

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.36-022-085-053.2/5

Е. А. Осмаловская¹

В. П. Новикова¹
докт. мед. наук

И. В. Волчек²
канд. мед. наук

А. С. Петров³

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

² ООО «ДискавериМед», Санкт-Петербург

³ Медицинский центр «Олмед», Санкт-Петербург

Персонализированная терапия повторного лямблиоза у детей

У 30 детей 5–17 лет с повторным лямблиозом проведен тиол-дисульфидный тест с десятью противоямблиозными препаратами. По данным теста, самая высокая эффективность и безопасность отмечены у Нифуратела и Энтерола. Показано преимущество лечения на основе персонализированного подбора препаратов с антипротозойной активностью (эффективность 91,67%) в сравнении с результатами лечения при эмпирическом подборе (эффективность 33,33%).

Ключевые слова: лямблиоз, дети, персонализированная терапия, тиол-дисульфидное соотношение, Нифурател, Энтерол

С каждым годом распространенность паразитарных болезней в человеческой популяции возрастает, и преобладают так называемые кишечные паразиты, к числу которых относятся лямблии. Лямблиозом (*giardiasis*) считается любой случай инвазиями лямблиями, как клинически явный, так и бессимптомный (ВОЗ, 1988) [1].

В развитых странах регистрируют в $2,8 \cdot 10^8$ случаев инфекций лямблиоза в год. В Азии, Африке и Латинской Америке около 200 млн людей имеют клинические проявления лямблиоза и около 500 тыс. случаев регистрируют каждый год. Инвазивность детей лямблиями, по данным ВОЗ, составляет 15–20%. В России ежегодно регистрируют более 130 тыс. случаев лямблиоза, 70% из них приходится на детей младше 14 лет, основную группу составляют дети 4–7 лет. Пораженность лямблиями детей, посещающих детские учреждения, доходит до 35% [2].

Большинство случаев обусловлено повторным заражением и рецидивами лямблиоза,

плохо поддающегося лечению. Повторный лямблиоз требует более длительного (часто неоднократного) лечения. Определенную сложность представляет подбор терапии из ограниченного списка препаратов, к большинству которых уже сформировалась резистентность.

Правильнее говорить о повторном лямблиозе, так как клинически сложно различить рецидив лямблиоза в результате недостаточного снижения концентрации лямблий в кишечнике после проведенной терапии в течение месяца после нее и повторное заражение после проведенного лечения с отрицательным контролем в декретированные сроки [3]. Кроме того, лямблионосительство может принимать хронический характер, когда сохраняется постоянная персистенция лямблий в тонкой кишке с периодами клинически явного обострения при увеличении степени инвазии. Антитела к лямблиям в крови сохраняются длительное время, что не позволяет разграничить реинвазию или рецидив, произошедшие в течение месяца после лечения. Но, тем не менее, это необходимо для подбора адекватной терапии. От этого зависит частота смены препаратов и длительность их применения.

Изучение причин рецидивирования позволяет снизить влияние факторов риска и повы-

Екатерина Александровна Осмаловская
e-mail: guaza@mail.ru

сать эффективность лечения. К основным из них относят:

- недолеченный непроконтролированный лямблиоз;
- постоянная рециркуляция в очаге — сохранение источника заражения [4];
- особенности иммунной системы, предрасполагающие к глистно-протозойным инвазиям;
- устойчивость лямблий к терапии [2].

Возникновение устойчивых форм лямблиоза объясняется формированием ассоциаций лямблий с некоторыми видами грибов, особым состоянием паразитоценоза, в который могут входить кишечная палочка, стафилококк, стрептококк, а также гельминты (особенно часто встречается ассоциация с аскаридами). Кроме того, в последнее время в зарубежной литературе всё чаще встречаются сведения о сочетанном течении лямблиоза и криптоспоридиоза [5].

В случае рецидивирующего лямблиоза лечение становится неоднократным, усугубляются побочные действия препаратов, а эффективность их не возрастает. Это приводит к снижению доверия родителей, у которых возникает вопрос о целесообразности такой терапии. Еще одной проблемой является отсутствие утвержденной единой схемы лечения лямблиоза. Разные учреждения применяют неодинаковые схемы с использованием одного или двух препаратов, на что до сих пор нет единого мнения [1].

Цель исследования — поиск альтернативного метода подбора противоямблиозных препаратов; изучение ответной реакции на противоямблиозные препараты для выявления их эффективности и безопасности; оценка эффективности персонализированной терапии в сравнении с эмпирическим подбором противоямблиозных препаратов.

В последние годы персонализированная медицина рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений XXI в. Она подразумевает назначение конкретного лекарства конкретному больному на основании фармакокинетических и фармакогеномных сведений. Персонализированная медицина позволяет подобрать препараты или их комбинацию, а также дозировки, наиболее подходящие по эффективности, переносимости, с наименьшими побочными эффектами. Кроме того, это делает стоимость лечения более доступной для пациента, так как он приобретает конкретный препарат, а не чередует несколько лекарств для дости-

жения положительного эффекта. Последнее снижает и суммарное побочное действие лекарственных препаратов на организм [6,7].

В настоящее время наиболее распространены два метода определения чувствительности клеток крови к препаратам *in vitro*: определение индукции интерферонов и других цитокинов и *SH/SS* тиол-дисульфидного соотношения (ТДС) в цельной крови. Оба метода с успехом используют уже более десяти лет [8].

В настоящее время уровень плазменных или сывороточных тиолов, включающих белковые и безбелковые тиолы и ТДС крови, рассматривают как показатели иммунокомпетентности и состояния неспецифической резистентности организма. Первоначально тиолы рассматривали как защитные антиоксиданты, направленные на связывание свободных радикалов при оксидативном повреждении клеток и тканей. В последнее время появилось большое количество публикаций, показывающих важность окисления белков в регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток [9].

Изменение ТДС после культивирования крови *in vitro* в присутствии исследуемого препарата является показателем его эффективности для лечения конкретного пациента, что позволяет проводить персонализированную терапию. Технология определения *SH/SS*-соотношения может быть использована для определения оптимального препарата среди конкурирующих, оптимальной дозы препарата, оптимальной комбинации препаратов [8].

Предложенный способ скрининга лекарственных препаратов с использованием ТДС-теста доказал свою эффективность для персонализации антибактериальной, гормональной, противовирусной, противоопухолевой и иммунотерапии хронического гепатита С, папилломавирусной инфекции, генитального герпеса, хламидиоза, хронического бронхита, генитального эндометриоза, немелкоклеточного рака легкого, метастатического рака почки и предстательной железы для повышения эффективности, преодоления резистентности к антибиотикам, цитостатическим и гормональным препаратам, поиска оптимальных препаратов, их доз и комбинаций, снижения частоты побочных эффектов и стоимости лечения. Показана эффективность метода для персонализированной иммунопрофилактики в группе часто и длительно болеющих детей с использованием иммуностропных препаратов.

Результаты применения метода опубликованы в 59 научных работах и были представлены на 40 научных форумах, в том числе на 16, проведенных за рубежом. Авторы изобретения награждены двумя золотыми медалями в Брюсселе на выставке EUREKA в 2000 г. и первым призом Всемирного конгресса по лабораторной медицине в Дюссельдорфе в 2001 г. Название изобретения — Способ скрининга лекарственных препаратов (RU 2150700, US 6, 627, 452; EP 1, 182, 455, UA 57177, CN ZL 00806405.9; JN) [9].

Нами разработана модификация метода для персонализированного подбора противолямблиозных препаратов.

Материалы и методы

Обследованы 30 детей 5–17 лет, находящихся на лечении в Консультативно-диагностическом центре для детей № 2 (Городская поликлиника № 23) с подтвержденным диагнозом лямблиоз. Всем детям до лечения была взята венозная кровь и проведен ТДС-тест.

В ходе исследования цельную кровь с антикоагулянтом (ЭДТА) инкубировали в термостате (37°C) в присутствии препаратов в течение 1 ч, контрольные пробы инкубировали с физиологическим раствором. Определение SH- и SS-групп в гемолизате проводили путем спектрофотометрии [8]. При обработке данных проводили сравнение показателей SS-групп и SH/SS-соотношения в контрольных и опытных (с добавлением противолямблиозного препарата) образцах. Повышение ТДС после инкубации с препаратом *in vitro* свидетельствует об иммуностимулирующем действии препарата в исследуемой дозе, что позволяет прогнозировать высокую эффективность лечения и отсутствие побочных реакций. Снижение ТДС свидетельствует о цитотоксическом (иммунодепрессивном) действии препарата в исследуемой дозе и, напротив, позволяет говорить об отсутствии эффекта лечения и наличии токсических реакций [9].

В качестве критериев оценки ТДС-теста использовали:

- повышение SH по сравнению с контрольной группой;
- понижение SS по сравнению с контрольной группой;
- увеличение соотношения SH/SS более чем на 10 % по сравнению с контрольной группой.

Каждому ребенку было проведено 10 реакций с присутствующими на фармацевтическом рынке препаратами с описанной противолямблиозной активностью. Всего проведено 300 реакций с лекарственными препаратами.

Все полученные реакции по значениям SH/SS-соотношения были разделены на четыре группы:

- 1-я — препараты 1-й линии (средняя нормальная реакция);
- 2-я — препараты 2-й линии (низкая положительная реакция);
- 3-я — умеренная положительная стимуляция;
- 4-я — значительная гиперреакция.

При лечении была использована следующая схема: 1) подготовительный этап — назначение желчегонной терапии и нормализация стула; 2) основной этап — назначение противолямблиозного средства согласно персонализированному подбору (Макмирор, Тинидазол, Орнидазол, Метронидазол, Наксоджин, Фуразолидон), вторым препаратом мог служить Энтерол или БАД («Тройчатка Эвалар», «Черный орех»), если их применение было возможно по результатам индивидуализированного подбора; 3) заключительный этап — назначение пробиотических препаратов и энтеросорбентов [1].

Для сравнения эмпирического и персонализированного подходов при лечении было выбрано 20 пациентов, которые были разделены на две группы:

- основную — где терапию проводили в соответствии с данными индивидуализированного подбора (12 чел.; 60 % исследуемых);
- контрольную — где терапию проводили эмпирически (8 чел.; 40 % исследуемых).

Через 3 нед был проведен трехкратный контроль излеченности лямблиоза как показатель эффективности терапии. Его проводили методами микроскопии кала с использованием консерванта и ПЦР-диагностики [8].

Результаты и обсуждение

Реакция на каждый препарат была в 174 случаях (58 %), не наблюдали — в 126 случаях (42 %). В каждом конкретном случае была получена положительная реакция на один или несколько препаратов, в некоторых из них наблюдали гиперреакцию в виде выраженного иммуносупрессивного действия препарата (табл. 1, 2).

Таблица 1

Случай максимальной положительной реакции на Трихопол (250 мг) и Дазолик (500 мг)

Препарат	SS	SN	SS/SN
Контрольная группа	105,26	154,62	0,68
Наксоджин (Ниморазол), 500 мг	67,25	194,52	0,35
Немозол (Альбендазол), 400 мг	14,62	249,03	0,06
Трихопол (Метронидазол), 250 мг	143,27	95,90	1,49
Фуразолидон, 50 мг	43,86	217,91	0,20
Энтерол, 250 мг	111,11	143,13	0,78
Дазолик (Орнидазол), 500 мг	140,35	104,47	1,34
Тинидазол, 500 мг	49,71	200,76	0,25
Макмирор (Нифурател), 400 мг	76,02	176,33	0,43
«Черный орех», 1 капс.	108,19	144,17	0,75
«Тройчатка Эвалар», 1 капс.	61,40	196,60	0,31

Таблица 2

Случай оптимальной положительной реакции на Дазолик (500 мг) и Энтерол (250 мг) и гиперреакции на Наксоджин (500 мг) и Немозол (400 мг)

Препарат	SS	SN	SS/SN
Контрольная группа	14,33	52,90	0,27
Наксоджин (Ниморазол), 500 мг	68,71	-0,54	-127,20
Немозол (Альбендазол), 400 мг	38,60	3,21	12,02
Трихопол (Метронидазол), 250 мг	44,44	26,93	1,65
Фуразолидон, 50 мг	43,86	33,73	1,30
Энтерол, 250 мг	48,25	26,14	1,85
Дазолик (Орнидазол), 500 мг	55,56	22,41	2,48
Тинидазол, 500 мг	23,68	58,05	0,41
Макмирор (Нифурател), 400 мг	-4,09	83,00	-0,05
«Черный орех», 1 капс.	42,40	36,70	1,16
«Тройчатка Эвалар», 1 капс.	32,75	95,5	0,34

Положительные реакции по значениям SH/SS-соотношения в группах распределились следующим образом:

1-я группа — препараты 1-й линии (средняя нормальная реакция) — 34 %;

2-я группа — препараты 2-й линии (низкая положительная реакция) — 16 %;

3-я группа — умеренная положительная стимуляция — 3,67 %;

4-я группа — значительная гиперреакция — 4,33 %.

Результаты ответных реакций и распределение их по следующим группам даны в табл. 3: 1-я + 3-я — нормальная реакция и положи-

Таблица 3

Распределение ответных реакций по группам, % от общего числа реакций

Препарат	Группы, %			
	1-я + 3-я	2-я	4-я	0 + 4-я
Наксоджин (Ниморазол)	40,00	16,67	6,67	43,33
Немозол (Альбендазол)	40,00	13,33	6,67	46,67
Трихопол (Метронидазол)	36,67	10,00	6,67	53,33
Фуразолидон	43,33	10,00	3,33	46,67
Энтерол	40,00	20,00	0	40,00
Дазолик (Орнидазол)	33,33	26,67	3,33	40,00
Тинидазол	23,33	13,33	6,67	63,33
Макмирор (Нифурател)	50,00	16,67	0	33,33
«Черный орех»	36,67	23,33	6,67	40,00
«Тройчатка Эвалар»	33,33	10,00	3,33	56,67

тельная стимуляция; 2-я — незначительная положительная реакция; 4-я — гиперреакция; 0+4-я — отсутствие реакции или гиперреакция на препарат.

Таким образом, при оценке эффективности препарата мы можем говорить о его положительном иммуностимулирующем действии в группах 1+3 и 2.

Безопасность оценивалась минимальным числом иммунодепрессивных реакций в общем числе исследований. Только два препарата — Нифурател и Энтерол — показали отсутствие таковых; у них же наблюдалось минимальное число отрицательных реакций.

При сравнении эффективности лечения эмпирическим и персонализированным методами результаты распределились следующим образом: при контроле иррадикации через 3 нед в контрольной группе положительный результат был достигнут в 36 %, в то время как в основной группе — в 96 % при использовании препаратов

из группы 1+3 (у 8 пациентов) и в 78 % при использовании препаратов 2-й группы (у 4 пациентов) по результатам выраженности ТДС.

Выводы

Метод персонализированного подбора противоямблиозных препаратов показал индивидуальные положительные результаты в каждом клиническом случае. Он доказал свою клиническую эффективность в лечении повторного лямблиоза по сравнению с эмпирическим подбором. С его помощью удалось выявить возможные цитотоксические реакции.

Несмотря на то, что повторный, а особенно — рецидивирующий лямблиоз является существенной проблемой как для общего здоровья ребенка и состояния его желудочно-кишечного тракта, так и для подбора адекватной терапии, в настоящее время возможно снижение его частоты за счет персонализированного подхода к лечению.

Литература

- Новикова В. П., Калинина Е. Ю., Шабалов А. М., Осмаловская Е. А. Лямблиоз: Учеб. пособие для врачей. СПб.: ИнформМед, 2010.
- Коровина Н. А., Захарова И. Н., Зайденова Г. Е. и др. Лямблиоз у детей: проблема диагностики и выбора терапии // Рус. мед. журн. 2004. Т. 6. № 2. С. 65–67.
- Агафонова Е. В., Тюрин Ю. А., Долбин Д. А., Куликов С. Н. Современные аспекты диагностики лямблиоза у человека // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 17. С. 1120–1123.
- Авдюхина Т. И., Константинова Т. Н., Кучеря Т. В., Горбунова Ю. П. Лямблиоз. Учеб. пособие. М.: РМАПО, 2003.

5. *Stuart J. M., Orret H. J.* Risk factors for sporadic giardiasis: a case-control study in Southwestern England // *Emerging Infect. Dis.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 229–233.
6. *Соколовский В. В.* Тиол-дисульфидное соотношение как показатель состояния неспецифической резистентности организма. СПб.: МАПО, 1996.
7. *Jain K. K.* Textbook of personalized medicine. N.-Y.: Springer, 2009.
8. *Волчек И. В., Петров А. С.* Возможности персонализированной терапии заболеваний человека: двенадцатилетний опыт // *TerraMedica.* 2010. № 3. С. 3–11.
9. *Волчек И. В.* Способ скрининга лекарственных препаратов (RU 2150700, 2000; US 6,627,452, 2003; PCTWO 00/65342, 2000; EP 1,182,455; UA 57177, 2003).

E. A. Osmalovskaya¹, V. P. Novikova¹, I. V. Volchek², A. S. Petrov³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint Petersburg

² «DiscoveryMed» Ltd, Saint Petersburg

³ «Olmed» Medical Centre, Saint Petersburg

Application of the personalized therapy in treatment of repeated giardiasis in children

The article presents the thiol-disulfide test results of a 30 children (age range 5 to 17) study group with 10 giardiacidal medicines. According to the survey the highest efficacy and safety was shown by Nifuratel and Enterol. The article reveals advantages of treatment based on personalized choosing of medicine with antiprotozoic effects method (91,67 % efficacy) comparing to the results of traditional methods (33,33 % efficacy).

Key words: giardiasis, child, personalized treatment, thiol-disulfide balance, Nifuratel, Enterol

Цикл усовершенствования для врачей «Клиническая фармакогенетика»

Глубокоуважаемые коллеги!

Сообщаю вам, что по инициативе акад. РАМН В. Г. Кукеса на осень 2011 г. запланировано проведение цикла повышения квалификации «Клиническая фармакогенетика» для врачей-клинических фармакологов и врачей-медицинских генетиков (возможно участие врачей и других специальностей после согласования) на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней I МГМУ им. И. М. Сеченова. Данная инициатива поддержана руководством I МГМУ им. И. М. Сеченова. Планируемая продолжительность цикла — 72 ч. Форма обучения — очная (лекции, семинары, практические занятия, лабораторное занятие в лаборатории клинической фармакогенетики). После окончания цикла планируется выдача удостоверений установленного образца.

Темы, которые будут обсуждаться в рамках цикла:

- Прикладные аспекты персонализированной медицины для клинициста. Общие вопросы клинической фармакогенетики
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения непрямым антикоагулянтов
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения антиагрегантов
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения статинов
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения антидепрессантов и нейролептиков
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения антиконвульсантов
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения обезболивающих средств
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения лекарственных средств в гастроэнтерологии
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения противовирусных и противогрибковых средств
- Фармакогенетические подходы к персонализации применения противоопухолевых средств
- Принципы организации лаборатории клинической фармакогенетики в ЛПУ

Кроме лекций и семинаров, во время прохождения цикла будут проведены практические занятия на клинической базе нашей кафедры, в ходе которых будет обучение на практике клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования в условиях многопрофильного стационара. Кроме того, будет организовано лабораторное занятие в лаборатории клинической фармакогенетики, в ходе которого слушатели получают представления о техническом оснащении лаборатории и принципах проведения генотипирования пациентов. Каждый слушатель будет обеспечен учебно-методическими материалами.

Точное время проведения цикла будет определено после набора определенного количества слушателей.

Если вас заинтересовала данная информация, то прошу написать мне по электронной почте следующую информацию:

1) фамилия, имя, отчество; 2) специальность (подтвержденная сертификатом); 3) прохождение ординатуры / интернатуры по специальности; 4) контактная информация: e-mail / телефон / факс.

По всем вопросам прошу обращаться по электронной почте: **dimasychev@mail.ru** или по телефону **(495) 915 30 04**.

Д. А. Сычев, докт. мед. наук проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней I МГМУ им. И. М. Сеченова куратор цикла «Клиническая фармакогенетика».