

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА «ЦИКЛОФЕРОН» ПРИ НАЗАЛЬНОМ НОСИТЕЛЬСТВЕ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Киргизова С. Б.

*Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия (460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11), e-mail: [infosector@mail.ru](mailto:infosector@mail.ru)*

Профилактика/санации организма от бактерионосительства *Staphylococcus aureus* – одна из проблем медицины. Известна роль золотистых стафилококков при назальном носительстве в распространении стафилококковых инфекций. Важное практическое значение приобретает разработка эффективных методов санации стафилококковых бактерионосителей. В работе оценена эффективность использования препарата индуктора интерферона «Циклоферон» для санации стафилококковых бактерионосителей. После окончания применения препарата «Циклоферон» эрадикация *S.aureus* была в 62,5 % случаев. При изучении пролонгированного действия препарата оказалось, что даже через шесть месяцев эффект сохранился, а за счет смены резидентного типа носительства *S.aureus* на транзитный, который впоследствии элиминировал из организма, составил 87,5 %. Опыт применения препарата индуктора интерферона «Циклоферон» для санации назального носительства *S.aureus* показал, что данный способ санации не только эффективен, но и обладает длительным санирующим эффектом за счет нормализации микробного биоценоза слизистых оболочек носа.

Ключевые слова: индукторы интерферона, факторы персистенции, *Staphylococcus aureus*, санация.

## EXPERIENCE WITH DRUG INDUCTOR OF INTERFERON "CYCLOFERON" IN TREATMENT OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS NASAL CARRIAGE

Kirgizova S. B.

*Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, street Pionerskaya, 11), e-mail: [infosector@mail.ru](mailto:infosector@mail.ru)*

Preventive maintenance/ sanitation of organism from presence of bacteria - *Staphylococcus aureus* - one of the problems of medicine. The role of *Staphylococcus aureus* with the nasal carriage in the propagation of staphylococcal infections is known. The development of effective methods for sanitation of staphylococcal carriage is great practical importance. In this work the effectiveness of the use of preparation of interferon inductor "Cycloferon" for the sanitation of staphylococcal carriage is evaluated. After the end of the application of preparation "Cycloferon" eradication of *S.aureus* was in 62,5 per cent of cases. The during the study prolongation action of preparation it turned out that even in six months effect was preserved. And due to the change of the resident type of the carriage of *S.aureus* to the transitory, which subsequently eliminated from the organism, composed 87,5 per cent of cases. The experience of the application of preparation of the interferon inductor "Cycloferon" for the sanitation of the nasal carriage of *S.aureus* showed that this method of sanitation not only was effective, but also it possesses the prolonged sanitizing effect due to the normalization of the microbial biocenosis of the mucous membranes of nose.

Key words: interferon inducers, persistence factors, *Staphylococcus aureus*, sanitation.

### Введение

Проблема профилактики стафилококковых инфекций, вызываемых *Staphylococcus aureus*, по-прежнему остается актуальной в современной медицине и практическом здравоохранении. Коагулазоположительные стафилококки являются обитателями кожи и слизистых оболочек. С одной стороны, они встречаются у здоровых лиц – бактерионосителей, с другой – являются опасными микроорганизмами, способными вызывать тяжелейшие инфекции [6]. Известно, что при бактерионосительстве имеет место перестройка механизмов защиты макроорганизма, т.е. создаются условия для выживания (персистирования) возбудителя и дальнейшего развития резидентного типа бактерионосительства.

Важное клиническое значение резидентного бактерионосительства определяется процессом транслокации стафилококков с наружных покровов и слизистых оболочек во внутреннюю среду организма хозяина с развитием широкого спектра заболеваний. Носители *Staphylococcus aureus* являются «группой риска» по развитию заболеваний органов дыхания. Установлена корреляционная связь между носительством патогенных стафилококков и воспалительными процессами в верхних дыхательных путях [1], выявлена идентичность стафилококков возбудителей гнойного гайморита и стафилококков, вегетирующих на слизистой оболочке переднего отдела носа больных [2]. Доказана роль *Staphylococcus aureus* при назальном носительстве у больных в возникновении раневых инфекций посредством аутоинфицирования [8]. Патогенез стафилококкового бактерионосительства связан еще и с тем, что резидентные бактерионосители являются основными источниками возникновения стафилококковых инфекций у пациентов хирургических стационаров [1].

Санация организма от бактерионосительства – одна из труднейших проблем современной медицины. В качестве показаний для проведения санационных мероприятий на первый план выдвигается не столько этиологические особенности данного состояния, связанного с переживанием на слизистой оболочке верхних дыхательных путей *Staphylococcus aureus*, сколько более принципиальные критерии, определяющие опасность данного состояния для самого носителя или его окружения [5].

В связи с этим важное практическое значение приобретает разработка эффективных и безопасных методов санации стафилококкового бактерионосительства и, соответственно, профилактики стафилококковых инфекций, при этом важно, чтобы способ санации был не только эффективен, но и обладал длительным пролонгированным действием.

Целью работы явилось оценка микробиологической эффективности использования препарата «Циклоферон» при санации назального носительства *Staphylococcus aureus*, а также определение особенностей колонизации стафилококками носовой полости в период после санации.

### **Материалы и методы исследования**

На стафилококковое бактерионосительство обследовано 59 здоровых лиц – студентов-медиков. Из передних отделов носа проводился забор исследуемого материала стерильным ватным тампоном и помещался в пробирку с 0,5 мл физиологического раствора хлорида натрия. Тампон ополаскивали в растворе и отжимали о стенки пробирки. Пипеткой перенесли 0,1 мл исследуемого смыва на чашку Петри с желточно-солевым агаром и тщательно растирали шпателем. Учет и пересев на чистую культуру выросших колоний осуществляли через 48 часов роста в термостате. Идентификацию стафилококков проводили с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Lachema» (Чехия).

В рамках настоящего исследования первичное обследование (бактериологический посев) проводили не ранее, чем за одну неделю до начала санации, второе обследование в течение одной недели после окончания санации, третье – через месяц, а четвертое обследование (катамнестическое) в срок шесть месяцев после санации. В качестве носителей патогенных стафилококков определены лица, у которых из носовой полости выделяли штаммы *Staphylococcus aureus* резидентного типа. Диагностику типа носительства стафилококков проводили с помощью разработанных диагностических моделей, построенных на информативных тестах, дифференцирующих резидентную и транзиторную стафилококковую микрофлору [7].

Санацию стафилококковых бактерионосителей резидентного типа проводили согласно известному способу [3]. Для санации использовали препарат «Циклоферон» (регистрационный номер: Р №001049/01 от 14.03.2008) – лекарственная форма: линимент (1 мл линимента содержит активное вещество – меглумина акридонатацетат в пересчете на акридонуксусную кислоту – 50 мг). Производитель: ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН».

#### **Результаты исследования и обсуждение**

В ходе первичного бактериологического обследования 59 человек на назальное носительство *Staphylococcus aureus* было выявлено 16 (27,1 %) бактерионосителей резидентного типа. Все обследуемые лица являлись бессимптомными носителями золотистого стафилококка. Для исключения развития дисбиотических состояний санировать необходимо лишь резидентных бактерионосителей, т.е. лиц, длительно и упорно выделяющих патогенные стафилококки в окружающую среду, тогда как микрофлора транзиторного типа элиминирует из организма в результате гибели или бактериовыделения, и проведение в отношении нее санирующих мероприятий не требуется [5]. В ходе первичного бактериологического обследования от постоянных бактерионосителей были изолированы резидентные варианты *S. aureus*, обладающие показателем микробной обсемененности, в диапазоне от 4,5 до 5,6 lg КОЕ.

Санирующий эффект препарата «Циклоферон» был оценен с использованием бактериологических методов через неделю, месяц и спустя шесть месяцев после окончания санации. Проведенный анализ микробиологических данных зарегистрировал положительную динамику действия препарата в течение изученного временного интервала.

Первое обследование, проведенное через неделю после санации, показало, что *S. aureus* был изолирован только у шести из 16 санируемых лиц (в 37,5 % случаев), при этом у 4-х обследуемых выделяли смешанную культуру золотистого и коагулазонегативных стафилококков (*S. epidermidis*, *S. hominis*), причем штаммы *S. aureus* обладали достаточно низкими показателем микробной обсемененности (1,0-1,5 lg КОЕ), и тип носительства золотистых

стафилококков, согласно использованной методике определения характера носительства, изменился с резидентного на транзиторный, а у 10 человек произошла полная элиминация *S. aureus* и замена патогенного стафилококка на *Staphylococcus epidermidis* – представителя нормофлоры данного биотопа. Эффективность проведенной санации резидентного носительства *S. aureus* составила 62,5 %.

При изучении пролонгированного действия препарата оказалось, что saniрующий эффект у лиц свободных от носительства патогенных стафилококков через месяц сохранился, а процент обнаружения *S. aureus* в исследуемой популяции снизился до 25,0 % (4 человека, из которых у 2 был диагностирован транзиторный тип носительства). Микробиологический пейзаж слизистых оболочек лиц свободных от носительства *S. aureus* был представлен коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. hominis*, *S. warneri*) и другими представителями нормофлоры.

Спустя шесть месяцев после санации препаратом «Циклоферон» было проведено контрольное катamnестическое микробиологическое обследование студентов. Оказалось, что тенденция смены доминантных видов, представляющих патоценоз, на непатогенную микрофлору сохранилась и привела к нормализации микробиоценоза слизистых оболочек у большинства saniруемых. Бактериологический мониторинг показал следующие результаты: рост золотистого стафилококка резидентного типа был отмечен только у 2 из 16 обследуемых лиц (у одного saniруемого патогенный стафилококк выделялся с низким показателем микробной обсемененности 1,5 lg КОЕ, а у второго – в том же количестве, что и до лечения – 4,5 lg КОЕ). У 14 пациентов слизистая оболочка носовой полости была реколонизирована ассоциациями коагулазонегативных стафилококков (*S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. auricularis*, *S. saprophyticus*) и другими микроорганизмами (коринебактериями, микрококками и др.), являющимися представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей. Эффективность проведенной санации за счет элиминации транзиторных вариантов *S. aureus* и нормализации микробиоценоза слизистых оболочек составила 87,5 %.

Проведенные микробиологические исследования показали, что после санации препаратом, индуцирующим эндогенный интерферон «Циклоферон», происходит смена микробных популяций – патогенные стафилококки заменяются представителями нормофлоры слизистой оболочки полости носа. Известно, что одним из необходимых условий формирования стафилококкового бактерионосительства является нарушение стабильности микробного биоценоза слизистой оболочки переднего отдела носа: изменение качественного и количественного состава нормальной микрофлоры [4], а увеличение доли *S. aureus* ведет к резкому сокращению количества и разнообразия других симбионтов, вплоть до их полного исчезно-

вения [3]. Именно количественные и качественные нарушения состава микрофлоры увеличивают вероятность формирования и длительность бактерионосительства [5].

Нормализация микробиоценоза слизистых оболочек носа, обусловленная saniрующим эффектом препарата, является результатом его воздействия: с одной стороны, активацией механизмов естественной иммунологической защиты организма [10], а с другой – способностью ингибировать биологические свойства микроорганизмов, ответственных за формирование длительного бактерионосительства [9]. Двойная направленность действия препарата потенцирует результат терапевтического воздействия, пролонгируя его на более длительный срок (до шести месяцев после проведенной санации), что позволяет использовать «Циклоферон» для эффективной профилактики/санации интраназального бактерионосительства.

### **Заключение**

Опыт применения препарата «Циклоферон» для санации назального носительства *Staphylococcus aureus* показал, что данный способ санации не только эффективен, но и обладает длительным saniрующим эффектом (до шести месяцев после проведенной санации) за счет нормализации микробного биоценоза слизистых оболочек носовой полости.

### **Список литературы**

1. Акатов А. К., Зуева В. С. Стафилококки. – М.: Медицина, 1983. – 278 с.
2. Бухарин О. В. Связь биологических свойств стафилококков с течением гнойных синуситов / О. В. Бухарин, О. Л. Чернова, С. Б. Киргизова и др. // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 5. – С. 16-18.
3. Бухарин О. В. Способ санации стафилококковых бактерионосителей / О. В. Бухарин, О. Л. Карташова, С. Б. Киргизова и др.; Патент № 2441656, опубл. 10.02.2012. Бюл. № 4.
4. Бухарин О. В. Экология микроорганизмов человека / О. В. Бухарин, А. В. Вальшев, Ф. Г. Гильмутдинова и др. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 479 с.
5. Бухарин О. В., Усвяцов Б. Я. Бактерионосительство (медико-экологический аспект). – Екатеринбург: УрО РАН, 1996. – 206 с.
6. Бухарин О. В., Усвяцов Б. Я., Карташова О. Л. Биология патогенных кокков. – М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 282 с.
7. Диагностика и санация стафилококковых бактерионосителей: Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001. – 15 с.
8. Дерябин Д. Г. Стафилококки: экология и патогенность. – Екатеринбург: УрО РАН, 2000. – 239 с.

9. Киргизова С. Б. Факторы персистенции *Staphylococcus aureus* под воздействием препаратов индукторов эндогенного интерферона // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 11/2. – С. 296-298.

10. Романцов М. Г. Эффективность циклоферона при вирусных и бактериальных заболеваниях у детей (клинический обзор) / М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, М. К. Бехтерева и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2010. – Т. 55, № 11-12. – С. 39-51.

**Рецензенты:**

Чайникова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Оренбург.

Фадеев Сергей Борисович, д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Оренбург.