

## Фармакогенетические аспекты внебольничной пневмонии

С. Ш. СУЛЕЙМАНОВ<sup>1</sup>, О. В. МОЛЧАНОВА<sup>1,2</sup>, Н. В. КИРПИЧНИКОВА<sup>1</sup>, Н. В. СУХОТИНА<sup>1,2</sup>, А. А. ГОРБАЧ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница № 1 им. С. И. Сергеева, Хабаровск

### Pharmacogenetics of Community-Acquired Pneumonia

S. SH. SULEIMANOV, O. V. MOLCHANOVA, N. V. KIRPICHNIKOVA, N. V. SUKHOTINA, A. A. GORBACH

Postgraduate Institute for Public Health Care Workers, Khabarovsk

S. I. Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1, Khabarovsk

**Особенности фенотипа ацетилирования ксенобиотиков у больного влияют на прогноз течения у него инфекционного процесса. У больных с внебольничной пневмонией имеет место снижение эффективности антибиотикотерапии при ультравысоком фенотипе ацетилирования, нежели при высоком. В регионах, где преобладают «быстрые» ацетиляторы, в дебюте заболевания для обеспечения наилучшего антимикробного эффекта требуется использование схем лечения с максимально разрешённой дозой антибактериальных препаратов.**

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, фенотип ацетилирования.

**The rate of acetylation of xenobiotics affects the course and prognosis of infectious diseases. The efficacy of antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in RA-patients is lower than that in LA-ones. In order to ensure the best antimicrobial effect on the onset of the disease it is required to use regimens with the maximum permissible dose of antibacterial drugs in the regions where the rapid type prevails.**

**Key words:** pneumonia, acetylator phenotype.

Несмотря на значительное число антибактериальных средств, а также увеличение материальных затрат на лечение внебольничной пневмонии (ВП), повсеместно отмечается ухудшение её исходов [1, 2].

Кроме этиологического спектра заболевания и уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей [2] у различной категории больных, при лечении ВП определённую роль в развитии заболевания могут играть особенности ацетилирования ксенобиотиков у пациентов [3].

Фенотип ацетилирования предопределяет метаболизм веществ, в том числе поступающих в организм извне. Скорость ацетилирования, очевидно, влияет на концентрацию препарата при проведении антимикробной химиотерапии [3, 4]. Изменение терапевтической концентрации антибиотика, значение которой весьма важно для адекватного антимикробного эффекта, и, вероятно, кроме ряда прочих факторов, может влиять на особенности течения внебольничной пневмонии. Последнее послужило поводом для проведения данного исследования.

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул, д. 3а.  
Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

Цель исследования — оценить влияние фенотипа ацетилирования больных на течение внебольничной пневмонии.

### Материал и методы

В ходе исследования были определены фенотипы ацетилирования и проанализированы истории болезни 52 взрослых пациентов с ВП, находившихся в 2009 г. на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С. И. Сергеева (Хабаровск).

Критериями диагноза пневмонии были рентгенологически подтверждённая инфильтрация лёгочной ткани и наличие, по крайней мере, двух из перечисленных клинических/лабораторных признаков: лихорадка, кашель с отделением мокроты, физические признаки пневмонической инфильтрации (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жёсткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука, усиление бронхофонии/голосового дрожания), лейкоцитоз и/или палочкоядерный сдвиг [2].

Критериями тяжёлого течения ВП были: тахипноэ >30/мин, гипотензия (АД<sub>сисст</sub> < 90 мм рт. ст. и/или АД<sub>диаст</sub> < 60 мм рт. ст.), внелёгочные «отсевы» инфекции, мультилобарная инфильтрация, массивный плевральный выпот, деструкция лёгочной ткани, лейкопения (<4 • 10<sup>9</sup>/л) или лейкоцитоз (>20 • 10<sup>9</sup>/л), анемия (Hb <9 г/дл) [2].

Изучение типа ацетилирования выполнено в дизайне двойного слепого проспективного исследования. Тип ацетилирования определялся методом Wollenberg'a в модификации Л. М. Гребенника по экскреции изониазида с мочой [5]. При выделении с мочой изониазида в активном (не метаболизованном) виде менее 12,9% принятой дозы изониазида пациент считался сильным инактиватором (быстрым ацетилятором), более 12,9% — слабым (медленным ацетилятором).

**Таблица 1.** Динамика лабораторных показателей у больных ВП соответственно особенностям фенотипа ацетиляции

Группа	n	Количество лейкоцитов ( $M \pm m$ )*		Количество больных с нормальным уровнем лейкоцитов через 10 дней, %	Уровень СОЭ ( $M \pm m$ ), мм/ч		Количество больных с нормальным уровнем СОЭ через 10 дней, %
		исходно	в динамике		исходно	в динамике	
1	12	9,9±1,3	6,95±0,6	83,3	43,0±4,2	45,6±4,4	0
2	24	9,17±0,6	6,7±0,6	75,0	45,1±3,2	29,8±3,9	41,7
3	16	11,7±1,1	8,8±0,7	50,0	49,5±4,6	31,25±4,0	25,0

**Примечание.** \* — количество лейкоцитов  $n \times 10^9$ .

В исследовании все пациенты были быстрыми ацетиляторами, но в зависимости от объёма (в %) выделения в активном виде принятой дозы изониазида они были разделены на три группы. В 1-й группе показатель составлял  $\leq 1\%$ , во второй —  $\leq 2\%$  и в 3-й группе — более 2%. Анализ в подобных группах может продемонстрировать особенности течения заболевания при ультравысоком типе ацетиляции у больных.

Проводилась оценка клинических и лабораторных показателей течения ВП в зависимости от данных, характеризующих тип ацетиляции, в том числе: тяжесть состояния при поступлении, уровень лейкоцитоза, СОЭ, длительность лихорадки, продолжительность антибиотикотерапии (АБТ). Критериями отмены АБТ были: на 3–4-й день температура тела  $< 37,5^\circ\text{C}$ , отсутствие интоксикации, лейкоцитоза ( $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$ ), положительная динамика основных симптомов заболевания [2].

Для оценки клинической эффективности проводилось сравнение доли (в %) благоприятных вариантов течения ВП при АБТ. Под благоприятным вариантом подразумевались все случаи, за исключением летального исхода, затяжного (более 21 сут), а также осложнённого течения заболевания (развитие в динамике на фоне проводимой АБТ плеврита, деструкции лёгочной ткани, сепсиса, лёгочной и сердечной недостаточности).

Все больные получали амоксициллин/клавулановую кислоту (амоксиклав), а при тяжёлом течении заболевания его сочетание с макролидом (спирамицином). Для анализа выбраны те клинические наблюдения, при которых смены препаратов не проводилось в течение всего курса лечения. Препараты вводились по схемам, рекомендованным Российским респираторным обществом [2].

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с использованием программы ACCESS и привлечением статистических функций EXCEL. Вычислялась стандартная ошибка по каждой из сравниваемых групп. При сравнении относительных величин использовался метод непараметрического анализа с определением достоверности различий по угловому преобразованию Фишера [6].

## Результаты и обсуждение

При поступлении удельный вес пациентов с тяжёлым вариантом течения внебольничной пневмонии в различных группах ацетиляции не различался.

При сопоставлении средних значений уровня лейкоцитов, определяемых при поступлении больных в стационар, статистически достоверных различий между группами не выявлено. В динамике через 10 дней средние значения уровня лейкоцитов в 3-й группе —  $(8,8 \pm 0,7) \times 10^9/\text{л}$  были достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в 1-й —  $(6,95 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$  и во 2-й —  $(6,7 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$  (табл. 1). Доля больных с нормальным значением уровня лей-

коцитов ( $\leq 6 \times 10^9/\text{л}$ ) через 10 дней от начала антибиотикотерапии в 1-й группе (83,3%) была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в 3-й (50%).

Исходные средние значения СОЭ в группах (соответственно 43,0; 45,1 и 49,5 мм/ч) статистически достоверно не различались. Через 10 дней антибиотикотерапии уровень СОЭ у больных 1-й группы ( $45,6 \pm 4,4$  мм/ч) был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов во 2-й ( $29,8 \pm 3,9$  мм/ч) и 3-й ( $31,25 \pm 4,0$  мм/ч) группах.

Продолжительность лихорадки (табл. 2) после начала АБТ в первой группе была 3,6 сут; во второй — 3,3; в третьей — 2,5 сут. Статистически достоверных различий не выявлено.

Продолжительность антибиотикотерапии у пациентов в 1-й группе составила — 13,3 сут, во второй — 11,8 сут, в третьей — 9,7 сут. Статистически достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) при сравнении указанных данных выявлены при «высоком» (3-я группа) и «ультравысоком» фенотипе ацетиляции (1-я группа больных).

Длительность госпитализации у пациентов в 1-й группе составила — 19,3 сут, во второй — 17,1 сут, в третьей — 15,6 сут. Выявлены статистически достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) при сравнении указанных данных при «высоком» (3-я группа) и «ультравысоком» фенотипе ацетиляции (1-я группа больных).

Неблагоприятный вариант течения внебольничной пневмонии в 1-й группе составил 33,3% и во 2 группе — 20,8%. Имели место затяжной вариант течения, развитие плеврита, а в одном случае — абсцедирование. В 3-й группе было отмечено 18,8% случаев неблагоприятных вариантов течения ВП (все — с затяжным течением заболевания).

У больных с очень высоким метаболизмом препаратов, очевидно, происходит снижение терапевтической концентрации антибиотика в крови. Согласно последним данным, именно адекватная во всех отношениях антибиотикотерапия в первые часы начала пневмонии предопределяет дальнейшее течение заболевания [2].

Последними доводами можно объяснить более негативные данные по течению ВП при ультравысоком фенотипе ацетиляции у больных, нежели при высоком. Для обеспечения макси-

**Таблица 2. Динамика данных у больных ВП соответственно особенностям фенотипа ацетилирования**

Группа больных	Число больных	Длительность лихорадки, сут	Длительность АБТ, сут	Длительность госпитализации, сут
1-я	12	3,6±0,6	13,3±1,0	19,3±1,5
2-я	24	3,3±0,4	11,8±0,9	17,1±1,4
3-я	16	2,5±0,1	9,7±0,7	15,6±0,7

мального антимикробного и терапевтического эффекта у пациентов с ультравысоким фенотипом ацетилирования в дебюте внебольничной пневмонии требуется использование схем антибиотикотерапии с максимально допустимой дозой препаратов.

В Хабаровском крае, где процент пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования достаточно высок (более 60%) [7, 8], этот факт должен обязательно учитываться при выборе антибактериальной терапии у пациентов с факторами риска ан-

тибиотикорезистентности возбудителей и, особенно, при тяжёлом течении заболевания.

### Выводы

1. Особенности фенотипа ацетилирования влияют на развитие течения внебольничной пневмонии.

2. Требуется дальнейшие рандомизированные исследования по влиянию на течение пневмонии фенотипа ацетилирования с использованием многофакторного анализа.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г. Белая книга Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–34.
2. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. М.: М-Вести, 2006; 76.
3. Дьяченко С. В. Состояние фенотипа ацетилирования у детей с острой внебольничной пневмонией и фармакоэкономическое обоснование вариантов лечения: Автореферат канд. мед. наук. Владивосток, 2003.
4. Стародубцев А. К., Блинков И. Л., Журавлева М. В. Система биотрансформации ксенобиотиков в адаптивных реакциях организма. Дальневост. мед. журнал. 1997; 4: 27–32.
5. Гребенник Л. М. Проблемы туберкулеза. Кн. 3. М.: Медицина, 1953; 76.
6. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: 1978.
7. Сулейманов С. Ш. Особенности функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков в адаптивных реакциях и патологии малочисленных народов Крайнего Севера: автореф дис. ... Докт. Мед. наук. — Волгоград. 1997.
8. Сулейманов С. Ш., Дьяченко В. Г. Метаболический статус коренного и пришлого населения Дальнего Востока и его значение в формировании особенностей региональной патологии и эффективной фармакотерапии. Здоровье. Экология. Наука. 2001; 1: 41–44.