс. ЕД у детей в течение 14 дней с последующим переходом на бициллинопрофилактику [2].

В случаях наличия хронического рецидивирующего А-стрептококкового тонзиллофарингита, рациональным является проведение терапии комбинированными АБП (амоксцициллин-клавуанат, ампициллин-сульбактам), вызывающие конкурентную необратимую ингибицию бета-лактамаз, таким образом, обеспечивая полноценный противострептококковый эффект [3,7].

При непереносимости в-лактамовых антибиотиков возможно применение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин), эффективных против большинства бета-лактамазопродуцирующих микроорганизмов. Однако необходимо учитывать нарастающую резистентность стрептококка-А к эритромицину при АБТ [1].

Дальнейших исследований требует применение оральных цефалоспоринов (цефалексин, цефаклор, цефиксим, цефуросим-аксецил) в этой области. Есть данные об успешном 5-дневном курсе терапии.

Для успешной вторичной профилактики повторных ревматических атак отмечается недостаточная эффективность бензатинбензилпеницилина (бицилина) в 13- 37 % случаев, вероятно обусловленная персистенцией L форм стрептококка, низкими концентрациями профилактических доз антибиотика в отдаленные сроки, а так же аллергенность препарата, влекущая за собой его отмену.

На сегодняшний день, имеются данные, свидетельствующие о высокой и продолжительной активности в отношении носоглоточной стрептококковой инфекции, нового бензатин-бензилпенициллина (Экстенциллин, Рон-Пуленк рорер, Франция), которое так же успешно применяется в Республиканском центре ревматологии клиники Второго Ташкентского медицинского института у больных ревматизмом. Используется в виде внутримышечных инъекций в 3 недели 1 раз в дозе 2,4 млн. ЕД.

Просматривая работы многих авторов, можно отметить, что применение АБП, в том числе с профилактической целью, является одной из причин развития дисбактериозов, вызывая изменения как количественного так и качественного состава нормофлоры, условно-патогенной микрофлоры. В этих создаваемых условиях кишечник становится возможным источником различных эндогенных инфекции, что в свою очередь стимулирует подавление общих иммунных механизмов и сопротивляемости организма. Поэтому коррекция состояния кишечника после проведенной АБТ была бы уместной. Корректорами являются физиологические препараты (эубиотики), обладающие, по данным ряда авторов иммуномодулирующими свойствами (Т.К. Лопатина, М.С. Бляхер и др., Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского, 1997г.).

Установлена так же тесная связь между иммунным статусом организма и эффективностью химиотерапии. Под влиянием некоторых химических препаратов (цефалоспоринов, макролидов) усиливается фагоцитоз, активизируется система комплемента, стимулируется синтез антител некоторых классов, хемотаксис и др. так необходимых для достижения полноценного эффекта в терапии ревматизма. Такие антибиотики стали называть препаратами «двойного действия» [4,5]. По-

этому, на наш взгляд, необходим дальнейший поиск новых методов АБТ.

#### Литература:

1. Белов Б.С., Шубин С.В., Насонова В.А., Ананьева Л.П. Антибактериальная терапия в ревматологии. Терапевтический архив, 1998: 76-80.
2. Беляков В.Д. Сюрпризы стрептококковой инфекции. Вестник РАМН, 1996; 11: С. 4-10.
3. Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва, 2000.
4. Навашин С.М. Наука об антибиотиках: ретроспектива и взгляд на будущее. Антибиотики и химиотерапия, 1997; 5: 3-9.
5. Никитин А.В. Влияние антибактериальных препаратов на иммунную систему организма. Практический врач, 1996; 5-6: 7-10.
6. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов, Витебск, 1998; т.2: 2-15.
7. Теновер Ф. Глобальные проблемы антимикробной резистентности. Рус. мед. журнал, 1996; 4: 217-219.
8. Alcaide F., Linares J., Pallares R. and al. In vitro activities of 22 beta-lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridance group streptococci isolated from blood. Antimicrob. Agents Chemother 1995; 39: 2243-7.
9. Bush K., Jacoby G/A/, Medeiros A.A. Antimicrob. Agents Chemother 1995; 39: 1211-33.
10. Dubois S.K., Marriot M.S. Antimicrob. Chemother 1995; 35: 7-25.
11. Lederberg J. Infections diseases a threat to global health and security. J.A.M.A., 1996; Vol. 276:417-419.
12. Livermore P.M. Clin. Microbiol. Rev., 1995; 8: 54-84.
13. Stollerman G.H. Lancet, 1997; Vol. 349: 935-942.

### Modern problems and prospects of antibacterial therapy of rheumatism

Rizamukhamedova M.Z., Kodirova M.M.

Sectional clause review covers a modern state of antibacterial therapy of rheumatic disease, which is represented possible, due to occurrence of new antibacterial drugs (ABD).

The expedients of struggle with an increasing resistance of microorganisms to ABD are mentioned.