

К. И. Савицкая, О. Е. Солодилова, Е. В. Русанова,
А. Г. Шапина, В. Н. Насонов

ВЛИЯНИЕ МАКСАКВИНА И ЦИПРОФЛОКСАЦИНА НА СИСТЕМУ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ФОНЕ НЕФРОЛИТИАЗА

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Система антиинфекционной резистентности организма (САИР) включает микробиологический и иммунологический аспекты [2]. Известно, что пероральные антибиотики особенно эффективно воздействуют на микробиологический аспект САИР: микроэкологию слизистых верхних дыхательных путей, гениталий, желудочно-кишечного тракта, выполняющих барьерную функцию в организме [5]. Установлено, что под влиянием фторхинолонов, в т.ч. Максаквина (МВН), изменяется аэробная (существенно элиминируются энтеробактерии), но не анаэробная (бифидо- и лактобактерии) микрофлора содержимого толстой кишки у здоровых [4,7]. Имеются публикации о влиянии ципрофлоксацина (ЦФЛ) и других хинолонов на Т-лимфоциты. Последнее носило временный характер, и пролиферация иммунокомпетентных клеток нормализовалась с отменой препарата [5]. МВН увеличивает внутриклеточную ингибицию *E. coli* и *P. aeruginosa* сегментоядерными нейтрофилами [6—10]. В доступных публикациях мы не встретили анализа влияния монофторхинолона (ЦФЛ) и дифторхинолона (МВН) на микроэкологию толстой кишки и систему факторов иммунологического аспекта САИР у больных с воспалительными процессами мочевыводящих путей.

Целью исследования явилось изучение влияния МВН, назначаемого *per os* по 400 мг 1 раз в сутки в течение 7—12 суток, и ЦФЛ, назначаемого *per os* по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7—12 суток, на микроэкологию слизистой толстой кишки и комплекс факторов иммунологического аспекта САИР у больных пиелонефритом, протекающим на фоне нефролитиаза.

Под наблюдением находились 62 больных пиелонефритом, протекающим на фоне нефролитиаза. Пиелонефрит у всех больных был обусловлен условно-патогенными бактериями (УПБ), чувствительными к МВН и ЦФЛ. Оценка действия препаратов при рандомизированном их изучении проводилась в соответствии с требованиями Протокола апробации, представленного фирмой «Searle» (США). Успех терапии в этом случае объективизировался элиминацией возбудителя и суперинфекцией новым представителем УПБ; неудача — персистенцией первоначального возбудителя в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Комплексное клинко-иммуномикробиологическое исследование было проведено у 32 больных до назначения препаратов и через четыре дня после окончания терапии. Курс лечения продолжался 12 дней. Из 32 обследованных 13 получали МВН, 19

— ЦФЛ. У всех пациентов изучали микроэкологию слизистой толстой кишки и иммунологический аспект САИР. Были изучены: 1) фагоцитарная активность (%) и индекс (ФА и ФИ) нейтрофилов в незавершенном и завершенном вариантах со *S. aureus* 209P; 2) уровни иммуноглобулинов (Ig) M, G, A классов (МЕ/мл); 3) уровень гемолитического комплемента (CH₅₀) в гемолитических единицах; 4) удельный вес Т- и В-лимфоцитов (%) в реакции розеткообразования (РОК). Методы исследования общепринятые [2]. Результаты иммунологического аспекта САИР анализировали отдельно по группам с успешной терапией (15 — ЦФЛ, 9 — МВН) и неудачей (4 — ЦФЛ, 4 — МВН). При анализе результатов микробиологического аспекта САИР выделенные микроорганизмы были скомплектованы в группы: в группу *Streptococcus* spp. вошли *S. faecalis* и *S. faecium*; в группу грамположительных кокков *hly*⁺ были выбраны *S. faecium* var. *durans*, *S. faecalis* var. *zymogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*; энтеробактерии представлены *P. mirabilis*, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. diversus*, *C. freundii*, *E. agglomerans*, *E. gergovia*, *Hafnia alvei*, *E. coli*; со сниженной ферментативной активностью были представлены *E. coli hly*⁺, среди которых обнаружена энтеропатогенная *E. coli hly*⁺; группа неидентифицированных грамотрицательных палочковидных бактерий (НГОВ) и *A. calcoaceticus* var. *lwoffii*; группа дрожжеподобных грибов объединила *C. albicans*, *C. kruseae*, неидентифицированные дрожжеподобные и плесневые грибы.

У больных обеих групп (рис.1) еще до начала терапии фторхинолонами отмечали дисбиотические явления, выразившиеся как в частоте встречаемости отдельных видов УПБ, так и в численности их популяции. В обеих группах выделены гемолизующие формы УПБ (*E. coli hly*⁺, *S. faecalis* var. *zymogenes*, *S. faecium* var. *durans*, *S. epidermidis*, существенно реже *S. aureus*); в 65—75 % случаев обнаружены энтеробактерии (*S. freundii*, *C. diversus*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. agglomerans*, единично — *P. mirabilis*, *M. morganii*, *H. alvei*). Эти микроорганизмы выделены в концентрации Ig 6—8 КОЕ/г. У 60—70 % больных обнаружены дрожжеподобные и плесневые грибы в концентрации Ig 3,5 КОЕ/г. Отмечено некоторое снижение частоты встречаемости лактобактерий (80—90 % больных) и численности их популяции (Ig 5,2—4,6 КОЕ/г). Следует отметить, что дисбиоз в группе больных, получавших затем МВН, заметнее проявился в наличии дрожжеподобных грибов; в группе с ЦФЛ — в

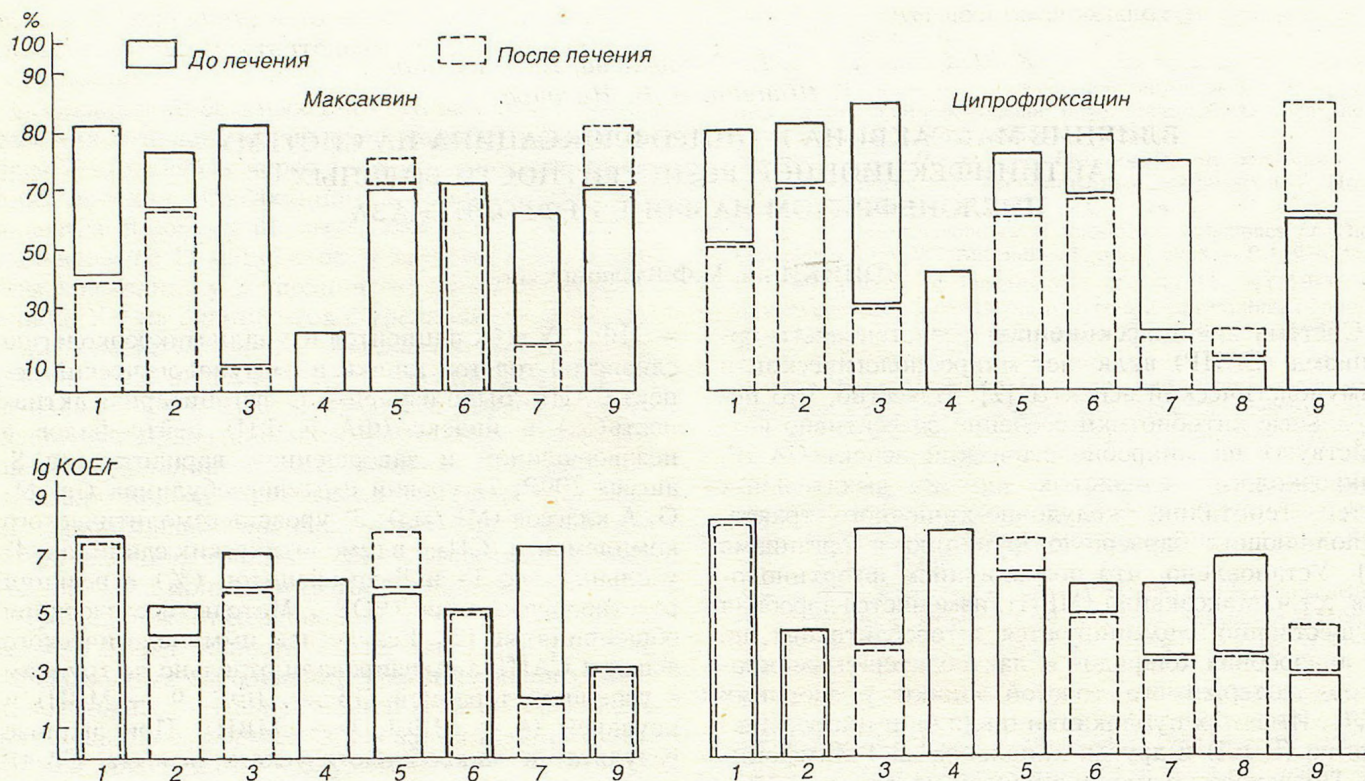


Рис. 1. Микроэкология толстой кишки под влиянием Максаквина и ципрофлоксацина. Здесь и на рис. 2 и 3 прямые линии — до лечения, пунктир — после лечения.

1 — *B. bifidum*, 2 — *Lactobacillus*, 3 — *E. coli*, 4 — *E. coli hly*⁺, 5 — *Streptococcus* spp., 6 — грамположительные кокки *hly*⁺, 7 — *Enterobacteriaceae* spp., 8 — НГОБ, 9 — дрожжеподобные грибы и плесень.

наличии грамположительных кокков *hly*⁺, *E. coli hly*⁺ 04 и НГОБ (преимущественно *A. calcoaceticus* var. *Iwoffii*) с численностью популяции $\lg 8$ КОЕ/г.

В результате приема МВН или ЦФЛ в микроэкологии слизистой толстой кишки произошли изменения, общие для обеих групп больных. Эти изменения можно трактовать как усугубление дисбиоза в отношении анаэробной и аэробной микрофлоры. Сократилась частота встречаемости лиц с полноценной *E. coli* до 10% среди получавших МВН и до 30% — ЦФЛ, со снижением численности популяции этих бактерий до $\lg 6$ и $\lg 4$ соответственно. Число лиц с наличием в содержимом толстой кишки бифидо- и лактобактерий уменьшилось до 40% — МВН и 50% — ЦФЛ, 65% — МВН и 70% — ЦФЛ соответственно и возросло число лиц с наличием дрожжеподобных грибов. Высеваемость этих видов УПБ у больных, получавших ЦФЛ, достигла 100%. Следует также отметить, что у пациентов группы ЦФЛ практически не изменилось содержание грамположительных кокков *hly*⁺, несколько снизилось — *S. faecalis* и возросло — НГОБ. Приведенные данные свидетельствовали об усугублении дисбиотических явлений слизистой толстой кишки, особенно под влиянием ЦФЛ. Если учесть, что сходный микробный пейзаж описываемый экониши мы отмечали ранее у больных хроническими заболеваниями кишечника [1,3,4], то полученные данные могут объяснить побочный эффект со стороны желудочно-

кишечного тракта, наблюдаемый у больных, получавших изученные фторхинолоны.

Из содержимого толстой кишки у пациентов обеих групп под влиянием проведенной терапии элиминированы *E. coli hly*⁺ (в группе с ЦФЛ — *E. coli* 04). Существенно уменьшилось число лиц (до 20%), фекалии которых были обсеменены энтеробактериями, численность популяции в этом случае через четверо суток после проведенной терапии не превышала $\lg 2$ (для МВН) и $\lg 3,5$ (для ЦФЛ). Следует подчеркнуть, что у больных, получавших МВН, сохранились только *K. pneumoniae* ($\lg 8$) и *S. diversus* ($\lg 6$), в то же время в группе с ЦФЛ появилась *K. pneumoniae* ($\lg 7$) и сохранился *P. mirabilis* ($\lg 1$). Таким образом, действие изученных фторхинолонов на слизистую толстой кишки в отношении энтеробактерий, в существенной мере обуславливающих дисбиоз этой экониши, можно трактовать и как нормализующее.

Обращаем особое внимание на элиминацию из содержимого толстой кишки *E. coli* и других энтеробактерий в связи с тем, что указанные микроорганизмы в этой эконише являются, по мнению ряда авторов, резервуаром для колонизации уретры и мочевого пузыря, что обычно предшествует рецидивам инфекции мочевыводящих путей [8].

Было проведено также исследование иммунологического аспекта САИР. Известно, что комплекс этих показателей отражает реакцию организма на

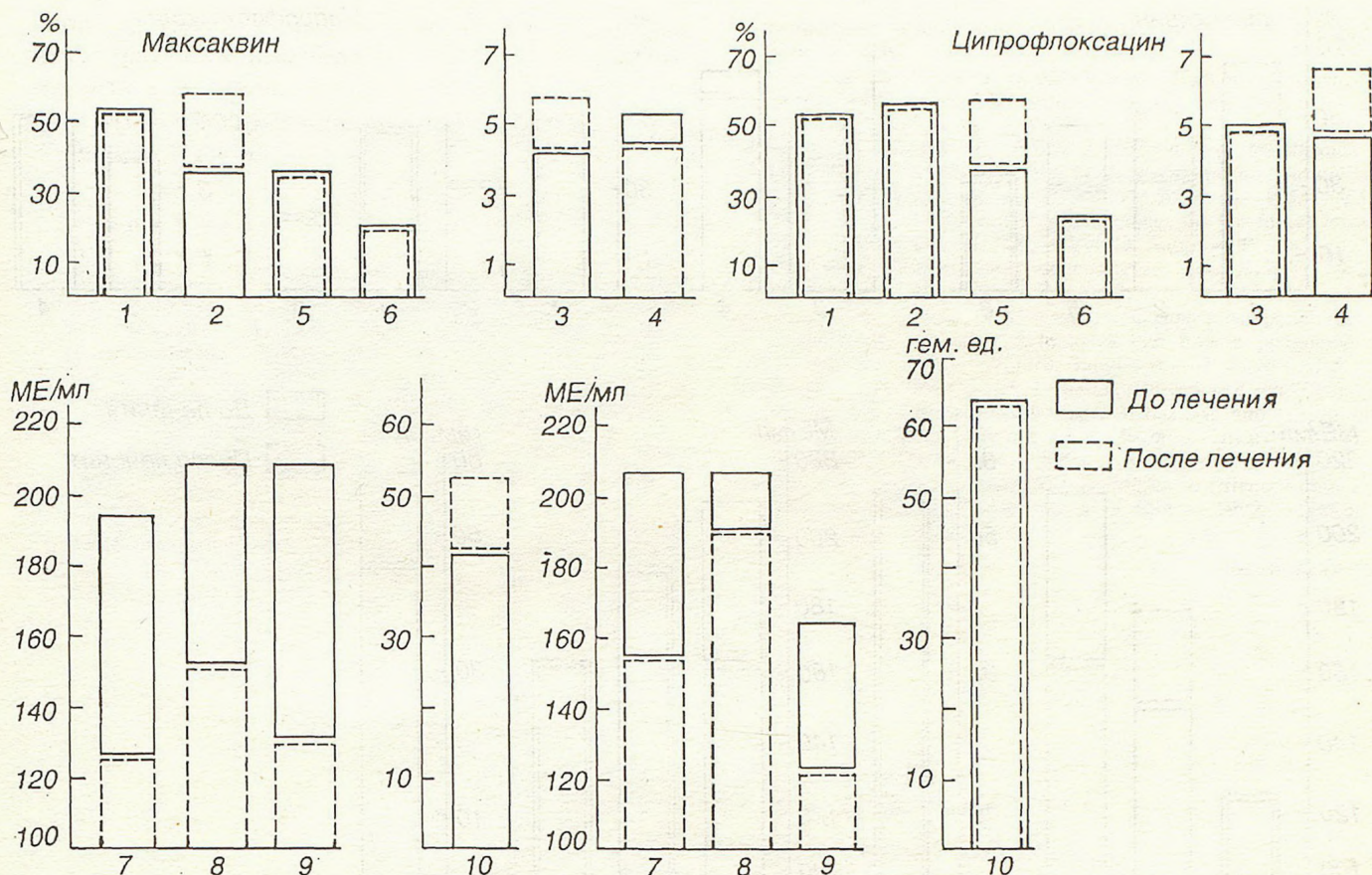


Рис. 2. Иммунологический аспект системы антиинфекционной резистентности под влиянием Максаквина и ципрофлоксацина (успех терапии). Здесь и на рис.3: 1 — ФА нейтрофилов незавершенный вариант, 2 — ФА нейтрофилов завершенный вариант, 3 — ФИ нейтрофилов незавершенный вариант, 4 — ФИ нейтрофилов завершенный вариант, 5 — Т-РОК, 6 — В μ -РОК, 7 — IgM, 8 — IgG, 9 — IgA, 10 — гемолитический комплемент (CH₅₀)

воспалительный процесс, вызванный УПБ, и может объективизировать клиническую эффективность изученных препаратов. Считаем необходимым подчеркнуть, что ранее у больных пиелонефритом, протекающим на фоне нефролитиаза, нами было установлено наличие дефицита в содержании иммунокомпетентных клеток и их активности и дефицит нейтрофилов, особенно в факторах, определяющих опсонофагоцитоз.

Первым этапом работы явились исследования больных с положительным результатом терапии МВН и ЦФЛ (рис.2). До приема препаратов у больных обеих групп страдала фагоцитарная активность нейтрофилов. Учитывая индекс фагоцитоза и удельный вес фагоцитов, а также особенно высокие значения уровней комплемента (CH₅₀), IgM и IgG в группе больных, получавших затем ЦФЛ, можно судить о более выраженном неблагополучии в переваривающей способности нейтрофилов в этой группе больных по сравнению с таковым у получавших МВН. Оценка изученных факторов САИР по окончании терапии свидетельствовала о большей эффективности МВН по сравнению с ЦФЛ. Это проявилось в увеличении переваривающей способности фагоцитов и увеличении их удельного веса, существенном снижении уровней IgG и IgM. У больных,

получавших ЦФЛ, подтверждено наличие суперинфекции, обусловленной Т-зависимым бактериальным антигеном, например энтерококком и протеем. Вместе с тем возрастание удельного веса Т-РОК в группе получавших ЦФЛ по сравнению с получавшими МВН свидетельствовало о более выраженном влиянии ЦФЛ на пролиферацию Т-лимфоцитов. Последнее коррелировало с данными литературы по ЦФЛ [5]. Анализ уровня IgA в обеих группах позволил также отметить более выраженное положительное влияние МВН по сравнению с ЦФЛ на САИР. При общем практически одинаковом клиническом и микробиологическом успехе терапии больных изученными фторхинолонами объективно МВН был несколько активнее.

Следующим этапом работы было изучение факторов иммунологического аспекта САИР у больных, получавших МВН и ЦФЛ, с неудачным результатом терапии (рис.3). До приема препаратов в группе получавших МВН нарушения в системе гуморальных факторов были выражены существеннее, чем в группе получавших затем ЦФЛ. Это проявилось в уровнях IgM и IgG, которые при наличии воспаления, вызванного УПБ в концентрациях $\geq 10^5$ КОЕ/мл (условие включения пациентов в исследование), не достигали значений здоровых лиц. По-

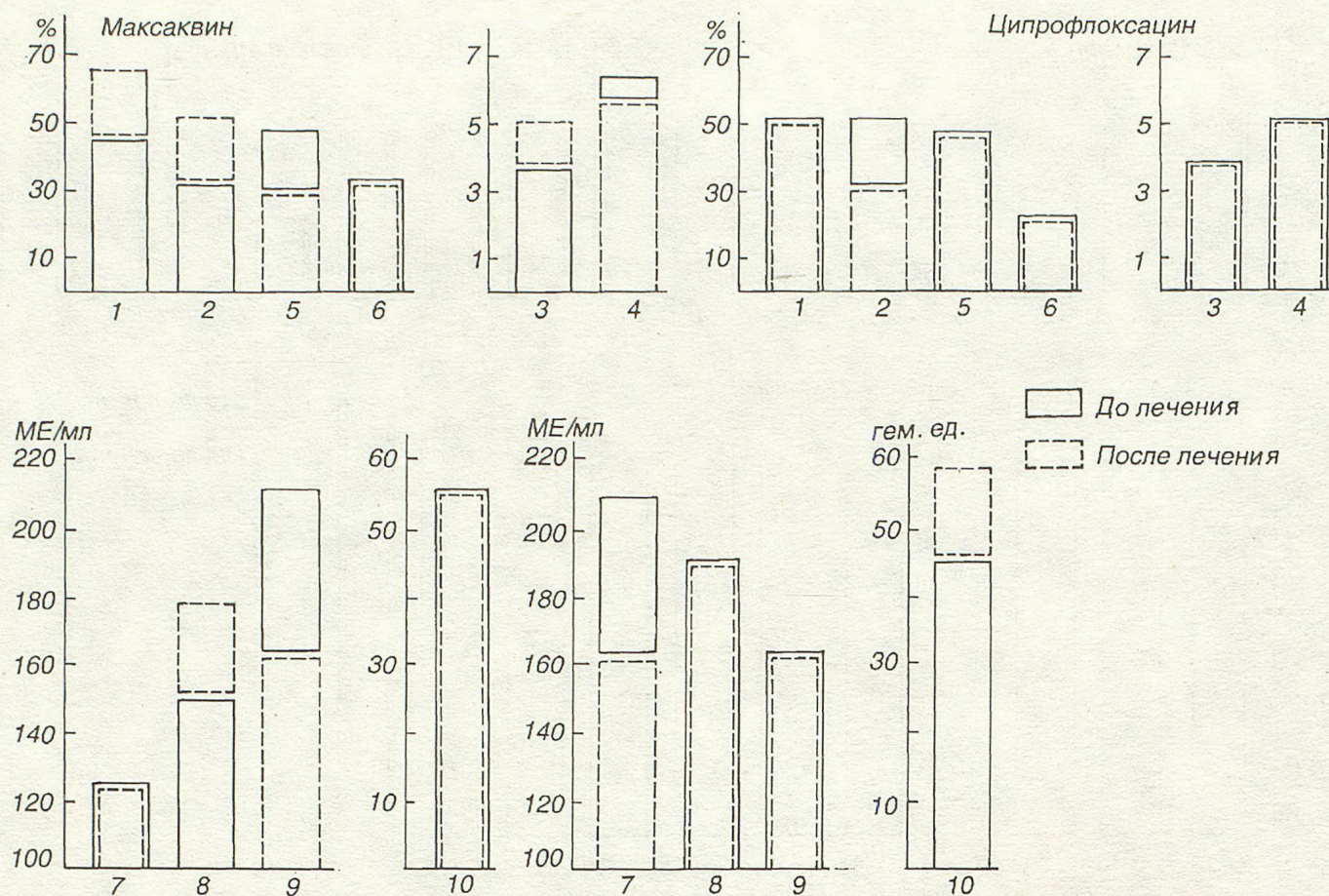


Рис. 3. Иммунологический аспект системы антиинфекционной резистентности под влиянием Максаквина и ципрофлоксацина (неудача терапии) 1 — ФА нейтрофилов незавершенный вариант, 2 — ФА нейтрофилов завершенный вариант, 3 — ФИ нейтрофилов незавершенный вариант, 4 — ФИ нейтрофилов завершенный вариант, 5 — Т-РОК, 6 — Вμ-РОК, 7 — IgM, 8 — IgG, 9 — IgA, 10 — гемолитический комплемент (CH₅₀).

следнее в существенной мере определяло вялость течения пиелонефрита. По окончании 12-дневной терапии фторхинолонами после назначения МВН возрос удельный вес активных нейтрофилов (ФА) и появились признаки завершенности фагоцитоза. У больных этой группы возрос уровень IgG. При снижении Т-РОК и отсутствии изменений в Вμ-РОК реакция IgG может свидетельствовать об усилении активности В-лимфоцитов в отношении известного организму (уровень CH₅₀ без изменений) бактериального антигена с менее выраженными факторами патогенности (снижение концентрации IgA). При лечении ЦФЛ на фоне персистенции исходного возбудителя отмечено появление суперинфекции, судя по реакции в CH₅₀. ЦФЛ в этих исследованиях был менее активен, как и следует из приведенных выше данных.

Сравнивая результаты, анализ которых представлен на рис. 2 и 3, можно отметить большую активность МВН по сравнению с ЦФЛ в лечении воспалительного процесса, вызванного УПБ, в мочевыводящих путях.

Вместе с тем непосредственного отрицательного влияния изученных хинолонов на иммунологический аспект САИР даже при неудаче терапии обна-

ружено не было. Отмечена адекватность реакции анализированных показателей на наличие бактериального антигена, а также показана возможность оценки активности факторов САИР в процессе терапии как МВН, так и ЦФЛ.

В ы в о д ы

1. Максаквин в дозе 400 мг 1 раз в сутки и ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, принимаемые per os в монотерапии в течение 12 суток больными пиелонефритом на фоне нефролитиаза при наличии у них дисбиоза слизистой толстой кишки, усугубляют нарушение ее микроэкологии вследствие элиминации полноценной кишечной палочки, бифидо- и лактобактерий, появления дрожжеподобных и плесневых грибов. Ципрофлоксацин усугубляет дисбиотические явления слизистой толстой кишки в большей степени, чем Максаквин.

2. При дисбактериозе слизистой толстой кишки, обусловленном энтеробактериями, включая энтеропатогенные кишечные палочки, Максаквин и ципрофлоксацин элиминируют указанные микроорганизмы и способствуют нормализации микроэкологии указанной экониши.

3. Максаквин и ципрофлоксацин не оказывают

непосредственного отрицательного влияния на комплекс факторов иммунологического аспекта системы антиинфекционной резистентности больных, даже в случаях нарушений в системе, наблюдавшихся до начала терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Савицкая К.И., Беззубик К.В., Русанова Е.В., Солодилова О.Е. Клинико-иммуномикробиологическая оценка эффективности комплексной терапии больных хроническими болезнями кишечника // Клин.мед.— В печати.
- 2 Савицкая К.И., Воробьев А.А. Предмет и задачи клинической микробиологии и перспективы развития микробиологических лабораторий // Лаб.дело.— 1991.— № 6.— С.41—44.
- 3 Савицкая К.И., Оноприенко Г.А., Трапезникова М.Ф. Некоторые аспекты общепатологической концепции остеогенеза // Сов.мед.— 1990.— № 6.— С.13—18.
- 4 Савицкая К.И., Солодилова О.Е., Русанова Е.В. и др. Воспалительные процессы в кишечнике, вызванные условно-патогенными бактериями, и использование антибиотиков и иммунопрепаратов для их лечения // Актуальные проблемы хими-

- отерапии бактериальных инфекций.— М., 1991.— Ч.3.— С.567—568.
- 5 Forsgren A., Bredberg A., Riesbeck K. Effect of ciprofloxacin on human lymphocytes— laboratory studies // Scand.J.Infect.Dis.— 1989.— Vol.60, Suppl.— P.39 S— 45 S.
 - 6 Moto R., Corrales J., Prieto J. Influence of lomefloxacin on phagocytosis and killing activity of macrophages and neutrophils // J.Antimicrob.Chemother.— 1992.— Vol.30, N 4.— P.558—559.
 - 7 Midtveit T. The influence of quinolones on the faecal flora // Scand.J.Infect.Dis.— 1990.— Vol.62, Suppl.— P.14—18.
 - 8 New H.C. Urinary tract infections // Am.J.Med.— 1992.— Vol.93, Suppl.4 A.— P.63 S— 70 S.
 - 9 Perea E.J., Garcia J., Pascual A. Comparative penetration of lomefloxacin and other quinolones into human phagocytes // Am.J.Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4 A.— P.48 S— 51 S.
 - 10 Pruihl H., McDonald P.J. Lomefloxacin-induced modification of the kinetics of growth Gram-negative bacteria and susceptibility to phagocytic killing by human neutrophils // J.Antimicrob.Chemother.— 1990.— Vol.25.— P.91—101.
 - 11 Saeko A., Jurico K., Joshio G., Toshihiko A. Effect of quinolones on human neutrophil chemotaxis // Ibid.— 1992.— Vol.30, N 2.— P.240—242.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

В. В. Делекторский, Г. Н. Яшкова,
С. М. Федоров, Т. В. Лебедева, И. Н. Лунан

МАКСАКВИН В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА (КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ И ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт,
Москва

Среди негонококковых уrogenитальных инфекций ведущее место занимает хламидиоз. Широкая распространенность хламидийных инфекций, субъективно-асимптомное течение, многоочаговость поражения, склонность к диссеминированию — все это позволяет рассматривать хламидиоз как одну из важнейших медицинских проблем, по значимости следующую за СПИДом.

Данные клинических, лабораторных и электронно-микроскопических исследований указывают на нарушение гуморального и клеточного иммунитета у больных хламидийной инфекцией, что может объяснить неэффективность антибиотикотерапии.

Возникновение токсической зернистости лейкоцитов в очагах поражения, обнаружение L-форм хламидий являются причинами рецидивов заболевания и служат обоснованием включения в комплексную терапию иммуномодуляторов.

Целью настоящего исследования является разработка и внедрение в практику патогенетически обоснованного метода лечения рецидивирующего уrogenитального хламидиоза.

На клинико-лабораторном обследовании и лечении находились 30 мужчин с рецидивирующим уrogenитальным хламидиозом. Длительность заболевания колебалась от 1 до 5 лет. 8 мужчин были

привлечены к обследованию как половые контактеры женщин, у которых были обнаружены гарднереллы, а при последующем обследовании хламидии. У 13 пациентов хламидии были выявлены при обращении жен по поводу невынашивания беременности, у 6 по поводу первичного бесплодия и у 3 обратившихся по поводу негонорейного уретрита. Больные ранее получали доксицилин, эритромицин, рифампицин, квинтор. При первом контрольном исследовании хламидии не обнаруживали, во втором контроле выявляли хламидии. Второй контроль излеченности проводили используя моноклональные антитела.

У 10 человек материал (кровь из кубитальной вены и отделяемое или соскоб из уретры) изучали электронно-микроскопически (ультратонкие срезы и морфометрический анализ). Электронно-микроскопические и морфометрические исследования проводились с целью получения объективных показателей эффективности проводимой терапии. Одной из важных причин безуспешного лечения гонореи, уреаплазмоза и смешанной гонорейно-хламидийной инфекции является неполноценность полиморфно-ядерных лейкоцитов, в частности, уменьшение количества цитоплазматических гранул — структур, обеспечивающих внутриклеточное переваривание.