

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 66



3-4'2021

Научно-практический журнал

Реамберин®

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ



Сбалансированный
сукцинатсодержащий
кристаллоидный
раствор¹



Оказывает
дезинтоксикационное,
антиоксидантное и
антигипоксическое
действия¹



Нормализует кислотно
– основное состояние¹



Для взрослых и детей с
1 года жизни¹



Форма выпуска:

Раствор для инфузий 1,5%, в бутылках стеклянных 400 мл, в контейнерах из многослойной полиолефиновой пленки по 250 или 500 мл

Реклама. Р N 001048/01 от 06.09.2007

Ссылки:

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата РЕАМБЕРИН® раствор для инфузий 1,5% МЗ РФ

Научные исследования и статьи по Реамберину доступны на ресурсе PubMed по ссылке:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=reamberin>

Учредители:

ISSN 0235-2990

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

«Антибиотики и химиотерапия» —
ежемесячный научно-практический
журнал
Основан в 1956 году

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 66

3–4'2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Нагатинская ул., д. 3а, Москва, 117105.
Тел.: 89254723038
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Зав. редакцией Л. Б. Смирнова
Корректор: Е. А. Крыкова
Сайт: www.antibiotics-chemotherapy.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: 89254723038
E-mail: gncajournal@yandex.ru
Л. И. Гусак

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»

Подписка через объединённый



*каталог «Пресса России»
или через «Агентство «КнигаСервис»:
подписной индекс — E71404*

Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати
Рег. свид. № 0110694 от 25 мая 1993 г.

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: 2021

Свободная цена

Главный редактор
профессор, д. м. н. Сидоренко С. В.

Зам. главного редактора
профессор, д. м. н. Яковлев С. В.

Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Профессор, д. м. н. Белобородов В. А.
Академик РАН, профессор, д. б. н. Говорун В. М.
Чл.корр РАН, профессор, д. б. н. Ильина Е. Н.
Профессор, д. м. н. Климко Н. Н.
Профессор, д. м. н. Колбин А. С.
Профессор, д. м. н. Кочеровец В. И.
Академик РАН, профессор, д. м. н. Лобзин Ю. В.
Профессор, д. х. н. Олсуфьева Е. Н.
Д. б. н. Переверзева Э. Р.
Д. м. н. Припутневич Т. В.
Профессор, д. м. н. Руднов В. А.
Д. б. н. Садыкова В. С.
Д. х. н. Тевяшова А. Н.
Профессор, д. х. н. Тишков В. Н.
Чл.корр РАН, профессор, д. б. н. Тутельян А. В.
Профессор, д. м. н. Шляпников С. А.
Профессор РАН, д. х. н. Щекотихин А. Е.

Научные редакторы

К. м. н. Кузнецова С. М.
К. б. н. Белявская И. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беседнова Н. Н.	Клясова Г. А.
Богуш Т. А.	Ленёва И. А.
Васильев А. Н.	Митрохин С. Д.
Волжанин В. М.	Сычев Д. А.
Дмитриева Н. В.	Тец В. В.
Захарова Ю. А.	Ших Е. В.
Зуева Л. П.	

Founders:

**Ministry of Health
of the Russian Federation**

State Scientific Center for Antibiotics

**«Antibiotiki i Khimioterapiya»
(«Antibiotics and Chemotherapy»)
Monthly Scientific
and Practical Journal**

Founded in 1956

Editorial office address:

3a Nagatinskaya st., Moscow, 117105
Russia
Tel.: +7-925-472-30-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Head of the Editorial Office:
L. B. Smirnova
Proofreader: E. A. Krykova
Website:
www.antibiotics-chemotherapy.ru

Advertising Department:

Tel.: 89254723038
E-mail: gncajournal@yandex.ru
L. I. Gusak

Publisher:

Izdatelstvo «OKI»



*Subscription through the united
catalogue «Pressa Rossii»
(«Russian Press») or through
«Agentstvo Kniga-Servis»
(«Book Service Agency»):
subscription index — E71404*

The journal is registered
with the Press Committee
of the Russian Federation
Registration certificate No. 0110694
dated May 25, 1993

Circulation: 5000 copies

Tipography:
ООО «Литера»

Release Date: 2021

Free price

ISSN 0235-2990

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 66

3–4'2021

MONTHLY JOURNAL

Editor-in-Chief

Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Sidorenko

Deputy Editor-in-chief

Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Yakovlev

RESPONSIBLE FOR THE ISSUE

Dmitry Yu. Belousov

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir A. Beloborodov
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Biology Vadim M. Govorun
Professor, D. Sc. in Biology Elena N. Ilyina
Professor, D. Sc. in Medicine Nikolay N. Klimko
Professor, D. Sc. in Medicine Alexey S. Kolbin
Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir I. Kocherovets
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Yuriy Yu. Lobzin
Professor, D. Sc. in Chemistry Evgenia N. Olsufieva
D. Sc. in Biology Eleonora R. Pereverzeva
D. Sc. in Medicine Tatyana V. Priputnevich
Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir A. Rudnov
D. Sc. in Biology Vera S. Sadykova
D. Sc. in Chemistry Anna N. Tevyasheva
Professor, D. Sc. in Chemistry Vladimir N. Tishkov
Corresponding member of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Alexey V. Tutelyan
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey A. Shlyapnikov
Professor, D. Sc. in Chemistry Andrey E. Shchekotikhin

Scientific Editors

Ph. D. in Medicine Svetlana M. Kuznetsova
Ph. D. in Biology Irina V. Belyavskaya

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Natalia N. Besednova	Galina A. Klyasova
Tatyana A. Bogush	Irina A. Leneva
Andrey N. Vasiliev	Sergey D. Mitrokhin
Valeriy M. Volzhanin	Dmitry A. Sychev
Natalya V. Dmitrieva	Victor V. Tets
Yuliya A. Zakharova	Evgenia V. Shikh
Lyudmila P. Zueva	

*Журнал** цитируется в: *Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)*

Cited in: Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)

Экспериментальные исследования

- Селянская Н. А., Егиазарян Л. А., Ежова М. И.,
Пасюкова Н. И., Водопьянов С. О.
Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам
холерных вибрионов, выделенных
из объектов окружающей среды в России в 2019 г.
Голикова М. В., Струкова Е. Н., Алиева К. Н.,
Филимонова А. В., Портной Ю. А., Фирсов А. А.
Антимутантная эффективность комбинированной
терапии дорипенемом и левофлоксацином:
исследования в динамических системах
in vitro с *Pseudomonas aeruginosa*
Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Левитан Б. Н.,
Умерова А. Р., Камнева Н. В.
Эрадикация, сохранение штамма, смена штамма —
исходы антихеликобактерной терапии
Журавлева М. В., Родионов Б. А., Лысенко М. А., Яковлев С. В.,
Андреев С. С., Илюхина Н. Н., Прокофьев А. Б.
Изучение случаев бактериемии грамотрицательными
патогенами с множественной
и экстремальной устойчивостью к антибиотикам
в реальной клинической практике
Попов А. Ф., Маркелова Е. В.,
Комарова И. А., Бениова С. Н.
Сравнительная эффективность применения препаратов
Риамилловир и Умифеновир в лечении гриппа
Симутис И. С., Бояринов Г. А., Юрьев М. Ю.,
Петровский Д. С., Коваленко А. Л., Парфенов С. А.
Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19
Зыков К. А., Синицын Е. А., Рвачева А. В.,
Богатырева А. О., Зыкова А. А., Шаповаленко Т. В.
Обоснование нового алгоритма амбулаторной
лекарственной терапии пациентов с COVID-19,
основанного на принципе множественных воздействий

Обзоры

- Беседнова Н. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С.,
Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Федянина Л. Н.,
Макаренкова И. Д., Галкина И. В., Щелканов М. Ю.
Полифенолы из наземных и морских растений
как ингибиторы репродукции коронавирусов

- Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О.
Цефепим/сульбактам — новый инновационный
отечественный антибиотик для лечения тяжёлых
инфекций в стационаре и реализации
карбапенем-замещающей стратегии сдерживания
антибиотикорезистентности

Рецензия

- Стоянова Л. Г.
Рецензия на монографию А. В. Олескина, Б. А. Шендерова,
В. С. Роговского «Социальность микроорганизмов
и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин.
Роль нейромедиаторов».

Experimental studies

- 4 Nadezhda A. Selyanskaya, Liana A. Egiazaryan,
Maria I. Ezhova, Nina I. Pasyukova, Sergey O. Vodopyanov
Analysis of Antibiotic Resistance of *Vibrio Cholerae*
Isolated from Environmental Objects
in Russia in 2019
12 Maria V. Golikova, Elena N. Strukova,
Kamilla N. Alieva, Alla V. Filimonova,
Yuri A. Portnoy, Alexander A. Firsov
Anti-Mutant Efficacy of Combination Therapy
With Doripenem and Levofloxacin:
In Vitro Model Studies With *Pseudomonas aeruginosa*
18 Elena V. Golubkina, Vladimir M. Sorokin, Boleslav N. Levitan,
Adelya R. Umerova, Natalia V. Kamneva
Eradication, Strain Preservation, Strain Change —
Outcomes of *Helicobacter pylori* Therapy
27 Marina V. Zhuravleva, Boris A. Rodionov, Maryana A. Lysenko,
Sergey V. Yakovlev, Sergey S. Andreev, Nadezhda N. Ilyukhina,
Aleksey B. Prokofiev
Study of Cases of Bacteremia With Gram-Negative Pathogens
With Multiple and Extreme Antibiotic Resistance
in Real Clinical Practice
35 Alexander F. Popov, Elena V. Markelova,
Irina A. Komarova, Svetlana N. Beniova
Comparative Effectiveness of Riamilovir
and Umifenovir for Treating Influenza
40 Ionas S. Simutis, Gennady A. Boyarinov, Mikhail Yu. Yuriev,
Dmitry S. Petrovsky, Aleksey L. Kovalenko, Sergey A. Parfenov
Possibilities of Hyperinflammation Correction in COVID-19
49 Kirill A. Zыkov, Evgeny A. Sinitsyn, Anna V. Rvacheva,
Anna O. Bogatyreva, Alexandra A. Zыkova,
Tatyana V. Shapovalenko
Rationale for a New Outpatient Drug Therapy Algorithm
in COVID-19 Patients Based on The Principle
of «Multi-hit» Approach

Reviews

- 62 Natalia N. Besednova, Boris G. Andryukov,
Tatyana S. Zaporozhets, Tatyana A. Kuznetsova,
Sergey P. Kryzhanovskiy, Lyudmila N. Fedyanina,
Ilona D. Makarenkova, Irina V. Galkina,
Mikhail Yu. Shchelkanov
Polyphenols Sourced from Terrestrial and Marine Plants
as Coronavirus Reproduction Inhibitors
82 Sergey V. Yakovlev, Margarita P. Suvorova, Andrey O. Bykov
Cefepime/Sulbactam — A New Innovative Antibiotic
for In-Hospital Treatment of Severe Infections
and The Implementation of Carbapenem-Replacement
Strategy to Contain Antibiotic Resistance

Book Review

- 99 Lidia G. Stoyanova
Review of the monograph A. V. Oleskin, B. A. Shenderov,
V. S. Rogovsky «The sociality of microorganisms
and relationships in the microbiota-host system.
The role of neurotransmitters».

* Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук.

Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов, выделенных из объектов окружающей среды в России в 2019 г.

*Н. А. СЕЛЯНСКАЯ, Л. А. ЕГИАЗАРЯН, М. И. ЕЖОВА,
Н. И. ПАСЮКОВА, С. О. ВОДОПЬЯНОВ

Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Analysis of Antibiotic Resistance of *Vibrio Cholerae* Isolated From Environmental Objects in Russia in 2019

*NADEZHDA A. SELYANSKAYA, LIANA A. EGI AZARYAN, MARIA I. EZHOVA,
NINA I. PASYUKOVA, SERGEY O. VODOPYANOV

Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Резюме

Цель исследования — анализ резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных из водных объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2019 г. В работе использовали штаммы *V.cholerae* O1 El Tor (14) и *V.cholerae* nonO1/nonO139. Чувствительность/устойчивость к 11 антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде. Наличие генов лекарственной устойчивости определяли с помощью ПЦР в формате реального времени. Обнаружены колебания чувствительности/устойчивости *V.cholerae* в разные годы. Фенотипическая устойчивость штаммов к тетрациклину и триметоприму/сульфаметоксазолу коррелировала с наличием в них генов *tetR* и *dfxA1*. В штаммах *V.cholerae*, содержащих гены *tetR*, *qnrVC1*, присутствие ICE не выявлено. Вариабельность и широкий спектр устойчивости *V.cholerae* требуют пристального внимания к проблеме антибиотикорезистентности холеры. Обнаружение ICE в изученных штаммах *V.cholerae*, а также генов антибиотикорезистентности, не связанных с ICE элементами, подчеркивают необходимость молекулярно-генетического мониторинга антибиотикорезистентности *V.cholerae*.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; гены антибиотикорезистентности; *V.cholerae*, ICE

Для цитирования: Селянская Н. А., Егиазарян Л. А., Ежова М. И., Пасюкова Н. И., Водопьянов С. О. Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов, выделенных из объектов окружающей среды в России в 2019 г. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 4–11. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-4-11.

Abstract

The aim of the study was to analyze the resistance to antibacterial drugs of *Vibrio cholerae* strains isolated from environmental water bodies on the territory of Russia in 2019. *V.cholerae* O1 El Tor (14) and *V.cholerae* nonO1/nonO139 strains were used in this work. Sensitivity/resistance to 11 antibacterial drugs was determined using the method of serial dilutions in a solid nutrient medium. The presence of drug resistance genes was determined using real-time PCR. Fluctuations in sensitivity/resistance of *V.cholerae* were found in various years. The phenotypic resistance of the strains to tetracycline and trimethoprim/sulfamethoxazole correlated with the presence of the *tetR* and *dfxA1* genes in them. The presence of ICE was not detected in *V.cholerae* strains containing the *tetR* and *qnrVC1* genes. The variability and wide spectrum of *V.cholerae* resistance require close attention to the problem of antibiotic resistance of cholera. The detection of ICE in the studied *V.cholerae* strains, as well as antibiotic resistance genes not associated with ICE elements, emphasize the need for molecular genetic monitoring of *V.cholerae* antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic resistance; antibiotic resistance genes; *V.cholerae*; ICE

For citation: Selyanskaya N. A., Egiazaryan L. A., Ezhova M. I., Pasyukova N. I., Vodopyanov S. O. Analysis of antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* isolated from environmental objects in Russia in 2019. *Antibiot i khimioter*. 2021; 66: 3–4: 4–11. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-4-11.

Чувствительность к антибактериальным препаратам является важной характеристикой микроорганизмов. Оптимизация и стандартизация методов и схем мониторинга устойчивости микроорганизмов, создание баз данных о распространении антимикробной резистентности в соответ-

ствии со Стратегией предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года, принятой Правительством Российской Федерации [1], и планом мероприятий на 2019–2024 гг. по её реализации [2], относятся к числу необходимых мер для предупреждения и огра-

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. М. Горького, 117/40, Ростовский-на-Дону противочумный институт, г. Ростов-на-Дону, 344002. E. mail: labbiobez@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 117/40 M.Gorkogo str. Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, 344002 Russian Federation. E. mail: labbiobez@yandex.ru

ничения распространения антимикробной резистентности на территории нашей страны.

Распространение антибиотикорезистентности бактерий, обусловленное мутациями, генетическими перестройками в связи с захватом генов антибиотикоустойчивости, происходящими в популяциях бактерий, требует постоянного динамического наблюдения. Возбудитель холеры способен приобретать гены лекарственной устойчивости посредством внедрения мобильных генетических элементов: плазмид, инсерционных последовательностей (IS-элементов), транспозонов и интегронов с генными кассетами. Так, доказана возможность передачи в штаммы *Vibrio cholerae* O1 El Tor от энтеробактерий R-плазмид различных групп несовместимости с генами антибиотикорезистентности [3, 4]. Важная роль в процессе распространения антибиотикорезистентности принадлежит также и другим сложно организованным структурам — интегративным конъюгативным элементам (ICE), которые широко распространены среди холерных вибрионов и других микроорганизмов [5, 6].

Существование угрозы заноса возбудителя холеры на территорию Российской Федерации с возможностью сохранения в окружающей среде, вариабельность и широта спектра антибиотикорезистентности выделяемых штаммов *V.cholerae* вызывают необходимость постоянного мониторинга холеры, в том числе контроля за изменениями чувствительности/устойчивости холерных вибрионов к антибактериальным препаратам.

Наряду с изучением антибиотикоустойчивости клинических изолятов, в настоящее время большое внимание уделяется исследованию микроорганизмов окружающей среды, поскольку доказано, что экологические места обитания, особенно водоёмы, реки и озёра, являются идеальной средой для передачи маркёров устойчивости среди микроорганизмов [7]. Так, природными резервуарами генов, расширяющих патогенный и эпидемический потенциал и способных передаваться штаммам холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп, являются штаммы *V.cholerae* nonO1/nonO139, которые могут служить источником ранее не встречавшихся комбинаций генов устойчивости к антимикробным препаратам для эпидемически значимых серогрупп вибрионов [8, 9]. Осведомлённость об антибиотикорезистентности микроорганизмов, обитающих в окружающей среде, наряду с клиническими изолятами, является основой масштабных комплексных действий по борьбе с антибиотикоустойчивостью.

Антибиотикорезистентные штаммы *V.cholerae* non O1/non O139 регистрируются во многих странах мира, включая Россию. Эти микроорганизмы, выделенные в 2016–2017 гг. в Ростовской области, были устойчивы к налидиксовой кислоте (1–2,6%), триметоприму/сульфаметоксазолу (35,2–33,6%),

фуразолидону (100%) [10]. Холерные вибрионы не O1/ не O139 серогрупп, выделенные из сточных вод и моллюсков в 2000–2001 гг. во Франции, в 54,6% случаев обладали резистентностью к антибактериальным препаратам, спектр которых включал стрептомицин, сульфаниламиды и ампициллин [11]. В Западной Бенгалии (Индия), штаммы *V.cholerae* non O1/non O139, выделенные в 2013 г., были устойчивы к ампициллину, фуразолидону, доксициклину, эритромицину, ванкомицину и в 69,01% случаев обладали множественной антибиотикоустойчивостью [12]. Большинство штаммов *V.cholerae* El Tor, выделяемых в настоящее время на эндемичных по холере территориях, обладают множественной антибиотикоустойчивостью. Так, штаммы холерных вибрионов O1 серогруппы, выделенные из воды местного и центрального водоснабжения в Камеруне в 2009 г., были устойчивы к амоксициллину (31,3%), тетрациклину (37,5%), доксициклину (9,4%), ко-тримоксазолу (34,4%), хлорамфениколу (6%) [13]. Холерные вибрионы Эль Тор, выделенные из различных водоисточников в 2015–2016 гг. в Гане, более чем в 97% характеризовались множественной антибиотикорезистентностью [14]. Во время эпидемии холеры в Йемене (2016–2017 гг.) циркулировали штаммы холерного вибриона Эль Тор с устойчивостью к налидиксовой кислоте и сниженной восприимчивостью к ципрофлоксацину [15]. В межэпидемический период при отсутствии случаев заболеваний холерой, культуры холерных вибрионов, циркулирующие в окружающей среде, обычно характеризуются меньшей антибиотикоустойчивостью [16], что и наблюдается в нашем исследовании.

На неэндемичной по холере территории России при проведении мониторинговых исследований проб из объектов окружающей среды на наличие холерных вибрионов ежегодно выделяются штаммы *V.cholerae* nonO1/nonO139 наряду с обнаружением единичных штаммов *V.cholerae* O1 El Tor. Преобладающее число выделенных из водных объектов *V.cholerae* El Tor являются атоксигенными. Такие штаммы могут вызывать единичные случаи заболеваний и локальные вспышки, не склонные к эпидемическому распространению, благодаря наличию в их геномах различных детерминант факторов патогенности/персистенции [17]. Кроме того, атоксигенные холерные вибрионы способны длительно сохраняться в межэпидемический период в водной среде, где имеются условия для передачи генов антибиотикорезистентности и вирулентности путём горизонтального переноса, что подтверждает важность постоянного мониторинга этих культур. В Ростовском противочумном институте ведётся ежегодная оценка эпидемиологической обстановки по холере на глобальном и территориальном уровнях, осуществляется анализ

фено- и генотипических свойств холерных вибрионов в аспекте многолетних данных об их циркуляции в водных объектах окружающей среды на территории Российской Федерации [18, 19]. Разработаны электронные базы данных (БД) и геоинформационные системы (ГИС) для систематизации результатов микробиологических, молекулярно-биологических исследований штаммов холерных вибрионов, в том числе позволяющие проводить анализ информации по антибиотикорезистентности. Так, БД «Фенотипы антибиотикорезистентности холерных вибрионов различных серогрупп, выделенных на территории Ростовской области» [20] даёт представление об антибиотикочувствительности штаммов *V.cholerae* O1, *V.cholerae* O139 и *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных от людей и из объектов окружающей среды в Ростовской области, начиная с 1993 г. БД «Антибиотикорезистентность клинических штаммов холерных вибрионов» [21] содержит информацию об антибиотикочувствительности штаммов *V.cholerae* O1, *V.cholerae* O139 и *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из клинического материала на территории России, Украины, Азербайджана, Киргизии, Узбекистана, Болгарии, Индии, Вьетнама, Японии, начиная с 1983 г. ГИС «Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации (2005–2016 гг.)» [22], интегрированная в геоинформационный портал ФКУЗ Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора (http://gis.antiplague.ru/s_vibrio_antibiotic.php), содержит информацию о чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам штаммов *V.cholerae* El Tor различной эпидзначимости, выделенных от людей и из водных объектов на территории РФ с 2005 г. с привязкой к конкретным местам выделения. Такая БД, созданная в виде компьютерной программы, позволяет проводить графическую визуализацию пространственных (географических) данных.

Цель исследования — анализ резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *V.cholerae* O1 El Tor и *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из водных объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2019 г.

Материал и методы

Из музея живых культур ФКУЗ Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора были получены штаммы, выделенные из объектов окружающей среды на территории РФ в 2019 г.: 14 штаммов *V.cholerae* O1 El Tor (*ctx⁺tcp⁺*) (Республика Крым (1), Калмыкия (9), Читинская область (2), Хабаровск (1), Ростов-на-Дону (1)), а также 38 штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139 (*ctx⁺tcp⁺*), выделенных в ходе мониторинга из стационарных точек г. Ростова-на-Дону.

Чувствительность/устойчивость изучаемых штаммов к 11 антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений на плотной питательной среде [агар Мюллера–Хинтон, pH 7,5 (HIMEDIA, Индия)]. Посевная доза взвесей 16–18 часовых

агаровых культур составляла $n \times 10^6$ м. к. по отраслевому стандарту мутности ФГБУ «НЦЭСМП» (ОСО-42-28-86). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с МУК 4.2.2495-09 [23], используя контрольные антибиотикочувствительные штаммы: *V.cholerae* O1 El Tor P-5879 (*ctx⁺tcp⁺*, выделен от больного в Ростовской области в 1972 г.) и *V.cholerae* nonO1/nonO139 P-9741 (KM162) (*ctx⁺tcp⁺*), выделен из воды в Ростовской области в 1979 г.).

Для анализа и систематизации информации по антибиотикорезистентности были использованы БД «Фенотипы антибиотикорезистентности холерных вибрионов различных серогрупп, выделенных на территории Ростовской области» [20], ГИС «Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации (2005–2016 гг.)» [22].

Выделение ДНК, проведение ПЦР и учёт результатов выполняли, как описано ранее [24]. В качестве маркера для обнаружения ICE в штаммах использовался ген интегразы *int* [25]. Наличие генов лекарственной устойчивости к тетрациклам (*tetR*), фторхинолонам (*qnrVCI*), триметоприму (*dfiA1*) и хлорамфениколу (*floR*) определяли с помощью ПЦР в формате реального времени [26].

Доверительные интервалы для частот и долей рассчитывали по методу Вальда с коррекцией по Агрести–Коуллу с вероятностью 95% [27].

Результаты и обсуждение

Антибиотикограммы холерных вибрионов Эль Тор (*ctx⁺tcp⁺*) показали наличие у 35,7% этих возбудителей устойчивости к фуразолидону (МПК=16 мг/л) (табл. 1). Число штаммов, чувствительных ко всем антибактериальным препаратам, взятым в исследование, составило 64,3%.

Штаммы *V.cholerae* O1 El Tor (*ctx⁺tcp⁺*), выделенные из объектов окружающей среды на территории России в предыдущие годы (2007–2016), наряду с устойчивостью к фуразолидону (100%), в 4% случаев обладали устойчивостью к левомицетину и гентамицину, 16,3% — к стрептомицину, 6,7% — к цефтриаксону, 6,3% — к рифампицину, 58% — к триметоприму/сульфаметоксазолу, 22% — к налидиксовой кислоте [28]. Интересно отметить, что штаммы *V.cholerae* O1 (*ctx⁺tcp⁺*), выделенные в этот период из объектов окружающей среды и от людей на территории РФ, характеризовались устойчивостью к стрептомицину, фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте. Штаммы *V.cholerae* O1 El Tor (*ctx⁺tcp⁺*), выделенные из объектов окружающей среды (в 2011, 2014 гг. в Ростовской области), дополнительно имели промежуточную устойчивость к левомицетину [29].

Спектр устойчивости штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139 отличался большим разнообразием. При отсутствии культур, устойчивых к доксициклину, левомицетину, гентамицину, цефтриаксону, эти штаммы характеризовались резистентностью к тетрациклину в 2,6% случаев, к стрептомицину — в 34,2%; к фуразолидону — в 47,4%; к рифампицину — в 26,3%; к триметоприму/сульфаметоксазолу — в 39,5% (см. табл. 1). К налидиксовой кислоте проявляли устойчивость 26,3% штаммов; к ципрофлоксацину — 5,3% (см. табл. 1).

Анализ фенотипических профилей антибиотикорезистентности штаммов *V.cholerae* nonO1/

Таблица 1. Значения МПК штаммов *V.cholerae* (*ctx⁻tcp⁻*), выделенных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2019 гг.

Table 1. MIC values of *V.cholerae* (*ctx⁻tcp⁻*) strains isolated from environmental objects on the territory of Russia in 2019

Антибактериальный препарат	Пограничные значения МПК, мг/л*		Контрольные штаммы		Штаммы <i>V.cholerae</i>	
	S**	R**	P-9741	P-5879	O1 El Tor (14)***	non O1/non O139 (38)***
Диапазон значений МПК, мг/л						
Доксициклин	≤2	≥4	0,25	0,25	0,25	0,25–1
Тетрациклин	≤4	≥8	1	1	0,25	0,25–16
Левомецитин	≤4	≥16	2	2	1	1
Налидиксовая кислота	≤4	≥16	2	1	1	1–256
Ципрофлоксацин	<0,1	≥1	0,001	0,001	0,001	0,001–1
Стрептомицин	≤16	≥32	4	2	4–8	4–256
Гентамицин	≤4	≥8	2	0,5	1–2	1–4
Канамицин	≤16	≥32	4	8	4–8	4–16
Цефтриаксон	<1	≥4	0,04	0,01	0,25	0,25–1
Рифампицин	≤4	≥16	2	1	1–2	1–32
Фуразолидон	≤4	≥16	2	2	4–16	2–64
Триметоприм/сульфаметоксазол	≤2/38	≥8/152	1/5	2/10	0,5/2,5	1/5–128/640

Примечание. * — пограничные значения МПК (МУК 4.2.2495-09); ** — S — чувствительный; R — устойчивый; *** — количество исследованных штаммов.

Note. * — boundary values of the MIC (MIC 4.2.2495-09); ** S — sensitive; R — resistant; *** — the number of studied strains.

Таблица 2. Фенотипы антибиотикорезистентности штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из водных объектов окружающей среды в Ростове-на-Дону в 2019 гг.

Table 2. Phenotypes of antibiotic resistance of *V.cholerae* nonO1/nonO139 strains isolated from environmental water bodies in Rostov-on-Don in 2019.

Профили резистентности	Число г-детерминант антибиотикоустойчивости	Количество культур	
		абс.	ДИ*, %
Чувствительные	0	7	18,4 (8,9–33,7)
<i>Fur^r</i>	1	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Km</i>	1	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Rif^r</i>	1	5	13,1 (5,2–27,8)
<i>Sm</i>	1	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmz</i>	1	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzRif^r</i>	2	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>Rif^rSm</i>	2	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>Fur^rKm</i>	2	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Fur^rNal^r</i>	2	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Fur^rRif^r</i>	2	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>SmRif^rNal^r</i>	3	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>Fur^rRif^rNal^r</i>	3	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Fur^rKmSm</i>	3	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>Rif^rKmSm</i>	3	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rKmRif^r</i>	4	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rSmKm</i>	4	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rSmNal^rKm</i>	5	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rSmRif^rKm</i>	5	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Fur^rTmpSmzNal^rRif^rKmSmTc</i>	7	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rSmNal^rCip^rKmRif^r</i>	7	1	2,6 (0,01–14,7)

Примечание. *Cip^r* — устойчивость к ципрофлоксацину; *Fur^r* — фуразолидону; *Tmp* — триметоприму; *Smz* — сульфаметоксазолу; *Nal^r* — налидиксовой кислоте; *Rif^r* — рифампицину; *Sm* — стрептомицину; *Km* — канамицину; *Tc* — тетрациклину. * — доверительный интервал.

Note. *Cip^r* — resistance to ciprofloxacin; *Fur^r* — furazolidone; *Tmp* — trimethoprim; *Smz* — sulfamethoxazole; *Nal^r* — nalidixic acid; *Rif^r* — rifampicin; *Sm* — streptomycin; *Km* — kanamycin; *Tc* — tetracycline. * — confidence interval.

nonO139 показал наличие у них более 20 различных фенотипов антибиотикорезистентности с устойчивостью одновременно к 1–7 антибактериальным препаратам (табл. 2). К одному препарату было устойчиво 29 (16,9–44,9)% этих микроорганизмов, к двум — 21 (10,8–36,6)%, к трём — 13 (5,2–27,8)%, к четырём и к семи — по 5,2 (0,5–18,2)%, к пяти — 7,8 (2–21,5)% штаммов. В общей сложно-

сти, число полирезистентных культур равнялось 31,6 (19–47,6)%. Чувствительность ко всем исследованным антибактериальным препаратам сохранялась у 18,4 (8,9–33,7)% штаммов.

Использование современных компьютерных технологий позволяет провести временной и территориальный анализ динамики антибиотикорезистентности на основе информации, представ-

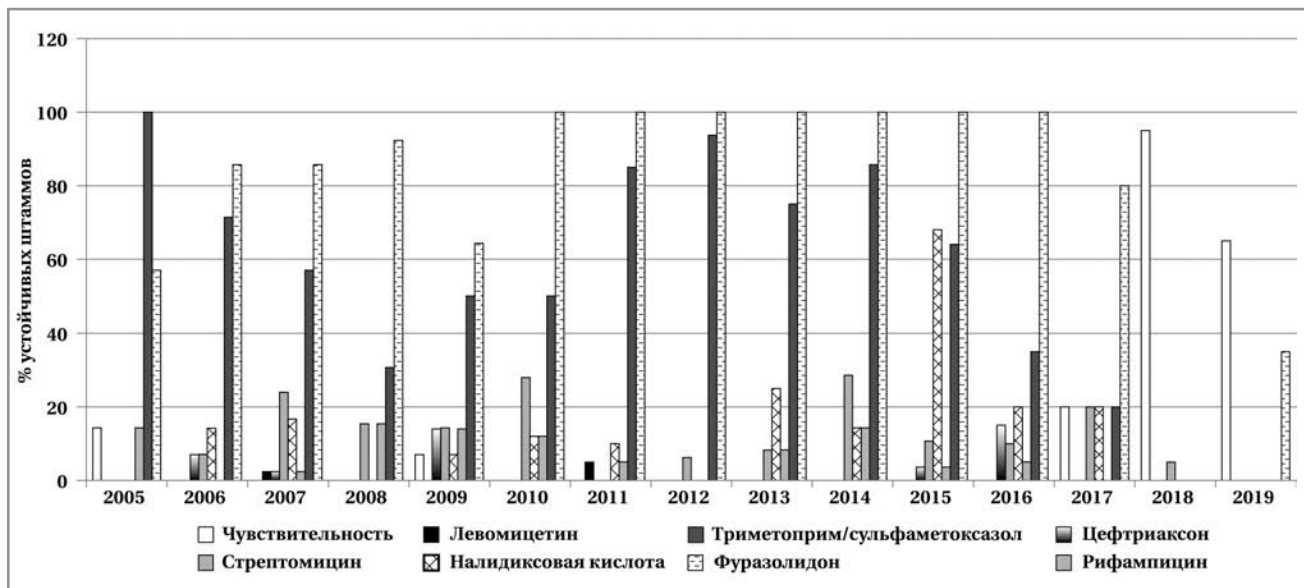


Рис. 1. Динамика устойчивости к различным антибактериальным препаратам штаммов *V.cholerae* O1 (ctx⁺tcp⁻), выделенных из внешней среды в Российской Федерации в 2006–2019 гг., (%).

Fig. 1. Dynamics of resistance to various antibacterial drugs of *V.cholerae* O1 (ctx⁺tcp⁻) strains isolated from the external environment in Russia in 2006–2019, (%).

ленной в разработанных нами базах данных и ГИС по устойчивости холерных вибрионов [20, 22].

Сравнение антибиотикоустойчивости штаммов *V.cholerae* O1 El Tor (ctx⁺tcp⁻), выделенных на территории РФ в разные годы, свидетельствует о колебаниях числа устойчивых культур и различном спектре резистентности у выделяемых штаммов (рис. 1).

За пятнадцатилетний период наблюдения больше всего чувствительных штаммов было выделено в последние годы (2018–2019). Наибольшее число штаммов *V.cholerae* O1 (ctx⁺tcp⁻) было устойчиво к фуразолидону и триметоприму/сульфаметоксазолу. Небольшой процент штаммов имел устойчивость к рифампицину, левомецетину, цефтриаксону, стрептомицину. Характерны колебания резистентности к налидиксовой кислоте с подъёмом количества устойчивых к этому препарату штаммов в 2015 г. Впервые устойчивость к налидиксовой кислоте в России была зарегистрирована во время вспышки холеры в г. Казань в 2001 г. [30]. Было доказано, что устойчивость к этому препарату может сопровождаться неэффективностью фторхинолонов [31]. О колебаниях устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов сообщают ряд авторов. Так, устойчивость к ампициллину *V.cholerae* O1 El Tor, выделенных в Непале в 2006–2016 гг., снизилась с 93% в 2006 г. до 18% к 2010 г. и снова возросла до 100% к 2016 г. Устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу оставалась на постоянном уровне (77–100%). Устойчивость к налидиксовой кислоте составляла 100% с 2006 г. Устойчивость к ципрофлоксацину и тетрациклину появилась в 2007 г., достигла пика в 2010–2012 гг. и снизилась до 0% к 2016 г. [32].

Динамика антибиотикорезистентности штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из объектов окружающей среды в Ростовской области за период с 2011 по 2019 г., представлена на рис. 2.

У штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных в 2016–2019 гг., произошло увеличение устойчивости к фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу (95 и 29%) по сравнению с 2011–2014 гг. (47 и 29% штаммов, соответственно) [10, 33]. При этом в 2016–2019 г. уменьшилось число изолятов, устойчивых к левомецетину (1% против 40% в 2011–14 гг.), рифампицину (1,8% против 11,8% в 2011–14 гг.), и не выделялись штаммы, резистентные к тетрациклину. Устойчивость к налидиксовой кислоте составила 5,9%. В 2016–2019 гг. появились культуры (0,7%), устойчивые к ципрофлоксацину (фторхинолонам).

Число вибрионов nonO1/nonO139 серогрупп, чувствительных ко всем изученным антибактериальным препаратам, колебалось в пределах 17,6–20% (см. рис. 2).

Исследования отечественных и зарубежных учёных свидетельствуют о важной роли интегративных конъюгативных элементов (ICE) в формировании антибиотикоустойчивости *V.cholerae*. В связи с этим мы провели выборочный поиск генов устойчивости и ICE в штаммах *V.cholerae* O1 El Tor (6 штаммов (ctx⁺tcp⁻) и (ctx⁺tcp⁺), выделенные от людей и из объектов окружающей среды в 2012–2019 гг. в г. Москве, Ростовской области) и *V.cholerae* nonO1/nonO139 (ctx⁺tcp⁻) (8 штаммов, выделенные из объектов окружающей среды в 2016–2019 гг. в Ростовской области).

Детекция генов антибиотикорезистентности выявила, что фенотипическая устойчивость

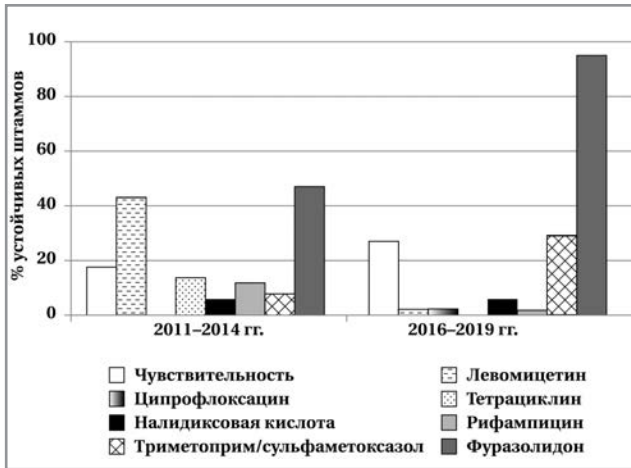


Рис. 2. Антибиотикорезистентность штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из объектов окружающей среды в Ростовской области в 2011–2014 гг. и 2016–2019 гг.

Fig. 2. Antibiotic resistance of *V.cholerae* nonO1/nonO139 strains isolated from environmental objects in the Rostov region in 2011–2014 and 2016–2019.

штаммов к тетрациклину и триметоприму/сульфаметоксазолу коррелировала с наличием в них генов *tetR* и *dfrA1* (табл. 3).

Ген *floR* содержался в резистентном к левомицетину штамме, а также еще в трёх штаммах, которые фенотипически были чувствительны к этому препарату. Аналогично, в трёх штаммах *V.cholerae* обнаружен ген *qnrVC1* при отсутствии фторхинолонорезистентности. Одной из причин отсутствия фенотипического проявления признака антибио-

тикоустойчивости может быть повреждение гена либо снижение его экспрессии [34].

В четырёх штаммах *V.cholerae* O1 El Tor и в одном *V.cholerae* nonO1/nonO139 обнаружены ICE, которые были сопряжены с наличием генов *dfrA1* и *floR*. Несмотря на сообщения о присутствии генов резистентности к тетрациклину и фторхинолонам в ICE холерных вибрионов, выделенных в разных регионах мира [35, 36], в нашем эксперименте в этих штаммах не был обнаружен ген интегразы (*int*), что может свидетельствовать либо об отсутствии ICE, либо о наличии нового типа этой генетической структуры, как было показано в предыдущих исследованиях [24, 36].

Обнаружение ICE в изученных штаммах *V.cholerae*, а также отсутствие связи генов антибиотикорезистентности с ICE элементами, свидетельствующее о наличии других генетических структур с генами устойчивости, подчёркивают необходимость молекулярно-генетического мониторинга антибиотикорезистентности *V.cholerae*.

Таким образом, мониторинг антибиотикорезистентности холерных вибрионов, выделенных на территории Российской Федерации из объектов окружающей среды в 2019 г., показал наличие у 37,5% штаммов *V.cholerae* O1 El Tor устойчивости к одному антимикробному препарату (фуразолидону). Более 80% штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139 были нечувствительны одновременно к 1–7 антибактериальным препаратам и имели 20 различных фенотипов. Анализ антибиотикорезистентности, проведённый с использованием авторских БД и ГИС, содержащих сведения

Таблица 3. Наличие генов резистентности и интегразы в штаммах *V.cholerae* O1 El Tor и *V.cholerae* nonO1/nonO139
Table 3. Presence of resistance and integrase genes in *V.cholerae* O1 El Tor and *V.cholerae* nonO1/nonO139 strains

№ п/п	Штаммы микроорганизмов	Фенотипы*	Гены**				
			<i>qnr</i>	<i>dfrA1</i>	<i>floR</i>	<i>tet</i>	<i>int</i>
1	<i>V.cholerae</i> nonO1/nonO139 5	<i>Nal^rSmRif^r</i>	-	-	-	-	-
2	<i>V.cholerae</i> nonO1/nonO139 Л1-10	<i>Nal^rFur^rRif^rTmp/Smz</i>	-	-	-	-	-
3	<i>V.cholerae</i> nonO1/nonO139Л-26	<i>Nal^rSmFur^rRif^rTmp/Smz</i>	-	-	-	-	-
4	<i>V.cholerae</i> nonO1/nonO139 20	<i>Nal^rRif^rTc</i>	-	-	-	+	-
5	<i>V.cholerae</i> nonO1/nonO139 24	<i>Nal^rSm</i>	-	-	-	-	-
6	<i>V.cholerae</i> nonO1/nonO139 372	<i>Nal^rTmp/Smz</i>	-	+	+	-	+
7	<i>V.cholerae</i> nonO1/nonO139 375	<i>Fur^rSmTmp/Smz</i>	+	+	-	-	-
8	<i>V.cholerae</i> nonO1/nonO139 117	<i>Fur^rSmTmp/Smz</i>	+	+	-	-	-
9	<i>V.cholerae</i> O1 El Tor 6878	<i>Nal^rFur^rSmTmp/Smz</i>	-	+	+	-	+
10	<i>V.cholerae</i> O1 El Tor 3265/80	<i>Nal^rFur^rSmCmTmp/Smz</i>	-	+	+	-	+
11	<i>V.cholerae</i> O1 El Tor 301	<i>Nal^rFur^rSmTmp/Smz</i>	-	+	+	-	+
12	<i>V.cholerae</i> O1 El Tor 363	<i>Fur^r</i>	-	-	-	-	-
13	<i>V.cholerae</i> O1 El Tor 20430	<i>Nal^rFur^r</i>	+	-	-	-	-
14	<i>V.cholerae</i> O1 El Tor 81	<i>Nal^rFur^rSmTmp/Smz</i>	-	+	+	-	+

Примечание. * — маркеры устойчивости: *Nal^r* — к налидиксовой кислоте; *Rif^r* — к рифампицину; *Fur^r* — к фуразолидону; *Sm* — к стрептомицину; *Cm* — к левомицетину; *Tc* — к тетрациклину; *Tmp/Smz* — к триметоприму/сульфаметоксазолу. ** — гены: *int* — интегразы; *qnr* — устойчивости к фторхинолонам; *dfrA1* — устойчивости к триметоприму; *floR* — устойчивости к левомицетину; *tet* — устойчивости к тетрациклину. «+/-» — наличие либо отсутствие признака.

Note. * — resistance markers: *Nal^r* — to nalidixic acid; *Rif^r* — to rifampicin; *Fur^r* — to furazolidone; *Sm* — to streptomycin; *Cm* — to chloramphenicol; *Tc* — to tetracycline; *Tmp/Smz* — to trimethoprim/sulfamethoxazole. ** — genes: *int* — integrase; *qnr* — resistance to fluoroquinolones; *dfrA1* — resistance to trimethoprim; *floR* — resistance to chloramphenicol; *tet* — resistance to tetracycline. «+/-» — presence or absence of a trait.

по устойчивости/чувствительности к антибактериальным препаратам холерных вибрионов O1 и nonO1/nonO139 серогрупп, показал широкий спектр и колебания устойчивости к антибактериальным препаратам у штаммов *V.cholerae*, выделенных в разные годы. Наибольшее число штаммов проявляло устойчивость к фуразолидону и триметоприму/сульфаметоксазолу. Расположение генов устойчивости к антибактериальным препаратам на мобильных генетических

элементах способствует быстрому распространению устойчивости в популяции бактерий. Вариабельность и широкий спектр устойчивости *V.cholerae* требуют пристального внимания к проблеме антибиотикорезистентности холеры. Обнаружение ICE в изученных штаммах *V.cholerae*, а также генов антибиотикорезистентности и не связанных с ICE элементами, подчёркивают необходимость молекулярно-генетического мониторинга антибиотикорезистентности *V.cholerae*.

Литература/References

1. Распоряжение Правительства РФ № 2045-р об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. М.: 25 сентября 2017 г. [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF № 2045-r ob utverzhdanii Strategii preduprezhdeniya rasprirostraneniya antimikrobnnoy rezistentnosti v Rossijskoj Federatsii na period do 2030 goda. M.: 25 sentyabrya 2017 g. (in Russian)]
2. Распоряжение Правительства РФ № 604-р об утверждении плана мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. М.: 30 марта 2019 г. [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF № 604-r ob utverzhdanii plana meropriyatij na 2019–2024 gody po realizatsii Strategii preduprezhdeniya rasprirostraneniya antimikrobnnoy rezistentnosti v Rossijskoj Federatsii na period do 2030 goda. M.: 30 marta 2019 g. (in Russian)]
3. Рыжко И.В., Шутько А.Г., Дудина Н.А., Цураева Р.И., Шербанюк А.И., Молдаван И.А., Люкшина Е.Ю. Влияние нетрансмиссивных и трансмиссивных маркеров резистентности холерного вибриона биотипа эльтор на экспрессию R-плазмид incC и incJ групп несовместимости. Холера. Мат. IX Российской научно-практической конференции по проблеме «Холера». Ростов-на-Дону, 2004; 75–77. [Ryzhko I.V., Shut'ko A.G., Dudina N.A., Tsurava R.I., Shcherbanjuk A.I., Moldavan I.A., Lyukshina E.Yu. Vliyaniye netransmissivnykh i transmissivnykh markerov rezistentnosti kholernogo vibriona biotipa el'tor na ekspressiyu R-plazmid incC i incJ grupp nesovmestimosti. Kholera. Mat. IX Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferentsii po probleme «Kholera». Rostov-na-Donu, 2004; 75–77. (in Russian)]
4. Шутько А.Г., Дудина Н.А., Рыжко И.В., Ломов Ю.М., Цураева Р.И. Экспрессия R-плазмид различных групп несовместимости в клетках штаммов холерного вибриона eltor. Новые технол. в профилакт., эпиднадзоре и леч. инфекц. забол. Мат. науч. конф., посвящ. 85-л. со дня рожд. акад. РАМН И. Н. Блохиной. Под ред. проф. Е. И. Ефимова, Н.Новгород: Изд-во ННГУ им. Н. И. Лобачевского, 2006; 140–141. [Shut'ko A.G., Dudina N.A., Ryzhko I.V., Lomov Yu.M., Tsurava R.I. Ekspressiya R-plazmid razlichnykh grupp nesovmestimosti v kletkakh shtammov kholernogo vibriona eltor. Novye tekhnol. v profilakt., epidnadzore i lech. infekts. zabol. Mat. nauch. konf., posvyashch. 85-l. so dnya rozhd. akad. RAMN I.N. Blokhinoj. Pod red. prof. E.I. Efimova, N.Novgorod: Izd-vo NNGU im. N.I. Lobachevskogo, 2006; 140–141. (in Russian)]
5. Подшивалова М.В., Кузюткина Ю.А., Захарова И.Б., Лопастейская Я.А., Виктор Д.В. Характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Vibrio cholerae*, несущих интегративные конъюгативные элементы SXT-типа. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 3: 34–39. [Podshivalova M.V., Kuzjytina Ju.A., Zakharova I.B., Lopastejskaya Ya.A., Viktor D.V. Kharakteristika antibiotikorezistentnykh shtammov *Vibrio cholerae*, nesushchikh integrativnye kon#jyugativnye elementy SXT – tipa. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2014; 3: 34–39. (in Russian)]
6. Фадеева А.В., Ерошенко Г.А., Шавина Н.Ю., Кутырев В.В. Анализ SXT констина антибиотикочувствительного штамма *Vibrio cholerae* не O1/не O139 серогруппы. Проблемы особо опасных инфекций. 2012; 113: 102. [Fadeeva A.V., Eroshenko G.A., Shavina N.Ju., Kutjyrev V.V. Analiz SXT konstina antibiotikochuvstvitel'nogo shtamma *Vibrio cholerae* ne O1/ne O139 serogruppy. Problemy Osobo Opasnykh Infektsij. 2012; 113: 102. (in Russian)]
7. Aminov R.I., Mackie R.I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. FEMS Microbiology Letters. 2007; 271–2: 147–161.
8. Rodriguez-Blanco A., Lemos N., Osorio C. Integrating conjugative elements as vectors of antibiotic, mercury, and quaternary ammonium compound resistance in marine aquaculture environments. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56 (5): 2619–2626.
9. Carraro N., Rivard N., Ceccarelli D., Colwell R.R., Burrus V. IncA/C Conjugative Plasmids Mobilize a New Family of Multidrug Resistance Islands in Clinical *Vibrio cholerae* Non-O1/Non-O139 Isolates from Haiti. MBio. 2016; 7(4): e00509-16. Published online 2016 Jul 19. doi: 10.1128/mBio.00509-16.
10. Березняк Е.А., Тришина А.В., Селянская Н.А., Архангельская И.В., Симонова И.Р., Ежова М.М. Антибиотикочувствительность штам-

- мов *V.cholerae* non O1 / non O139, изолированных из гидроэкосистем в 2016–2017 гг. ЖМЭИ. 2019; 2: 87–91. [Bereznyak E.A., Trishina A.V., Selyanskaya N.A., Arkhangel'skaya I.V., Simonova I.R., Ezhova M.M. Antibiotikochuvstvitel'nost' shtammov *V.cholerae* nonO1/nonO139, izolirovannykh iz gidroekosistem v 2016–2017 gg. Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Mikrobiologii (ZhMEI). 2019; 2: 87–91. (in Russian)]
11. Baron S., Larvor E., Chevalier S., Jouy E., Kempf I., Granier S. A., Lesne J. Antimicrobial Susceptibility among Urban Wastewater and Wild Shellfish Isolates of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* from La Rance Estuary (Brittany, France). Front Microbiol. 2017; 8: 1637. doi: 10.3389/fmicb.2017.01637.
12. Dua P., Karmakar A., Ghosh C. Virulence gene profiles, biofilm formation, and antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 bacteria isolated from West Bengal, India. Heliyon. 2018 Dec; 4 (12): e01040. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01040.
13. Akoachere J.T.K., Mbuntcha C.K.P. Water sources as reservoirs of *Vibrio cholerae* O1 and non-O1 strains in Bepanda, Douala (Cameroon): relationship between isolation and physico-chemical factors. BMC Infect Dis. 2014; 14: 421.
14. Abana D., Gyamf E.i, Dogbe M., Opoku G., Opare D., Boateng G., Mosi L. Investigating the virulence genes and antibiotic susceptibility patterns of *Vibrio cholerae* O1 in environmental and clinical isolates in Accra, Ghana BMC Infect Dis. 2019; 19: 76. Published online 2019 Jan 21. doi: 10.1186/s12879-019-3714-z.
15. Weill FX., Domman D., Njamkepo E. et al. Quilici Genomic insights into the 2016–2017 cholera epidemic in Yemen. Nature. 2019 Jan; 565 (7738): 230–233. doi: 10.1038/s41586-018-0818-3.
16. Хайтович А.Б. Чувствительность к антибиотикам холерных вибрионов O1, выделенных от людей. Антибиотики и химиотерапия. 1998; 3: 14–18. [Khajtovich A.B. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam kholernykh vibriinov O1, vydelennykh ot ljyudej. Antibiotiki i Khimioterapiya. 1998; 3: 14–18. (in Russian)]
17. Семитрочев В.Л., Ривкус Ю.З. Классификация заболеваний, вызываемых микроорганизмами рода *Vibrio*. Здоровье населения и среда обитания. 2012; 2: 32–36. [Semitrochev V.L., Rivkus Ju.Z. Klasifikatsiya zabolevanij, vyzyvayemykh mikroorganizmami roda *Vibrio*. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2012; 2: 32–36. (in Russian)]
18. Левченко Д.А., Кругликов В.Д., Архангельская И.В., Ежова М.И. Анализ динамики выделения штаммов холерных вибрионов из объектов окружающей среды на территории российской федерации с 1989 по 2016 гг. с помощью авторской ГИС. Вестник Пермского Университета. Серия: биология. 2017; 1: 112–117. [Levchenko D.A., Kruglikov V.D., Arkhangel'skaya I.V., Ezhova M.I. Analiz dinamiki vydeleniya shtammov kholernykh vibriinov iz ob#ektov okruzhajushchej sredy na territorii rossijskoj federatsii s 1989 po 2016 gg. s pomoshch'ju avtorskoj GIS. Vestnik Permskogo Universiteta. Seriya: Biologiya. 2017; 1: 112–117. (in Russian)]
19. Левченко Д.А., Кругликов В.Д., Архангельская И.В., Ежова М.И., Москвитина Э.А., Титова С.В. Анализ результатов мониторинга холерных вибрионов в объектах окружающей среды на административных территориях России с помощью ГИС «Холера 1989–2014». Проблемы особо опасных инфекций. 2017; 4: 99–102. [Levchenko D.A., Kruglikov V.D., Arkhangel'skaya I.V., Ezhova M.I., Moskvitina E.A., Titova S.V. Analiz rezul'tatov monitoringa kholernykh vibriinov v ob#ektakh okruzhajushchej sredy na administrativnykh territoriyakh Rossii s pomoshch'ju GIS «Kholera 1989–2014». Problemy Osobo Opasnykh Infektsij. 2017; 4: 99–102. (in Russian)]
20. Селянская Н.А., Березняк Е.А., Егизарян Л.А., Тришина А.В., Архангельская И.В., Веркина Л.М., Симонова И.Р. База данных «Фенотипы антибиотикорезистентности холерных вибрионов различных серогрупп, выделенных на территории Ростовской области». Свидетельство о государственной регистрации №2018620078 от 12.01.2018. М.: Роспатент, 2018. [Selyanskaya N.A., Bereznyak E.A., Egizaryan L.A., Trishina A.V., Arkhangel'skaya I.V., Verkina L.M., Simonova I.R. Baza dannykh «Fenotipy antibiotikorezistentnosti kholernykh vibriinov razlichnykh serogrupp, vydelennykh na territorii Rostovskoj oblasti». Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registratsii №2018620078 ot 12.01.2018. Moscow: Rospatent, 2018. (in Russian)]
21. Селянская Н.А., Водопьянов А.С., Веркина Л.М. База данных «Антибиотикорезистентность клинических штаммов холерных вибрионов». Свидетельство о государственной регистрации № 2015621001 от 30.06.15. М.: Роспатент, 2015. [Selyanskaya N.A., Vodopyanov A.S., Verkina L.M. Baza dannykh «Antibiotikorezistentnost' klinicheskikh

- shtammov kholernykh vibriionov». Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registratsii № 2015621001 ot 30.06.15. Moscow: Rospatent, 2015. (in Russian)]
22. Селянская Н.А., Водопьянов А.С., Егиазарян Л.А., Веркина Л.М. Геоинформационная система «Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации (2005–2016 гг.)». Свидетельство о государственной регистрации №2017621246 от 27.10.2017. М.: Роспатент, 2017. [Selyanskaya N.A., Vodopyanov A.S., Egiazaryan L.A., Verkina L.M. Geoinformatsionnaya sistema «Antibiotikorezistentnost' kholernykh vibriionov El' Tor, vydelennykh na territorii Rossijskoj Federatsii (2005–2016 gg.)». Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registratsii №2017621246 ot 27.10.2017. Moscow: Rospatent, 2017. (in Russian)]
 23. Методические указания 4.2.2495-09 Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллёз, сар, меллиодоз) к антибактериальным препаратам. М.: 2009: 59. [Metodicheskie ukazaniya 4.2.2495-09 Opredelenie chuvstvitel'nosti vozbuditelej opasnykh bakterial'nykh infektsij (chuma, sibirskaya yazva, kholera, tulyaremiya, brutsellez, sar, melioidoz) k antibakterial'nykh preparatam. Moscow: 2009: 59. (in Russian)]
 24. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Олейников И.П., Мишанькин Б.Н., Кругликов В.Д., Архангельская И.В., Зубкова Д.А., Ежова М.И. INDEL- и VNTR-типирование штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных в 2013 году из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 5 (266): 41–44. [Vodopyanov A.S., Vodopyanov S.O., Olejnikov I.P., Mishan'kin B.N., Kruglikov V.D., Arkhangel'skaya I.V., Zubkova D.A., Ezhova M.I. INDEL- i VNTR-tipirovanie shtammov *Vibrio cholerae*, vydelennykh v 2013 godu iz ob'ektov okruzhajushchej sredy na territorii Rossijskoj Federatsii. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2015; 5 (266): 41–44. (in Russian)]
 25. Spagnoletti M., Ceccarelli D., Colombo M.M. Rapid detection by multiplex PCR of Genomic Islands, prophages and Integrative Conjugative Elements in *V. cholerae* 7th pandemic variants. J Microbiol Methods. 2012; 88 (1): 98–102.
 26. Крицкий А.А., Чельдишова Л.Б., Заднова С.П., Плеханов Н.А., Смирнова Н.И. Способ одновременного выявления штаммов *Vibrio cholerae* и определения в их геноме генов лекарственной устойчивости с помощью ПЦР в режиме реального времени. Биотехнология. 2018; 34: 2: 70–72. [Kritskij A.A., Cheldyshova L.B., Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Smirnova N.I. Sposob odnoveremennogo vyyavleniya shtammov *Vibrio cholerae* i opredeleniya v ikh genome genov lekarstvennoj ustojchivosti s pomoshch'yu PtsR v rezhime real'nogo vremeni. Biotekhnologiya. 2018; 34: 2: 70–72. (in Russian)]
 27. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. Экология человека. 2008; 5: 57–60. [Grzhibovskij A.M. Doveritel'nye intervaly dlya chastot i dolej. Ekologiya Cheloveka. 2008; 5: 57–60. (in Russian)]
 28. Селянская Н.А., Егиазарян Л.А., Тришина А.В., Березняк Е.А., Симонова И.Р. Антибиотикорезистентность *Vibrio cholerae* El Tor, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2019; 3: 61–64. [Selyanskaya N.A., Egiazaryan L.A., Trishina A.V., Bereznyak E.A., Simonova I.R. Antibiotikorezistentnost' *Vibrio cholerae* El Tor, izolirovannykh iz ob'ektov okruzhajushchej sredy na territorii Rossijskoj Federatsii. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2019; 3: 61–64. (in Russian)]
 29. Егиазарян Л.А., Селянская Н.А., Захарова И.Б., Подшивалова М.В., Березняк Е.А., Веркина Л.М., Тришина А.В. Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 25–30. [Egiazaryan L.A., Selyanskaya N.A., Zakharova I.B., Podshivalova M.V., Bereznyak E.A., Verkina L.M., Trishina A.V. Antibiotikorezistentnost' kholernykh vibriionov El' Tor, vydelennykh na territorii Rossijskoj Federatsii v 2006–2015 gg. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2017; 22 (1): 25–30. (in Russian)]
 30. Рыжко И.В., Дудина Н.А., Ломов Ю.М., Шутько А.Г., Цураева Р.И., Анисимов Б.И. Антибактериальная активность 22 препаратов в отношении штаммов холерного вибриона O1 и O139 серогрупп, выделенных от людей в период с 1927 по 2005 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2005; 8–9: 38–42. [Ryzhko I.V., Dudina N.A., Lomov Ju.M., Shut'ko A.G., Tsuraeva R.I., Anisimov B.I. Antibakterial'naya aktivnost' 22 preparatov v otnoshenii shtammov kholernogo vibriona O1 i O139 serograpp, vydelennykh ot lyudej v period s 1927 po 2005gg. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2005; 8–9: 38–42. (in Russian)]
 31. Дудина Н.А., Шутько А.Г., Рыжко И.В., Цураева Р.И., Молдаван И.А. Сравнительная оценка активности антибактериальных препаратов *in vitro* и при экспериментальной холере у белых мышей, вызванной штаммами холерного вибриона O1 и O139 серогруппы. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 11: 23–27. [Dudina N.A., Shut'ko A.G., Ryzhko I.V., Tsuraeva R.I., Moldavan I.A. Sravnitel'naya otsenka aktivnosti antibakterial'nykh preparatov *in vitro* i pri eksperimental'noj kholere u belykh myshey, vyzvannoj shtammami kholernogo vibriona O1 i O139 serogruppy. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2004; 11: 23–27. (in Russian)]
 32. Rijal N., Acharya J., Adhikari Sh., Upadhyaya B. Psd, Shaky G., P.Kansakar, Rajbhandari P. Changing epidemiology and antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae*: AMR surveillance findings (2006–2016) from Nepal. BMC Infect Dis. 2019; 19: 801.
 33. Тришина А.В., Березняк Е.А., Архангельская И.В., Симонова И.Р., Ренгач М.В. Чувствительность к антибактериальным препаратам холерных вибрионов не O1 / не O139 серогрупп, выделенных из водных объектов г. Ростова-на-Дону. Холера и патоген. для человека вибрионы: сборник статей Проблемной комиссии. Ростов-на-Дону, 2019; Вып.32: 121–124. [Trishina A.V., Bereznyak E.A., Arkhangel'skaya I.V., Simonova I.R., Rengach M.V. Chuvstvitel'nost' k antibakterial'nykh preparatam kholernykh vibriionov ne O1 / ne O139 serograpp, vydelennykh iz vodnykh ob'ektov g. Rostova-na-Donu. Kholera i patogen. dlya cheloveka vibriony: sbornik statej Probleмноj komissii. Rostov-na-Donu, 2019; Vyp.32: 121–124. (in Russian)]
 34. Селянская Н.А., Рыжко И.В., Веркина Л.М., Тришина А.В., Миронова А.В. Индукция *in vitro* трансмиссивной устойчивости к тетрациклину, левомицетину и ампициллину у культуры *Vibrio cholerae* не O1 / не O139 серогрупп, выделенных в 1990–2005 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2011; 56 (7–8): 16–21. [Selyanskaya N.A., Ryzhko I.V., Verkina L.M., Trishina A.V., Mironova A.V. Induktciya *in vitro* transmissivnoj ustojchivosti k tetratsiklinu, levomitsetinu i ampitsillinu u kul'tur *Vibrio cholerae* ne O1 / ne O139 serograpp, vydelennykh v 1990–2005 gg. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2011; 56 (7–8): 16–21. (in Russian)]
 35. Shah M.R., Nur A.H., Alam M., Sadique A., Sultana M., Hoq Md. M., Sack R.B., Colwell R.R. *Vibrio cholerae* O1 with Reduced Susceptibility to Ciprofloxacin and Azithromycin Isolated from a Rural Coastal Area of Bangladesh. Front. Microbiol. 2017. doi: 10.3389/fmicb.2017.00252.
 36. Ceccarelli D., Spagnoletti M., Hasan N.A., Lansing S., Huqa A., Colwell R.R. A new integrative conjugative element detected in Haitian isolates of *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139. Res Microbiol. 2013; 164 (9): 891–893.

Информация об авторах

Селянская Надежда Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник, и. о. зав. лабораторией экспериментально-биологических моделей ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid:0000-0002-0008-4705

Егиазарян Лиана Альбертовна — младший научный сотрудник лаборатории биологической безопасности и лечения ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0001-6350-065X

Ежова Мария Ивановна — младший научный сотрудник лаборатории микробиологии холеры ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0003-4254-3313

Пасюкова Нина Ивановна — научный сотрудник лаборатории экспериментально-биологических моделей ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0002-1525-5693

Водопьянов Сергей Олегович — д. м. н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией биохимии микробов ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0003-4336-0439

About the authors

Nadezhda A. Selyanskaya — Ph. D. in medicine, Senior Researcher, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0002-0008-4705

Liana A. Egiazaryan — Junior Researcher at the Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6350-065X

Maria I. Ezhova — Junior Researcher at the Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0003-4254-3313

Nina I. Pasyukova — Researcher at the Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0002-1525-5693

Sergey O. Vodopyanov — D. Sc, in medicine, Leading Researcher, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0003-4336-0439

Антимутантная эффективность комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином: исследования в динамических системах *in vitro* с *Pseudomonas aeruginosa*

*М. В. ГОЛИКОВА, Е. Н. СТРУКОВА, К. Н. АЛИЕВА,
А. В. ФИЛИМОНОВА, Ю. А. ПОРТНОЙ, А. А. ФИРСОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Anti-Mutant Efficacy of Combination Therapy With Doripenem and Levofloxacin: *In Vitro* Model Studies With *Pseudomonas Aeruginosa*

*MARIA V. GOLIKOVA, ELENA N. STRUKOVA, KAMILLA N. ALIEVA,
ALLA V. FILIMONOVA, YURI A. PORTNOY, ALEXANDER A. FIRSOV

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Тенденции снижения чувствительности возбудителей инфекционных заболеваний к старым антибиотикам на фоне замедления темпов создания новых диктуют необходимость разработки эффективных средств борьбы с антибиотикорезистентностью бактерий. **Цель.** Оценка применимости фармакокинетически обоснованного подхода к прогнозированию антимутантной эффективности комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. **Материал и методы.** В работе использовали коллекционный штамм *Paeruginosa*. Оценку значений МПК_М (минимальной концентрации, подавляющей рост резистентных мутантов) каждого из антибиотиков при их применении в комбинации проводили при соотношении концентраций препаратов, равном отношению моделируемых значений суточной площади под фармакокинетической кривой в динамической системе *in vitro*. Моделировали 5-дневные режимы применения клинических доз дорипенема и левофлоксацина по отдельности и в комбинации. Биопробы, отобранные в течение экспериментов, высевали на агаризованные среды с антибиотиками в концентрации, равной 2МПК. **Результаты.** Значения МПК_М дорипенема и левофлоксацина в присутствии друг друга снижались в 4 раза по сравнению с таковыми, определяемыми по отдельности. При монотерапии обоими препаратами популяция псевдомонад была обогащена резистентными мутантами, их концентрация к концу наблюдения не снижалась или даже возрастала. Применение комбинации дорипенем/левофлоксацин позволило полностью предотвратить развитие резистентности у *Paeruginosa* к обоим препаратам. Наблюдаемый антимутантный эффект комбинации антибиотиков согласовывался с более высокими (по сравнению монотерапией) значениями времени, в течение которого концентрация антибиотика превышала уровень МПК_М ($T > \text{МПК}_M$). **Заключение.** Антимутантная эффективность комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином проявлялась на фоне снижения значений МПК_М антибиотиков в присутствии друг друга и, следовательно, увеличения значений $T > \text{МПК}_M$. Полученные результаты подтверждают применимость фармакокинетически обоснованного подхода к оценке значений МПК_М дорипенема и левофлоксацина при их применении в комбинации для прогнозирования антимутантной эффективности комбинированной терапии в отношении *Paeruginosa*.

Ключевые слова: дорипенем; левофлоксацин; комбинация антибиотиков; резистентность *Paeruginosa*; динамическая система *in vitro*

Для цитирования: Голикова М. В., Струкова Е. Н., Алиева К. Н., Филимонова А. В., Портной Ю. А., Фирсов А. А. Антимутантная эффективность комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином: исследования в динамических системах *in vitro* с *Pseudomonas aeruginosa*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 12–17. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-12-17.

Abstract

Relevance. The tendency to a decrease in sensitivity of bacterial agents to old antibiotics, as well as the slowdown in creation of new medications, dictate the need to develop effective approaches to combat bacterial resistance. **Aim.** Evaluation of the applicability of a pharmacokinetically-based approach to predicting anti-mutant effectiveness of combined therapy with

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Большая Пироговская ул., д. 11, стр. 1. «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», г. Москва, Российская Федерация. golikovaka@gmail.com

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 11/1 B.Pirogovskaya, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, 119021 Russian Federation. E-mail: golikovaka@gmail.com

doripenem and levofloxacin against gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. **Material and methods.** A collection strain of *Pseudomonas aeruginosa* was used in the study. The values of MPC (mutant prevention concentration) of the combination of doripenem and levofloxacin were evaluated at a ratio of their concentrations equal to therapeutic ratios of the area under the pharmacokinetic curve in the *in vitro* dynamic model. 5-day treatments with clinical doses of doripenem and levofloxacin individually and in combination were simulated. Bacteria-containing medium was sampled during the experiments and plated on agar media containing 2MIC of each antibiotic. **Results.** The MPCs of doripenem and levofloxacin decreased 4 times when used in combination compared to MPC values when used separately. *P.aeruginosa* population was enriched with resistant mutants during monotherapy with each medication; the number of the bacteria did not decrease or even increased by the end of observation period. The use of doripenem/levofloxacin combination completely prevented development of resistance to both drugs in *Paeruginosa*. The observed anti-mutant effect of antibiotic combination was consistent with higher (compared to monotherapy) values of the time during which the concentration of the antibiotic exceeded MPC ($T > MPC$). **Conclusion.** The anti-mutant effectiveness of combined therapy with doripenem and levofloxacin increased with the decrease in the values of MPC of antibiotics when used simultaneously, which consequently led to the increase in the values of $T > MPC$. Obtained results confirm the applicability of a pharmacokinetically-based approach to the estimation of MPC of combined antibiotics for predicting anti-mutant effectiveness of combination therapy in the treatment of infections caused by gram-negative bacteria.

Keywords: doripenem; levofloxacin; antibiotic combination; *Paeruginosa* resistance; *in vitro* dynamic system

For citation: Golikova M. V., Strukova E. N., Alieva K. N., Filimonova A. V., Portnoy Yu. A., Firsov A. A. Anti-mutant efficacy of combination therapy with doripenem and levofloxacin: *in vitro* model studies with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4: 12–17. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-12-17.

Введение

Снижение чувствительности возбудителей инфекционных заболеваний к старым антибиотикам на фоне замедления темпов создания новых является серьёзной проблемой современного здравоохранения. Согласно сообщению ВОЗ в 2017 году, одними из наиболее опасных возбудителей инфекционных заболеваний являются представители грамотрицательных бактерий, энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Одним из методов борьбы с резистентностью бактерий является применение комбинированной антибиотикотерапии. Направление фармакокинетико-фармакодинамического моделирования успешно применяется для изучения антимутантной эффективности комбинаций антибиотиков. За последние 5 лет были разработаны методические подходы к прогнозированию эффективности комбинаций антибиотиков разных групп в отношении резистентных субпопуляций грамположительных бактерий на примере золотистого стафилококка [2–5]. Объектами изучения стали такие комбинации антибиотиков, как линезолид и рифампицин, гентамицин или даптомицин, а также даптомицин и рифампицин. Было показано, что антимутантную эффективность антибиотиков, применяемых в комбинации, можно прогнозировать по значениям их минимальной концентрации, подавляющей рост устойчивых мутантов (МПК_М), определяемой в присутствии друг друга. При этом соотношение концентраций антибиотиков при оценке МПК_М должно соответствовать отношению площади под фармакокинетической кривой в пределах 24 ч (ПФК₂₄), моделируемой в фармакодинамических экспериментах одного препарата к ПФК₂₄ другого, то есть быть фармакокинетически обоснованным. Как уже было отмечено выше,

упомянутые исследования были проведены с грамположительными бактериями и применимость данного подхода к прогнозированию антимутантной эффективности антибиотиков в отношении грамотрицательных бактерий остаётся неизвестной.

Бактерии вида *Paeruginosa* являются частыми возбудителями инфекционных заболеваний человека, сложно поддающихся лечению [6, 7]. Одними из основных антисинегнойных препаратов, применяемых для терапии инфекций, вызванных псевдомонадами, являются карбапенемный антибиотик дорипенем и антибиотик группы фторхинолонов левофлоксацин [8, 9]. Несмотря на исходно высокую активность указанных антибиотиков в отношении *Paeruginosa* [10–14], клинические штаммы псевдомонад, резистентные к этим препаратам, имеют широкое распространение [15–19].

Цель работы — изучить антимутантную эффективность комбинации дорипенема и левофлоксацина при моделировании терапевтических режимов их применения. Отношение моделируемых значений ПФК₂₄ дорипенема и левофлоксацина, составляло 1:1, это же соотношение было использовано при определении значений МПК_М дорипенема и левофлоксацина в комбинации.

Материал и методы

Антибиотики, бактериальные штаммы и оценка их чувствительности. Дорипенем был приобретён в Molekula Limited (Darlington, Великобритания), левофлоксацин — в Tokyo Chemical Industry Co. Limited (Boereveldseweg, Бельгия). В работе был использован коллекционный штамм *Paeruginosa* ATCC 9027. Значения МПК антибиотиков устанавливали методом двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона (МХБ) [20], обогащённого ионами Ca²⁺ и Mg²⁺, с использованием 24-часовых культур с исходной концентрацией клеток — 5×10⁶ КОЕ/мл. Значения МПК дорипенема и левоф-

локсацина для *Paeruginosa* ATCC 9027 составили 0,25 и 0,5 мг/л, соответственно.

Определение МПК_М. Значения МПК_М дорипенема и левофлоксацина по отдельности и в комбинации определяли по описанной ранее методике [2]. МПК_М антибиотиков в комбинации определяли при соотношении концентраций дорипенема и левофлоксацина, равном 1:1. Это соответствует отношению терапевтических значений ПФК₂₄ дорипенема (~100 мкг×ч/мл [21]) и левофлоксацина (~100 мкг×ч/мл [22]), моделируемых в фармакодинамических экспериментах.

Моделируемые фармакокинетические профили. Моноэкспоненциальное снижение концентрации дорипенема и левофлоксацина в экспериментах как с моно-, так и с комбинированной терапией антибиотиками, моделировали с периодами полувыведения, установленными в клинических исследованиях (1,2 ч для дорипенема [21] и 7,7 ч для левофлоксацина [23]), соответственно. Антибиотики вводили в течение 5 дней: дорипенем — 3 раза в сутки в виде 1-часовой инфузии с интервалом в 8 ч, левофлоксацин — в виде 1-часовой инфузии 1 раз в сутки с интервалом в 24 ч. Моделируемые значения ПФК₂₄ для обоих антибиотиков соответствовали их терапевтическим значениям, достигаемым у человека при применении дорипенема в дозе 500 мг 3 раза в сутки и левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки, и составляли ~100 мкг×ч/мл, соответственно. Все эксперименты проводились в двух или более повторностях.

Динамическая система *in vitro*. Для изучения антимутантного эффекта монотерапии дорипенемом и левофлоксацином использовали динамическую систему *in vitro* с диализными ячейками, описанную ранее [24]. Вкратце, она представляет собой систему из трёх камер, камера №1 содержит свежий бульон Мюллера–Хинтон (МХБ) и соединена с центральной камерой (№2). Центральная камера наполнена свежим МХБ, в ней воспроизводится фармакокинетический профиль изучаемого препарата путём его дозирования и контролируемой элиминации за счёт поступления свежей питательной среды из камеры №1. Контролируемое разбавление раствора антибиотика в камере №2 обеспечивает моноэкспоненциальное снижение его концентрации с заданным периодом полувыведения ($T_{1/2}$). Для сохранения объёма центральной камеры на постоянном уровне, излишки МХБ откачиваются при помощи перистальтического насоса с той же скоростью. Центральная камера также соединена с диализной ячейкой (периферическая камера №3), которая содержит бактериальные клетки. При помощи перистальтических насосов под контролем компьютеризированной системы, МХБ, содержащий антибиотик, циркулирует между центральной и периферической камерами, обеспечивая постоянное

перемешивание среды между ними. Благодаря этому фармакокинетический профиль антибиотика, воспроизводимый в центральной камере, полностью повторяется в периферической. Поскольку дорипенем и левофлоксацин характеризуются разными периодами полувыведения, при моделировании комбинированных режимов их дозирования использовался принцип суперпозиции потоков [25]. К системе присоединяли дополнительную камеру, заполненную свежим МХБ, концентрация левофлоксацина в этой камере была такой же, как в центральной. Свежий МХБ подавался в дополнительную камеру и раствор МХБ с антибиотиком выводился из этой камеры и поступал в центральную со скоростью, необходимой для компенсации слишком быстрого вымывания левофлоксацина.

Перед началом опыта динамическую систему заполняли свежим МХБ, периферическую камеру термостатировали при 37°C. В периферическую камеру вносили 18-часовую бактериальную культуру для получения клеток в концентрации, равной 10⁵ КОЕ/мл. Через 5–6 ч, когда концентрация клеток достигала 10⁸ КОЕ/мл, начинали введение антибиотиков.

Введение антибиотиков, а также отбор биопроб из периферической камеры проводили при помощи компьютеризированной системы. На протяжении эксперимента ежедневно из центральной камеры отбирали пробы объёмом 1 мл, из которых производили высеив образцов по 100 мкл на чашки, содержащие агар Мюллера–Хинтон без антибиотика или с антибиотиком в концентрации, равной 2МПК. При необходимости перед посевом на чашки с МХА пробы разводили стерильной дистиллированной водой, но как минимум в 10 раз, чтобы избежать искажения результатов из-за возможного влияния на жизнеспособность бактериальных клеток остаточных концентраций антибиотиков в пробах. Нижний предел определения составлял 2×10³ КОЕ/мл. При посеве проб на чашки с МХА, содержащим антибиотик, предел определения составлял 10 КОЕ/мл.

Результаты и обсуждение

Определение МПК_М. Значения МПК_М дорипенема и левофлоксацина оказались равными (16 мкг/мл). В присутствии друг друга снижение значений их МПК_М было 4-кратным (с 16 до 4 мкг/мл) в каждом случае (рис. 1).

Антимикробный и антимутантный эффекты антибиотиков, применяемых по отдельности и в комбинации. Кинетические кривые изменения общей

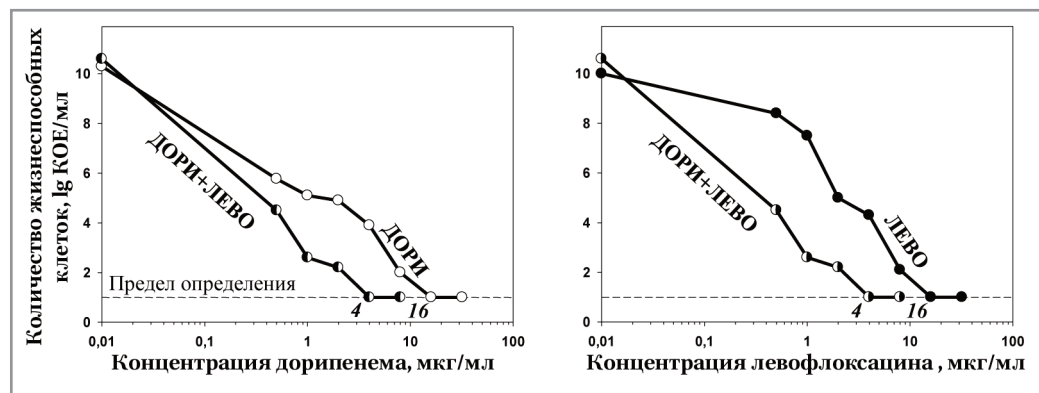


Рис. 1. Определение значений МПК_М дорипенема (ДОРИ) и левофлоксацина (ЛЕВО) по отдельности и в комбинации в отношении *Paeruginosa* ATCC 9027.

Fig. 1. Determination of MPC values of doripenem (ДОРИ) and levofloxacin (ЛЕВО) separately and in combination against *Paeruginosa* ATCC 9027.

численности клеток *Paeruginosa* под воздействием дорипенема и левофлоксацина, применяемых по отдельности или в комбинации, показаны на рис. 2. Как видно на рис. 2, при сочетанном применении антибиотиков снижение численности клеток псевдомонад было более выраженным, чем

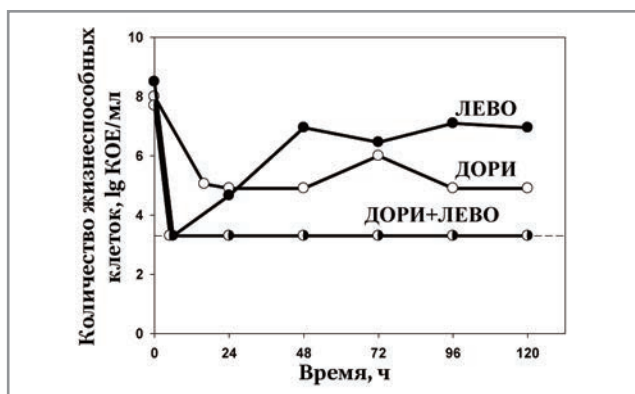


Рис. 2. Кинетические кривые изменения численности клеток *Paeruginosa* ATCC 9027 под воздействием дорипенема (ДОРИ) и левофлоксацина (ЛЕВО) при их применении по отдельности и в комбинации. Пунктирной линией обозначен предел обнаружения.
Fig. 2. Time courses of *Paeruginosa* exposed to doripenem (ДОРИ) or levofloxacin (ЛЕВО) alone or in combination. Dotted line indicate the limit of detection.

на фоне монотерапии антибиотиками, и за первые сутки концентрация клеток достигала предела определения, оставаясь на этом уровне до конца наблюдения. При воздействии же дорипенема или левофлоксацина полной гибели клеток *Paeruginosa* в системе не наблюдалось.

Аналогично действию на общую популяцию *Paeruginosa* ATCC 9027, эффект комбинации дорипенема и левофлоксацина на резистентные субпопуляции псевдомонад был выражен сильнее, чем таковой при применении этих антибиотиков по отдельности (рис. 3). Как видно на рис. 3, селекция дорипенемо- и левофлоксацинорезистентных клеток, наблюдаемая при монотерапии препаратами, полностью подавлялась при совместном применении антибиотиков. Это согласуется с соответствующими значениями параметра $T > \text{МПК}_M$ (время, в течение которого моделируемая концентрация антибиотика превышает уровень МПК_M), установленными для этих режимов. Так, если при введении дорипенема или левофлоксацина по отдельности расчётные значения $T > \text{МПК}_M$ были близки к 0%, то в экспериментах с комбинацией антибиотиков значения $T > \text{МПК}_M$ для обоих препаратов составляли 33–42%.

Наблюдаемое усиление антимикробного и антимутантного эффектов комбинации дорипенема и левофлоксацина по сравнению с монотерапией свидетельствует о перспективности применения данной комбинации при лечении инфекций, вызванных псевдомонадами. Особенно важным представляется усиление антимутантной эффективности комбинации антибиотиков, поскольку на фоне монотерапии резистентность у *Paeruginosa* разви-

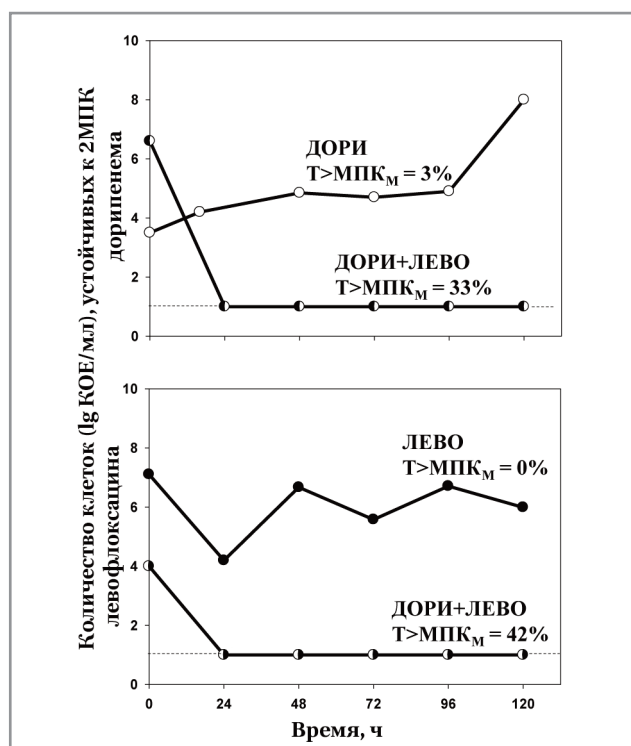


Рис. 3. Кинетические кривые изменения численности клеток *Paeruginosa* ATCC 9027, устойчивых к 2МПК дорипенема (ДОРИ) и левофлоксацина (ЛЕВО).
Примечание. Пунктирной линией обозначен предел обнаружения.
Fig. 3. Time courses of *Paeruginosa* resistant to 2×MIC of doripenem (ДОРИ) or levofloxacin (ЛЕВО).
Note. Dotted line indicate the limit of detection.

валась к обоим препаратам. Отмеченная высокая эффективность комбинации дорипенем/левофлоксацин в отношении резистентных субпопуляций псевдомонад происходила на фоне изменений значений МПК_M и, соответственно, значений $T > \text{МПК}_M$ этих препаратов в присутствии друг друга. Так, поскольку концентрации дорипенема и левофлоксацина при их применении по отдельности почти все время были ниже МПК_M (соответствующие значения $T > \text{МПК}_M$ были близки к 0%), численность резистентных псевдомонад к концу наблюдения оставалась на высоком уровне или возрастала (см. рис. 3). При применении антибиотиков в комбинации, соответствующие значения $T > \text{МПК}_M$ возрастали до 30–40%, что сопровождалось полным подавлением роста устойчивых клеток микроорганизма. Подобные зависимости между антимутантной эффективностью моделируемых режимов моно- и комбинированной терапии и значениями $T > \text{МПК}_M$ были обнаружены в аналогичных исследованиях со *Staphylococcus aureus* [2–5]. Например, рост резистентности стафилококков к линезолиду полностью подавлялся, а

к рифампицину — сдерживался на фоне более высоких значений $T > \text{МПК}_M$ антибиотиков, применяемых в комбинации (для линезолида 72–100%, для рифампицина 42–54%), в то время как при монотерапии этими антибиотиками численность линезолидо- и рифампицинорезистентных клеток стафилококка в эксперименте пролиферировала (при этом значение $T > \text{МПК}_M$ для линезолида не превышало 44%, а для рифампицина было равно 0%) [2]. Подобные зависимости наблюдались и в экспериментах с комбинациями линезолид/гентамицин, линезолид/даптомицин и даптомицин/рифампицин [3–5].

Заключение

Описанные в настоящей работе зависимости между ростом резистентностью *Paeruginosa* к дорипенему и левофлоксацину и соответствующими значениями $T > \text{МПК}_M$ подтверждают применимость фармакокинетически обоснованного под-

хода к определению значений МПК_M антибиотиков при их применении в комбинации в отношении грамотрицательных бактерий. Указанный подход позволяет «предсказывать» вероятность развития или подавления антибиотикорезистентности как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий при применении комбинированной терапии и может быть использован для оценки целесообразности применения тех или иных антибиотиков в комбинации. Вместе с тем, поскольку применимость указанного подхода была подтверждена на примере только одного штамма *Paeruginosa* — представителя грамотрицательных бактерий, необходимы дополнительные исследования с другими штаммами псевдомонад и другими видами грамотрицательных бактерий.

Источник финансирования. Исследование проведено благодаря финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ, соглашение №18-15-00433).

Литература/References

- World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
- Алиева К.Н., Голикова М.В., Портной Ю.А., Фирсов А.А. Комбинированная терапия как путь к предотвращению антибиотикорезистентности бактерий: линезолид–даптомицин против *Staphylococcus aureus*. Антибиотики и химиотер. 2019; 64 (9–10): 8–13. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10050. [Alieva K.N., Golikova M.V., Portnoj Yu.A., Firsov A.A. Kombinirovannaya terapiya kak put' k predotvrashcheniyu antibiotikorezistentnosti bakterij: linezolid–daptomitsin protiv *Staphylococcus aureus*. Antibiotiki i Khimioter. 2019; 64 (9–10): 8–13. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10050. (in Russian)]
- Golikova M.V., Strukova E.N., Portnoj Y.A., Dovzhenko S.A., Kobrin M.B., Zimmer S.H. et al. Pharmacokinetically-based prediction of the effects of antibiotic combinations on resistant *Staphylococcus aureus* mutants: in vitro model studies with linezolid and rifampicin. J Chemother. 2017; 29 (4): 267–273. doi: 10.1080/1120009X.2016.1245174.
- Golikova M.V., Strukova E.N., Portnoj Y.A., Dovzhenko S.A., Kobrin M.B., Zimmer S. H. et al. A novel parameter to predict the effects of antibiotic combinations on the development of *Staphylococcus aureus* resistance: in vitro model studies at subtherapeutic daptomycin and rifampicin exposures. J Chemother. 2019; 31 (6): 320–328. doi: 10.1080/1120009X.2019.1640924.
- Zimmer S.H., Golikova M.V., Strukova E.N., Portnoj Y.A., Firsov A.A. Predicting antibiotic combination effects on the selection of resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro model studies with linezolid and gentamicin. Int J Antimicrob Agents. 2018; 52 (6): 854–860. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.005.
- Pachori P., Gothwal R., Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. Genes Dis. 2019; 6 (2): 109–119. doi: 10.1016/j.gendis.2019.04.001.
- Rossolini G.M., Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005; 11 (Suppl 4): 17–32. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01161.x.
- Bretonnière C., Jacqueline C., Caillon J., Guitton C., Le Mabeque V., Miégevill A.F. et al. Efficacy of doripenem in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* experimental pneumonia versus imipenem and meropenem. J Antimicrob Chemother. 2010; 65 (11): 2423–2427. doi: 10.1093/jac/dkq334.
- Hsaiky L., Murray K.P., Kokoska L., Desai N., Cha R. Standard versus prolonged doripenem infusion for treatment of gram-negative infections. Ann Pharmacother. 2013; 47 (7–8): 999–1006. doi: 10.1345/aph.1S032.
- Castanheira M., Jones R.N., Livermore D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009; 63 (4): 426–433. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.026.
- Sahm D. In vitro activity of doripenem. Clinical Infectious Diseases. 2009; 49 (S1): S11–S16. <https://doi.org/10.1086/599811>.
- Grillon A., Schramm F., Kleinberg M., Jehl F. Comparative activity of ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* assessed by minimum inhibitory concentrations and time-kill studies. PLoS One. 2016; 11: e0156690. doi: 10.1371/journal.pone.0156690.
- Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48 (8): 3086–3092. doi: 10.1128/AAC.48.8.3086-3092.2004. Erratum in: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (7): 3078.
- Odenholt I., Löwdin E., Cars O. Bactericidal effects of levofloxacin in comparison with those of ciprofloxacin and sparfloxacin. Clin Microbiol Infect. 1998; 4: 264–270. doi: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00054.x.
- Gasink L.B., Fishman N.O., Weiner M.G., Nachamkin I., Bilker W.B., Lautenbach E. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. Am J Med. 2006; 119: 526.e19–25. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.029.
- Kaye K.S., Kanafani Z.A., Dodds A.E., Engemann J.J., Weber S.G., Carmeli Y. Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (6): 2192–2196. doi: 10.1128/AAC.00060-06.
- Lee Y.J., Liu H.Y., Lin Y.C., Sun K.L., Chun C.L., Hsueh P.R. Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use. Int J Antimicrob Agents. 2010; 35 (3): 261–264. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.007.
- Luyt C.E., Aubry A., Lu Q., Micaelo M., Bréchet N., Brossier F. et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (3): 1372–1380. doi: 10.1128/AAC.02109-13.
- Oda K., Kamohara H., Katanoda T., Hashiguchi Y., Iwamura K., Nosaka K. et al. Continuous high-dose infusion of doripenem in a pneumonia patient infected by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a case report. J Pharm Health Care Sci. 2019; 5: 15. doi: 10.1186/s40780-019-0144-4.
- Clinical and Laboratory Standards Institute M07-A10. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – tenth edition CLSI, Wayne, PA, USA (2015).
- Cirillo I., Vaccaro N., Turner K., Solanki B., Natarajan J., Redman R. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of doripenem after 0.5-, 1-, and 4-hour infusions in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2009; 49 (7): 798–806. doi: 10.1177/0091270009337012.
- Chien S.C., Wong F.A., Fowler C.L., Callery D'Amico S.V., Williams R.R., Nayak R. et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacoki-

- netics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42 (4): 885–888. doi: 10.1128/AAC.42.4.885.
23. *Fish D.N., Chow A.T.* The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin-Pharmacokinet.* 1997; 32 (2): 101–119. doi: 10.2165/00003088-199732020-00002.
24. *Blaser J., Stone B.B., Zinner S.H.* Two compartment kinetic model with multiple artificial capillary units. *J Antimicrob Chemother.* 1985; 15 (Suppl A): 131–137.
25. *Blaser J.* *In-vitro* model for simultaneous simulation of the serum kinetics of two drugs with different half-lives. *J Antimicrob Chemother.* 1985; 15 (Suppl A): 125–130. doi: 10.1093/jac/15.suppl_a.125.

Информация об авторах

Голикова Мария Владимировна — к. б. н., с. н. с., заведующая лабораторией фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Струкова Елена Николаевна — к. б. н., с. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Алиева Камилла Натиговна — м. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Филимонова Алла Вячеславовна — м. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Портной Юрий Абрамович — с. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Фирсов Александр Алексеевич — д. б. н., профессор, чл.-корр. РАН, лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

About the authors

Maria V. Golikova — Ph. D. in biology, Senior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Elena N. Strukova — Ph. D. in biology, Senior Scientist, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Kamilla N. Alieva — Junior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Alla V. Filimonova — Junior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Yuri A. Portnoy — Senior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Alexander A. Firsov — D. Sc. in biology, Professor, Corresponding Member the Russian Academy of Sciences, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Эрадикация, сохранение штамма, смена штамма — исходы антихеликобактерной терапии

*Е. В. ГОЛУБКИНА¹, В. М. СОРОКИН², Б. Н. ЛЕВИТАН¹,
А. Р. УМЕРОВА¹, Н. В. КАМНЕВА¹

¹ ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация

² ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Eradication, Strain Preservation, Strain Change — Outcomes of *Helicobacter pylori* Therapy

*ELENA V. GOLUBKINA¹, VLADIMIR M. SOROKIN², BOLESлав N. LEVITAN¹,
ADELYA R. UMEROVA¹, NATALIA V. KAMNEVA¹

¹ Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

² Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Актуальность. Вопрос о контроле результатов антихеликобактерной терапии, если сводить его исключительно к эрадикации *Helicobacter pylori* (Hp), представляется спорным с учётом широко известных данных об обнаружении Hp, включая вирулентные штаммы Hp, у большинства здоровых лиц. **Цель исследования:** отследить динамику заселения желудка различными штаммами Hp у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ) сразу после применения стандартной трёхкомпонентной антихеликобактерной терапии (АХТ) и через 1,5–2 мес. после АХТ. **Методы.** Генотипирование штаммов Hp проводилось методом VNTR вместе с определением *cagA* гена. **Результаты.** У больных ЯБ оценка результатов АХТ в виде «эрадикация Hp — повторное обнаружение Hp» (т. е. без учёта определения штаммов Hp) давала меньшую достоверности различий, чем оценка «эрадикация — сохранение штамма или смена штамма»; кроме того, различия между исходной бактериологической картиной и наблюдаемой сразу после АХТ находились на грани достоверности, тогда как различия между исходной бактериологической картины и наблюдаемой через 1,5–2 мес. имели высокую степень достоверности. У больных ЯБ на отдалённых сроках наблюдения увеличилось число эрадикаций (эрадикации, достигнутые сразу после АХТ, не сохранились, кроме одной) и уменьшилось число *cagA*-содержащих штаммов (за счёт новых эрадикаций, выявленных на поздних сроках наблюдения, и за счёт смены штаммов). **Заключение.** Поскольку у всех пациентов с ЯБ была достигнута клиническая ремиссия, сохранявшаяся ближайшие 1,5–2 мес., то успешность АХТ не следует однозначно связывать с эрадикацией Hp; более вероятным является восстановление колонизационной резистентности организма к Hp после курса проведённой терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; хронический гастрит; VNTR-типирование

Для цитирования: Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Эрадикация, сохранение штамма, смена штамма — исходы антихеликобактерной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 18–26. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-18-26.

Abstract

Relevance. If we reduce the treatment exclusively to the eradication of *Helicobacter pylori* (Hp), the question of monitoring the results of anti-Hp therapy is controversial, given the widely known data on the detection of Hp, including virulent strains of Hp, in most healthy individuals. **The aim of the study:** to track the dynamics of stomach colonization with various Hp strains in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer (PUD) immediately after the use of standard three-component anti-Hp therapy (AHT) and 1.5–2 months after AHT. **Methods.** Genotyping of Hp strains was carried out by the VNTR method together with the determination of the *cagA* gene. **Results.** Assessment of the results of AHT in the form of «eradication of Hp — re-detection of Hp» (i. e., without taking the determination of Hp strains into account) showed less reliability in the differences than the «eradication — preservation of the strain or change of the strain» score in patients with PUD; in addition, the differences between the initial bacteriological picture and that observed immediately after AHT were on the verge of reliability, while the differences between the initial bacteriological picture and that observed after 1.5–2 months had a high degree of reliability. The number of eradications increased (eradication achieved immediately after AHT was not preserved, except for one) and the number of *cagA*-containing strains decreased (due to new eradication detected at late follow-up periods and due to a change in strains) in long-term follow-up in patients with PUD. **Conclusion.** Since all

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Бакинская, 121, Астраханский ГМУ, г. Астрахань, 414000. E-mail: kamnevy@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: E-mail: kamnevy@mail.ru

patients with PUD achieved clinical remission, which lasted for the next 1.5–2 months, the success of AHT should not be unambiguously associated with the eradication of Hp; the restoration of the organism's colonization resistance to Hp after a course of therapy is more likely.

Keywords: hydrogen peroxymonosulfate; ampicillin; spectrophotometry; voltammetry; redox titration

For citation: Golubkina E.V., Sorokin V.M., Levitan B.N., Umerova A.R., Kamneva N.V. Eradication, strain preservation, strain change — outcomes of *Helicobacter pylori* therapy. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4: 18–26. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-18-26.

Введение

Актуальность. Вопрос о контроле результатов антихеликобактерной терапии, во-первых, сводится к понятию эрадикации как эквиваленту успеха лечения обострения хронической хеликобактерной инфекции желудка. Уже это представляется спорным с учётом широко известных данных об обнаружении *Helicobacter pylori* (Hp) у большинства здоровых лиц. Во-вторых, контроль эрадикации распадается на несколько аспектов: 1) когда проверять? т. е. через какое время после курса антихеликобактерной терапии? 2) какими методами проверять? 3) является ли достигнутая эрадикация стойким феноменом, или она быстро переходит в некий хеликобактерный комменсализм? На вопросы 1) и 2) Маастрихт 5 даёт следующие ответы: «Уреазный дыхательный тест является лучшим способом подтверждения эрадикации Hp, альтернативой данному методу считается моноклональный фекальный антигенный тест. Эти исследования следует проводить спустя 4 недели (минимум) после завершения эрадикационной терапии» [1]; отечественные исследователи добавляют сюда и анализ биопсийного материала, при условии взятия двух биопсий из тела желудка и одной — из антрума [2]. Требования Маастрихт 5, основанные на биохимии и серологии микроба, сводят к нулю всю имеющуюся информацию о генетике штамма Hp, а следовательно и возможность контроля вирулентности штамма Hp, если эрадикация не достигнута. На наш взгляд в вопросе о контроле антихеликобактерной терапии надо идти не в сторону недифференцированного контроля (т. е. выяснения, есть микроб в организме или нет), а максимально уточнять, какой перед нами штамм, — тот ли, который был исходно? (если эрадикация не была достигнута), — а в случае достижения эрадикации проконтролировать, не сменилась ли достигнутая эрадикация на рецидивирование (прежний штамм) или реинфекцию (новый штамм)? В настоящее время существуют инструменты, выявляющие штаммовую принадлежность микроорганизма; одним из универсальных методов молекулярного генотипирования является метод определения переменных тандемных повторов того или иного локуса — variable number tandem repeats analysis;

важной особенностью VNTR-локусов является их наследование [3].

Цель исследования — отследить динамику уничтожения и повторного заселения желудка штаммами Hp на близких и отдалённых сроках после проведения антихеликобактерной терапии.

Материал и методы

Поступавшим в стационар больным с язвенным анамнезом и клинической картиной язвенной болезни желудка или язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ) проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с взятием биопсии и проведением экспресс-теста на наличие Hp; при обнаружении Hp такой больной рассматривался как потенциальный объект нашего исследования, если у больного не было выраженной сопутствующей патологии; рандомизированный подход не ограничивал набор больных по полу и возрасту. Это I этап исследования: гастробиоптат взят до лечения. Проводилась трёхкомпонентная антихеликобактерная терапия первой линии продолжительностью до 10 дней: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. После проведения курса антихеликобактерной терапии больному ЯБ проводилось повторное гастроскопическое исследование (как минимум для контроля репаративных процессов в желудке); взятый при этом гастробиоптат являлся вторым исследуемым объектом (II этап исследования). Третий гастробиоптат брался при проведении ЭГДС амбулаторно, через 1,5–2 мес. после выписки больного из стационара, когда данный пациент находился в состоянии ремиссии (III этап исследования). Основная группа состояла из 12 пациентов.

Проблематичным являлся выбор группы сравнения, поскольку обнаружение хеликобактера у больного, обратившегося к врачу с жалобами язвенного характера, при соответствующей гастроскопической картине, неизбежно требовало проведения антихеликобактерного лечения. Выход был найден при наблюдении за амбулаторными пациентами, не имевшими язвенного анамнеза, но имевшими анамнез вялотекущего гастрита; жалобы таких больных ограничивались несильными тянущими болями в эпигастрии и левом подреберье, натошак или после еды, часто также были жалобы на изжогу. После ЭГДС, выявлявшей лишь признаки гастрита, но при взятии гастробиоптатов с положительным экспресс-тестом на Hp, больному предлагалось пройти курс антихеликобактерной терапии. Отсутствие данных за язвенный дефект (при ЭГДС) в большинстве случаев склоняло таких пациентов к отказу от антибиотикотерапии, и лечение ограничивалось соблюдением диеты, а также спазмолитическими и антисекреторными препаратами (больные, всё-таки согласившиеся на одну из антихеликобактерных схем лечения, в исследовании не участвовали). Больные хроническим гастритом (ХГ), отказавшиеся от антихеликобактерной терапии, при отсутствии выраженной сопутствующей патологии включались в контрольную группу; рандомизированный подход не ограничивал набор по полу и возрасту; гастробиоптаты, взятые у больных ХГ, участвовали в I этапе исследования контрольной группы. Больные ХГ лечились амбулаторно, с рекомендациями диетотерапии, приёма спаз-

Таблица 1. Результаты генотипирования Hp из гастробиоптатов у больных ХГ; сравнение результатов I исследования (первая ЭГДС, проведённая при обращении больного ХГ) и II исследования (вторая ЭГДС через 1,5–2 мес. симптоматической терапии «по требованию», амбулаторно)

Table 1. Results of Hp genotyping from gastro-biopsy specimens in patients with chronic gastritis; comparison of the results of study I (the first EGDS carried out upon admission of the patient with chronic gastritis) and study II (the second EGDS after 1.5–2 months of symptomatic therapy, «on demand», outpatient)

№	Результаты без учёта данных VNTR типирования (исчезновение Hp, повторное обнаружение Hp)	Результаты с учётом данных VNTR типирования (исчезновение Hp, сохранение штамма Hp, смена штамма Hp)	Типирование по sagA гену	
			I	II
1	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+
2	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+++
3	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	0	0
4	Исчезновение Hp	Исчезновение Hp	+++	–
5	Повторное обнаружение Hp	Смена штамма Hp	+	0
6	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+++
7	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	0	0
8	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	0	0
9	Повторное обнаружение Hp	Смена штамма Hp	0	+++
10	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	0	0
11	Исчезновение Hp	Исчезновение Hp	+++	–
12	Исчезновение Hp	Исчезновение Hp	0	–

молитиков и кислотосупрессоров; эти больные при распросах на повторной ЭГДС (через 1,5–2 мес.) отмечали, что принимали спазмолитики и кислотосупрессоры поначалу регулярно, а затем «по требованию». Гастробиоптаты, взятые у больных ХГ через 1,5–2 мес., участвовали во II этапе исследования контрольной группы. Контрольная группа состояла, как и основная, из 12 пациентов. С точки зрения фармакодинамики, для данной группы пациентов, взаимодействие микроорганизма и вышеуказанных препаратов (как антимикробных агентов) можно было считать нулевым (или ничтожным).

Гастробиоптаты сохранялись в консервирующем растворе при -20°C, а затем использовались для анализа генома Hp методом VNTR по четырём локусам и для определения наличия sagA гена. Комплексная оценка по результатам VNTR типирования и по выявлению sagA гена позволяла говорить о сохранении штамма Hp или о смене штамма Hp.

Статистическая обработка проводилась в программе «Биостатистика v4.03» с использованием критерия Уилкоксона (W) и критерия Манна–Уитни (T). Различия по Уилкоксоу считались достоверными, когда вычисленное значение W (для уменьшенного числа больных в группе, т. е. только для тех больных, у которых выявились различия до и после лечения) было больше, чем W критическое или равно ему. Различия по Манну–Уитни считались достоверными при $p < 0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлено динамическое наблюдение за колонизацией слизистой оболочки желудка хеликобактером у больных ХГ со слабо выраженной клинической картиной, отказавшимися от антихеликобактерной терапии. Следует повторить, что в исследовании участвовали только те больные ХГ (что также относится и к больным ЯБ, данные по которым приводятся в табл. 3 и 5), у которых в исходном исследовании был выявлен хеликобактер экспресс-тестом, перед ЭГДС, а затем присутствие Hp было подтверждено генетическими методами.

Результаты исследования в контрольной группе (больные ХГ) оценивались двумя способами (как будет представлено и в последующем, в таблицах такого же типа).

1. Традиционный способ когда, спустя 1,5–2 мес. симптоматической терапии, в гастробиоптате либо повторно обнаруживался Hp («повторное обнаружение Hp»), либо не обнаруживался (был использован термин «исчезновение Hp»), т. к. термин «эрадикация» был бы неуместен без предшествующей антихеликобактерной терапии).

2. Инновационный способ, когда, спустя 1,5–2 мес. симптоматической терапии, факт повторного обнаружения Hp в гастробиоптате мог быть квалифицирован с помощью методики VNTR, либо как «сохранение штамма Hp», либо как «смена штамма Hp». Генотипирование по sagA гену (третий столбец в табл. 1), кроме самостоятельной ценности, позволяющей оценить вирулентность штамма Hp, рассматривалось как источник дополнительной информации, подтверждающий, например, по повторному выявлению sagA-содержащего штамма или по обнаружению штамма Hp, уже не содержащего sagA-гена, что VNTR-типирование обнаружило сохранение штамма Hp или смену штамма Hp, соответственно. Приходилось также учитывать (это касалось, в основном, статистической оценки результатов), что при обнаружении sagA гена имелся некоторый количественный разброс (от «трёх плюсов» — явное выявление, до «одного плюса» — слабое, следовое выявление).

У больных ХГ хеликобактер, можно сказать спонтанно, исчез в 3 случаях: 2 случая — вирулентные штаммы, 1 случай — невирулентный штамм. Из 9 случаев сохранившейся колонизации хеликобактером, в 2 случаях сменился штамм Hp (в одном случае — на более вирулентный, в другом случае — на менее вирулентный). Общее количество случаев заражения вирулентными штаммами в группе больных ХГ снизилось с шести (при I исследовании) до четырёх (при II исследовании).

Таблица 2. Различия по отдалённым результатам лечения (симптоматического лечения «по требованию», амбулаторно) у больных ХГ**Table 2.** Differences in long-term results of treatment (symptomatic «on demand» treatment, outpatient) in patients with chronic gastritis

№	Критерий Уилкоксона, W	Критерий Манна–Уитни, T
1)	$W=6$, $n=3$ (число удалённых пар значений 9, осталось 3); Численность группы слишком мала. Различие можно трактовать как недостоверное, т. к. очень много идентичных результатов до и после лечения.	$T=132$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p=0,102$. Различие недостоверно.
2)	$W=15$, $n=5$ (число удалённых пар значений 7, осталось 5); $W15 = W_{\text{крит.}}$ 15, где $W_{\text{крит.}}$ 15 является критическим значением для $n=5$, при $p<0,062$ (5% уровень значимости). Различие достоверно, находясь на грани достоверности.	$T=120$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p<0,021$. Различие достоверно.
3)	$W=7$, $n=5$ (число удалённых пар значений 7, осталось 5); $W7 < W_{\text{крит.}}$ 15, где $W_{\text{крит.}}$ 15 является критическим значением для $n=5$, при $p<0,062$ (5% уровень значимости). Различие недостоверно.	$T=137$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p=0,415$. Различие недостоверно.

Примечание. Здесь и в табл. 4, 6: 1) сравнение без учёта данных VNTR типирования; 2) сравнение с учётом данных VNTR типирования; 3) сравнение изменения вирулентности Hp (по *cagA* гену).

Note. 1) comparison of data excluding VNTR typing data; 2) comparison of data including VNTR typing data; 3) comparison of changes in HP virulence (for the *cagA* gene).

Оценка статистическими методами различий в результатах наблюдений (затруднительно было бы называть это результатами до и после лечения, учитывая, что больные ХГ принимали лишь симптоматические средства нерегулярно, «по требованию») представлена в табл. 2. Критерий Уилкоксона позволяет сравнить результаты попарно, т. е. у каждого больного отдельно, что является более жёстким (точным) подходом к поиску различий; критерий Манна–Уитни проводит погрупповое сравнение результатов, эта методика менее точна, зато позволяет оценить в каком приближении мы находимся к выявлению различий (при недостоверности различий по Уилкоксону).

В табл. 2 сразу обращает на себя внимание тот факт, что в первой строке (различия на основе оценки результатов в виде «исчезновение Hp», «сохранение Hp») и в третьей строке (различия по обнаружению или не обнаружению *cagA* гена, с минимальной количественной вариацией «три плюса», «один плюс») отмечено отсутствие достоверных результатов как по Уилкоксону, так и по Манну–Уитни. Здесь в оценке результатов использована бинарная система («есть — нет», «1 — 0»), и следовательно, при таком подходе мы не видим различий, произошедших в колонизации желудка у больных ХГ за 1,5–2 мес. (на симптоматической терапии). Иная картина наблюдается во второй строке: по Уилкоксону результаты фактически достоверны, а по Манну–Уитни — безусловно достоверны. Здесь в оценке результатов использовались три характеристики: сохранение штамма, исчезновение штамма, смена штамма, — что и позволило увидеть различие в колонизации желудка у больных ХГ. Трактовать данные разли-

чия, на наш взгляд, следует так: учитывая ничтожный противомикробный эффект от симптоматической терапии, в желудках больных ХГ происходит некий естественный динамический процесс, в котором имеет место и спонтанное исчезновение хеликобактерий, и замена одних штаммов Hp на другие. Однако, с учётом отсутствия достоверных различий при оценке результатов только по исчезновению Hp и по оценке повторного обнаружения *cagA* гена, в группе наблюдавшихся больных ХГ сохраняется некое устойчивое состояние в отношении заселённости желудка хеликобактериями и по доле вирулентных штаммов среди этих хеликобактерий. Другими словами, симптоматическая терапия принципиально не меняет картину колонизации желудка у больных ХГ, но при этом вполне возможно, что участвует в динамическом процессе, включающем и временную элиминацию Hp, и повторную колонизацию слизистой оболочки желудка.

В табл. 3 представлены данные по контролю за проведённой антихеликобактерной терапией у больных ЯБ, т. е. оценивается динамика колонизации желудка хеликобактером — до и сразу после курса антихеликобактерной терапии.

Сразу обращает внимание тот факт, что эрадикация произошла только у одной трети больных ЯБ (4 из 12) — у трёх больных это были вирулентные штаммы, у одного — невирулентный штамм. Также обращает внимание то, что исходно было много вирулентных штаммов Hp (10 из 12, тогда как у больных ХГ было 6 из 12); однако после проведения антихеликобактерной терапии, в тех случаях, когда хеликобактер продолжал выявляться (8 из 12), смена штамма произошла

Таблица 3. Результаты генотипирования Hp из гастробиоптатов у больных ЯБ; сравнение результатов I исследования (первая ЭГДС, проведённая до антихеликобактерной терапии) и II исследования (вторая ЭГДС, проведённая сразу после антихеликобактерной терапии)

Table 3. Results of Hp genotyping from gastro-biopsy specimens in patients with ulcer; comparison of the results of study I (the first EGDS, conducted before anti-Hp therapy) and study II (the second EGDS, carried out immediately after the anti-Hp therapy)

№	Результаты без учёта данных VNTR типирования (исчезновение Hp, повторное обнаружение Hp)	Результаты с учётом данных VNTR типирования (исчезновение Hp, сохранение штамма Hp, смена штамма Hp)	Типирование по <i>saA</i> гену	
			I	II
1	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	+++	-
2	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	+++	-
3	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+++
4	Повторное обнаружение Hp	Смена штамма Hp	+++	+++
5	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	+++	-
6	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+++
7	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+++
8	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+	+
9	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+
10	Повторное обнаружение Hp	Смена штамма Hp	+++	0
11	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	0	-
12	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	0	0

только в двух случаях: один раз — на другой вирулентный штамм, один раз — на невирулентный штамм, в остальных же случаях (6 из 12) штамм Hp сохранялся.

В табл. 4 дана статистическая обработка данных из табл. 3 (т. е. данных по сравнению первоначальной колонизации желудка у больных ЯБ и колонизации, выявленной сразу после антихеликобактерной терапии). Если результаты представлять только через две характеристики («эрадикация» и «повторное обнаружение Hp»), то, пользуясь критерием Уилкоксона, различий не видно, но пользуясь статистикой погруппового сравнения (критерий Манна–Уитни) различия улавливаются с достоверностью на грани 5% значимости ($p=0,046$). Если результаты представлять через три характеристики («эрадикация», «сохранение штамма Hp» и «смена штамма Hp»),

то мы получаем безусловное различие по картине колонизации желудка до и после антихеликобактерной терапии как с использованием статистики Уилкоксона, так и статистики Манна–Уитни (другое дело, устраивает ли нас такое различие, где эрадикаций мало, а ведь именно такая цель, — эрадикация хеликобактер — ставилась при проведении антихеликобактерной терапии.) И наконец, что касается различий по вирулентности: кое-каких результатов мы достигли: различия улавливаются, но находятся на грани достоверности ($W_{21}=W_{\text{крит.}21}$ при $p<0,062$ по Уилкоксону, и $p=0,052$ по Манну–Уитни); другими словами, заселённость желудка вирулентными штаммами у больных ЯБ достоверно снизилась, в основном, за счёт эрадикации вирулентных штаммов (эрадикация 3 вирулентных штамма и один невирулентный штамм), но также и за счёт «смены

Таблица 4. Различия по результатам антихеликобактерной терапии, полученные сразу после проведения антихеликобактерной терапии у больных ЯБ

Table 4. Differences in the results of anti-Hp therapy, obtained immediately after anti-Hp therapy in patients with ulcer

№	Критерий Уилкоксона, <i>W</i>	Критерий Манна–Уитни, <i>T</i>
1)	$W=10$, $n=4$ (число удалённых пар значений 8, осталось 4); Численность группы слишком мала. Различие можно трактовать как недостоверное, т. к. очень много идентичных результатов до и после лечения.	$T=126$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p=0,046$. Различие достоверно, находясь на грани достоверности.
2)	$W=21$, $n=6$ (число удалённых пар значений 6, осталось 6); $W_{21}=W_{\text{крит.}21}$, где $W_{\text{крит.}21}$ является критическим значением для $n=6$, при $p<0,032$ (1% уровень значимости). Различие достоверно для 5% уровня значимости, находясь на грани достоверности 1% уровня значимости.	$T=114$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p<0,09$. Различие достоверно.
3)	$W=15$, $n=5$ (число удалённых пар значений 7, осталось 5); $W_{15}<W_{\text{крит.}15}$, где $W_{\text{крит.}15}$ является критическим значением для $n=5$, при $p<0,062$ (5% уровень значимости). Различие достоверно, находясь на грани достоверности.	$T=119$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T , $p=0,052$. Различие достоверно, находясь на грани достоверности.

Таблица 5. Результаты генотипирования Hp из гастробиоптатов у больных ЯБ; сравнение результатов I исследования (первая ЭГДС, проведённая до антихеликобактерной терапии) и III исследования (третья ЭГДС, проведённая через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии)

Table 5. Results of Hp genotyping from gastro-biopsy specimens in patients with ulcer; comparison of the results of study I (the first EGDS, conducted before anti-Hp therapy) and study III (the third EGDS, conducted 1.5–2 months after anti-Hp therapy)

№	Результаты без учёта данных VNTR типирования (исчезновение Hp, повторное обнаружение Hp)	Результаты с учётом данных VNTR типирования (исчезновение Hp, сохранение штамма Hp, смена штамма Hp)	Типирование по <i>saA</i> гену	
			I	II
1	Повторное обнаружение Hp	Смена штамма Hp	+++	0
2	Повторное обнаружение Hp	Смена штамма Hp	+++	+++
3	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+
4	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	+++	–
5	Повторное обнаружение Hp	Сохранение штамма Hp	+++	+
6	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	+++	–
7	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	+++	–
8	Повторное обнаружение Hp	Смена штамма Hp	+	0
9	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	+++	–
10	Повторное обнаружение Hp	Смена штамма Hp	+++	0
11	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	0	–
12	Эрадикация Hp	Эрадикация Hp	0	–

штамма Hp» с вирулентного на невирулентный (единичный случай, пациент №10).

На последнем этапе исследования была поставлена задача отследить, какие штаммы Hp обнаруживаются у наших бывших пациентов (больных ЯБ), получавших антихеликобактерную терапию 1,5–2 мес. назад. Напомним, что эти пациенты обследовались на данном этапе амбулаторно, находясь в состоянии ремиссии (а не при повторном поступлении в стационар с рецидивом ЯБ); результаты, полученные в данном исследовании (III исследование), сравнивались с исходным исследованием (I исследование).

Сразу следует внести ясность, что результаты, приведённые в табл. 5 (сравнение первоначальной колонизации желудков у больных ЯБ с колонизацией через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии), не учитывают результатов, приведённых в табл. 3 (сравнение первоначальной колонизации желудков у больных ЯБ с колонизацией сразу после проведения антихеликобактерной терапии); это как бы два независимых исследования, что позволяет сопоставлять раннюю и позднюю эффективность антибактериальной терапии. Начать уместно с сопоставления эрадикаций; обращает внимание тот факт, что в табл. 5 (III исследование) увеличилось число эрадикаций по сравнению с табл. 3 (II исследование): 6 из 12 против 4 из 12. Однако это не значит, что к предыдущим четырём эрадикациям добавились две новые. Так эрадикация оказалась стойкой только в одном случае, у пациента №11. Тогда как, например, у пациентов №1 и №2 (у обоих исходно были вирулентные штаммы Hp) сразу после антихеликобактерной терапии Hp не обнаруживался (II исследование), теперь же у них выявились новые штаммы Hp (в одном случае, вирулентный, в другом случае, невирулентный). Появившиеся пять новых эрадикаций (пациенты

№№ 4, 6, 7, 9, 12) возникли у пациентов, которые во II исследовании демонстрировали «сохранение штамма Hp»; за 1,5–2 мес. они не получали никакой антибактериальной терапии, и следовательно, достигнутый результат (эрадикация) надо рассматривать как некий поздний эффект антихеликобактерной терапии.

Нельзя не отметить воздействия вышеуказанного позднего эффекта антихеликобактерной терапии на вирулентность штаммов Hp, однако число вирулентных штаммов в III исследовании снизилось, в основном, за счёт эрадикации; из тех штаммов, что остались (всего таких 6 из 12), в 4 случаях штамм сменился, а в 2 сохранился; из 4 сменившихся штаммов — у трёх *saA* ген исчез, а у одного штамма — продолжал регистрироваться. Сравнивая с табл. 3 (II исследование), из тех штаммов, что тогда сменились (их всего 2 — пациенты №4 и №10), у одного снова обнаруживался *saA* ген, а у другого — не обнаруживался.

Статистическая обработка данных из табл. 5 (т. е. данных, полученных в III исследовании, которые сравнивались с данными по первоначальной колонизацией желудков у больных ЯБ), приведена в табл. 6.

Если результаты представлять только через две характеристики («эрадикация» и «повторное обнаружение Hp»), то, пользуясь критерием Уилкоксона, различия находятся на грани 1% уровня значимости, т. е. 5% уровень значимости достигнут безусловно; пользуясь статистикой погруппового сравнения (критерий Манна–Уитни) различия также безусловно достоверны ($p=0,008$). Если результаты представлять через три характеристики («эрадикация», «сохранение штамма Hp» и «смена штамма Hp»), то мы получаем достоверное различие даже с 1% уровнем значимости при использовании статистики Уилкоксона; статистика Манна–Уитни даёт высокодостоверные различия ($p<0,001$).

Таблица 6. Различия по результатам антихеликобактерной терапии, полученные сразу после проведения антихеликобактерной терапии у больных ЯБ

Table 6. Differences in the results of anti-Hp therapy, obtained 1.5–2 months after anti-Helicobacter pylori therapy in patients with ulcer

№	Критерий Уилкоксона, W	Критерий Манна–Уитни, T
1)	$W=21, n=6$ (число удалённых пар значений 6, осталось 6); $W_{21} = W_{\text{крит.}21}$, где $W_{\text{крит.}21}$ является критическим значением для $n=6$, при $p<0,032$ (1% уровень значимости). Различие достоверно для 5% уровня значимости, находясь на грани достоверности 1% уровня значимости.	$T=114$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости $T, p<0,008$. Различие достоверно.
2)	$W=55, n=10$ (число удалённых пар значений 2, осталось 10); $W_{50} = W_{\text{крит.}45}$, где $W_{\text{крит.}45}$ является критическим значением для $n=10$, при $p<0,020$ (1% уровень значимости). Различие достоверно для 1% уровня значимости (и тем более, для 5% уровня значимости).	$T=90$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости $T, p<0,001$. Различие достоверно.
3)	$W=45, n=9$ (число удалённых пар значений 3, осталось 9); $W_{45} = W_{\text{крит.}39}$, где $W_{\text{крит.}39}$ является критическим значением для $n=9$, при $p<0,020$ (1% уровень значимости). Различие достоверно для 1% уровня значимости (и тем более, для 5% уровня значимости).	$T=90$ Численность обеих групп = 12. Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости $T, p<0,001$. Различие достоверно.

И наконец, что касается различий по вирулентности: здесь также имеются различия с 1% уровнем значимости (по Уилкоксону) и высокодостоверные различия по Манну–Уитни ($p<0,001$). Интересным является тот факт, что заселённость желудков вирулентными штаммами в группе больных ЯБ снизилась через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии как за счёт эрадикации (эрадицированы 4 вирулентных штамма и 2 невирулентных штамма), так и за счёт «смены штамма Нр», когда исходно был вирулентный штамм, но через 1,5–2 мес. Нр повторно обнаруживается, только это уже невирулентный штамм (произошло в 3 случаях из 12).

Мы подошли к тому, чтобы сопоставить результаты, полученные в основной группе (больные ЯБ), с результатами, полученными в контрольной группе (больные ХГ). Сначала возьмём результаты, полученные у больных ЯБ сразу после антихеликобактерной терапии (см. табл. 4), и сопоставим их с результатами, полученными у больных ХГ, т. е. у больных, желудок которых был колонизирован хеликобактером, но которые находились без лечения, кроме симптоматического, в течение 1,5–2 мес. (см. табл. 2). Если оценивать результаты с точки зрения «эрадикации Нр» («исчезновения Нр» у больных ХГ) и «повторного обнаружения Нр», то в обеих таблицах наблюдаются либо недостоверные различия, либо различия на грани достоверности как по Уилкоксону, так и по Манну–Уитни. Аналогичная ситуация наблюдается и при оценке вирулентности штаммов: в обеих таблицах различия либо недостоверны, либо находятся на грани достоверности. И только во второй строке обеих таблиц, где приведены сравнения с использованием трёх параметров, — «эрадикация Нр» («исчезновение Нр» у больных ХГ), «сохранение штамма Нр», «смена

штамма Нр», — мы видим достоверные различия, что, впрочем, также указывает на схожесть таблиц по структуре полученных результатов. Можно сделать вывод, что изменения в колонизации желудков, наблюдаемые сразу после антихеликобактерной терапии, мало чем отличаются от тех изменений, что происходят с колонизацией желудка за 1,5–2 мес. без лечения. В обоих случаях, эти изменения минимальны; но если и выявляются достоверные изменения, то лишь после того, как мы вводим понятие «смены штамма Нр», т. е. когда начинаем анализировать повторное обнаружение хеликобактера.

Теперь обратимся к результатам, полученным у больных ЯБ через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии (табл. 6), и сопоставим их с результатами, полученными у больных ХГ, которые находились без лечения, кроме симптоматического, в течение 1,5–2 мес. (табл. 2). Сразу бросается в глаза контраст: у больных ЯБ через 1,5–2 мес. по всем трём строкам табл. 6 имеются достоверные различия, а у больных ХГ через 1,5–2 мес., как уже отмечалось, достоверность различий появляется только при введении оценки посредством трёх параметров (добавление «смены штамма») во второй строке табл. 2.

Вполне очевидный вывод из двух приведённых сопоставлений такой: оценивать результаты антихеликобактерной терапии следует не в ближайшие сроки после терапии (в этот период они близки к таковым, будто этих больных ЯБ вообще не лечили), а в весьма отдалённые сроки после антихеликобактерной терапии (1,5–2 мес.). Данный вывод только подтверждает рекомендации Маастрихтских соглашений об аналогичном подходе для оценки результатов, однако Маастрихтские соглашения нацелены исключительно на эрадикацию как исход антихеликобактерной те-

рапии; мы же видим, что положительная динамика в бактериологической картине идёт и по линии снижения вирулентности штаммов *Hp*. Так, сразу после антихеликобактерной терапии, набор вирулентных штаммов *Hp* у больных ЯБ не сильно отличался (различия на грани достоверности) с тем набором вирулентных штаммов *Hp*, который был в группе больных ЯБ при поступлении в стационар (табл. 4); зато через 1,5–2 мес. различия по вирулентности становились высокодостоверными (табл. 6). Но за счёт чего происходит такое значительное уменьшение вирулентных штаммов? Конечно, в первую очередь, за счёт эрадикации (у 6 пациентов из 12 в III исследовании, тогда как во II исследовании — у 4 из 12); но велика также доля смены штамма *Hp* — с вирулентного на невирулентный. У тех пациентов, где эрадикация не была достигнута (6 из 12), смена штамма произошла у 4 из 6 (т. е. у 2 больных штамм сохранился); из 4 штаммов, которые сменились, лишь в одном случае был снова выявлен вирулентный штамм (пациент № 2 табл. 5), а в 3 случаях штаммы сменились на не вирулентные (пациенты №№ 1, 8, 10 табл. 5). Обратим внимание, что этот процесс смены штаммов стал наблюдаться ещё во II исследовании (оценка сразу после антихеликобактерной терапии); тогда штаммы сменились лишь у двух больных ЯБ: в одном случае — на вирулентный (пациент № 4 табл. 3), а в другом случае — на невирулентный (пациент № 10 табл. 3). Таким образом, мы видим, что в отдалённые сроки после антихеликобактерной терапии нарастает как количество эрадикаций, так и количество смен штаммов с вирулентного на невирулентный. Этот вывод можно рассматривать как более широкий взгляд на структуру отдалённых результатов антихеликобактерной терапии, который не входит в противоречие с Маастрихтскими рекомендациями о поздних сроках контроля за антихеликобактерной терапией, а дополняет их, демонстрируя, что положительная динамика бактериологической картины (на поздних сроках наблюдения) может оцениваться и по изменению штаммового состава неэрадицированных *Hp*.

Многочисленные исследования, ориентированные на поздние сроки контроля антихеликобактерной терапии, приводят свои данные о допустимом сокращении этих сроков или, наоборот, об удлинении их; однако все они имеют один критерий эффективности — эрадикацию. Доказываются стандартные, по Маастрихт 5, жёсткие требования, при которых для контроля эрадикации требуется как минимум 28 дней [5], приводятся данные об эрадикации *Hp* именно через 4 недели после антихеликобактерной терапии у больных ХГ и хроническим гастродуоденитом (в 85% случаев), у больных язвенной болезнью двенадцати-

перстой кишки (в 89% случаев) и у больных язвенной болезнью желудка (в 82% случаев) [6]. Встречаются и работы по динамическому наблюдению за больными через 2, 4, 8 нед. и 6 мес. после антихеликобактерной терапии, так, например, через 4–8 нед. эрадикация отмечалась у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в 96,3% случаев [7]; есть работы, в которых отсчёт ведётся от начала антихеликобактерной терапии, так есть данные, что спустя 2 нед. после начала антихеликобактерной терапии *Hp* не был обнаружен в 62% случаев, но к 30-у дню отсутствовал только у 39% больных, а через 6 мес. не определялся у 89% пациентов [8].

Вопрос о том, является ли эрадикация *Hp* безусловным критерием успешной антихеликобактерной терапии при лечении сложных в патогенетическом отношении заболеваний типа ЯБ или ХГ остаётся открытым. Мы даже не будем приводить ссылочные данные к информации, которой пестрит интернет, о 60–90% обнаружения *Hp* у здоровых лиц, о положительном влиянии присутствия *Hp* в организме на аллергические и аутоиммунные заболевания и т. д. В представленной работе мы попытались показать, что используя методику фиксации штаммов *Hp* (VNTR-типирование), выявляется более динамичный процесс, характеризующий колонизацию желудка хеликобактером после проведения антихеликобактерной терапии, успешной в клиническом плане. Кроме того, отслеживая штаммы *Hp* на достаточно длительном промежутке времени, обнаруживалась динамика заселения желудка хеликобактером и без проведения этиотропного лечения микроорганизма (у больных ХГ). В обоих случаях наблюдались и сохранения штаммов, и смены штаммов, и исчезновение *Hp*. Действительно, курс антибактериальной терапии менял отдалённую картину колонизации (по сравнению с не принимавшими антибиотики больными ХГ): нарастало число эрадикаций (при том что были самопроизвольные исчезновения *Hp* и у больных ХГ), резко уменьшалось число вирулентных штаммов у больных ЯБ, особенно на поздних сроках наблюдения, но надо принимать во внимание, что, например, исходно у некоторых больных ЯБ штамм *Hp* не содержал *saA* ген, а у больных ХГ, наоборот, исходно нередко были *saA*-содержащие штаммы. Напрашивается вывод о том, что есть смысл говорить о колонизационной резистентности к хеликобактеру, которая может исчезать под влиянием ряда факторов, приводящих к агрессивной колонизации слизистой оболочки желудка. Примером потери колонизационной резистентности может служить развитие псевдомембранозного колита при нарушении клостридиального комменсализма, а существование и изучение кишечного микробиота

уже имеет немалую историю [9]. В практическом плане проведённое нами исследование представляет аргументы в пользу проведения антихеликобактерной терапии как метода прервать процесс агрессивной колонизации желудка хеликобактером, когда макроорганизм потерял колонизационную резистентность к Нр; восстановление же колонизационной резистентности, по всей видимости, может происходить очень быстро (например, сразу же после курса антибиотикотерапии) и выражаться в разных формах — от заселения желудка новым штаммом Нр (вклю-

чая вирулентные штаммы) до сохранения штамма Нр (включая вирулентные) и исчезновения (эрадикации). Настоящее исследование вновь дало повод сомневаться в правоте бытующего мнения, что антихеликобактерная терапия оказалась неуспешной, если достигнутая эрадикация (II исследование, т. е. сразу после антихеликобактерной терапии) сменялась заселением желудка новыми штаммами, включая вирулентные (III исследование, т. е. через 1,5–2 мес. после антихеликобактерной терапии), при том, что пациенты находились в ремиссии по ЯБ.

Литература/References

1. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report Gut. 2017; 66: 6–30.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 55–77. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii 2018; 28 (1). 55–77. (in Russian)]
3. Sorokin V.M., Pisanov R.V., Vodop'janov A.S., Golubkina E.V. New tool for phylogenetic analysis of *Helicobacter pylori*. World Journal of Advanced Research and Reviews. 2020; 6 (2): 60–67. doi: 10.30574/wjarr.2020.6.2.0128.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. «Практика», М.: 1999; 459. [Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. «Praktika», Moscow: 1999; 459. (in Russian)]
5. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. Gastroenterology Research and Practice. 2012; 723183 Published online 2012 Jul 5 doi: 10.1155/2012/723183.
6. Старостин, Б.Д., Старостина Г.А. Гибридная антихеликобактерная терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, ко-

- лопроктологии (Приложение № 46). Материалы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015; XXV (5): 31. [Starostin B.D., Starostina G.A. Gibridnaya antikhelikobakternaya terapiya. Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii (Prilozhenie № 46) Materialy 21 Rossiiskoi Gastroenterologicheskoi Nedeli 2015; XXV (5): 31. (in Russian)]
7. Хамрабаева Ф.И. К вопросу оптимизации эрадикационной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. (Приложение № 44). Материалы Юбилейной 20 Российской гастроэнтерологической недели. 2014; XXIV (5): 30. [Khamrabaeva F.I. K voprosu optimizatsii eradikatsionnoi terapii pri yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii (Prilozhenie № 44). Materialy Yubileinoi 20 Rossiiskoi gastroenterologicheskoi nedeli 2014; XXIV (5): 30. (in Russian)]
8. Белова О.Л., Белова И.М. Эффективность противоязвенной и эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Приложение № 46). Материалы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015; XXV (5): 17. [Belova O.L., Belova I.M. Effektivnost' protivoyazvennoi i eradikatsionnoi terapii yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii (Prilozhenie № 46). Materialy 21 Rossiiskoi gastroenterologicheskoi nedeli 2015; XXV (5): 17. (in Russian)]
9. Ivanov I.I., Honda K. Intestinal Commensal Microbes as Immune Modulators. Cell Host & Microbe. 2012; 12: 496–508.

Информация об авторах

Голубкина Елена Вадимовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-9203-5857. eLIBRARY SPIN-код: 1410-3092

Сорокин Владимир Михайлович — к. б. н., старший научный сотрудник, лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1835-1496. Scopus: 7201463407

Левитан Болеслав Наумович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-6725-8290. Scopus ID: 7003706105

Умерова Аделя Равильевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3129-2443

Камнева Наталия Вячеславовна — д. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4453-8614

About the authors

Elena V. Golubkina — Ph.D. in medicine, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID 0000-0001-9203-5857. eLIBRARY SPIN: 1410-3092

Vladimir M. Sorokin — Ph.D. in biology, Senior Researcher, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1835-1496. Scopus: 7201463407

Boleslav N. Levitan — D.Sc. in medicine, Professor, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID 0000-0001-6725-8290. Scopus ID: 7003706105

Adelya R. Umerova — D.Sc. in medicine, Associate Professor, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-3129-2443

Natalia V. Kamneva — D.Sc. in medicine, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0003-4453-8614

Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике

*М. В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2}, **Б. А. РОДИОНОВ**^{3,4}, М. А. ЛЫСЕНКО^{3,4}, С. В. ЯКОВЛЕВ², С. С. АНДРЕЕВ³, Н. Н. ИЛЮХИНА³, А. Б. ПРОКОФЬЕВ^{1,2}

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗ г. Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Study of Cases of Bacteremia With Gram-Negative Pathogens With Multiple and Extreme Antibiotic Resistance in Real Clinical Practice

*MARINA V. ZHURAVLEVA^{1,2}, **BORIS A. RODIONOV**^{3,4}, MARYANA A. LYSENKO^{3,4}, SERGEY V. YAKOVLEV², SERGEY S. ANDREEV³, NADEZHDA N. ILYUKHINA³, ALEKSEY B. PROKOFIEV^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Резюме

Цель исследования — изучение случаев бактериемии, вызванных полирезистентными (MDR) и экстремально-резистентными (XDR) грамотрицательными бактериями, в отделениях многопрофильного стационара. **Материал и методы.** С 2017 г. проводили ретроспективное эпидемиологическое исследование по изучению случаев инфекций с бактериемией, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной или экстремальной устойчивостью к антибиотикам. Идентификацию возбудителей проводили методом MALDI-TOF MS, определение чувствительности к антибактериальным препаратам — автоматической системой Phoenix, детекцию генов бета-лактамаз производилось методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе GeneXpert. **Результаты.** В 2017 г. бактериемия, вызванная MDR и XDR патогенами, выявлена у 42 и 76 пациентов, в 2018 г. — у 57 и 81 пациентов, в 2019 г. — у 65 и 111 пациентов, соответственно. За три года наблюдения наиболее частыми XDR микроорганизмами были в порядке убывания *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. В 2019 г. среди 11 штаммов *K. pneumoniae* карбапенемаза класса D (OXA-48) была обнаружена в 5 случаях (45,5%), 3 штамма продуцировали металло-карбапенемазу NDM, а 3 штамма имели сочетание ферментов NDM и OXA-48. Инфекции, вызванные MDR и XDR патогенами характеризовались высокой летальностью. Так в 2019 г. относительный риск смерти пациентов с инфекцией XDR был в 1,33 раза выше, чем у пациентов из группы MDR (95%ДИ 1,04–1,69, $p < 0,05$). Также увеличивалась длительность госпитализации: в группе XDR до 29,5 дней, MDR — до 16,4 дней, при средней длительности госпитализации в стационаре в 2019 г. 6,0 койко-дней. **Выводы.** *K. pneumoniae* и *A. baumannii* с экстремальной устойчивостью к антибиотикам являются основными возбудителями тяжёлых поздних нозокомиальных инфекций у пациентов с иммуносупрессией. Нозокомиальные инфекции с бактериемией, вызванные грамотрицательными бактериями, с фенотипом XDR и устойчивыми к карбапенемам, характеризуются высокой летальностью (от 72 до 80%), и более чем в 4 раза увеличивают длительность госпитализации пациентов.

Ключевые слова: госпитальные инфекции; множественная резистентность; экстремальная резистентность; параллельный ущерб; антимикробная терапия

Для цитирования: Журавлева М. В., Родионов Б. А., Лысенко М. А., Яковлев С. В., Андреев С. С., Илюхина Н. Н., Прокофьев А. Б. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66: 3–4: 27–34. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-27-34.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции:

E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to:

E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Abstract

Aim: To study cases of bacteremia caused by multidrug-resistant (MDR) and extremely-resistant (XDR) gram-negative bacteria in the departments of a multidisciplinary hospital. **Material and Methods.** Since 2017, a retrospective epidemiological study has been conducted to investigate cases of infections with bacteremia caused using gram-negative bacteria with multiple or extreme antibiotic resistance. The pathogens were identified using the MALDI-TOF MS method, the sensitivity to antibacterial drugs was determined using the automatic Phoenix system, the beta-lactamase genes were detected using real-time PCR on a GeneXpert analyzer. **Results.** In 2017, bacteremia caused by MDR and XDR pathogens was detected in 42 and 76 patients, in 2018 — in 57 and 81 patients, in 2019 — in 65 and 111 patients, respectively. During three years of observation, the most frequent XDR microorganisms were, in descending order, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. In 2019, among 11 *K.pneumoniae* strains, class D carbapenemase (OXA-48) was detected in 5 cases (45.5%), 3 strains produced NDM metallo-carbapenemase, and 3 strains had a combination of NDM and OXA-48 enzymes. Infections caused by MDR and XDR pathogens were characterized by high mortality. Thus, the relative risk of death in patients with XDR infection was 1.33 times higher than in patients from the MDR group (95% CI 1.04-1.69, $P < 0.05$) in 2019. The duration of hospital stay also increased: in the XDR group — up to 29.5 days, in the MDR group — up to 16.4 days, with an average length of hospitalization of 6.0 bed-days in 2019. **Conclusions.** *K.pneumoniae* and *A.baumannii* with extreme antibiotic resistance are the main causative agents of severe late nosocomial infections in immunosuppressed patients. Nosocomial infections with bacteremia caused by gram-negative bacteria with the XDR phenotype and resistant to carbapenems are characterized by a high mortality rate (from 72 to 80%), and increase the duration of hospitalization by more than 4 times.

Keywords: hospital infections; multiple resistance; extreme resistance; parallel damage; antimicrobial therapy

For citation: Zhuravleva M. V., Rodionov B. A., Lysenko M. A., Yakovlev S. V., Andreev S. S., Ilyukhina N. N., Prokofiev A. B. Study of cases of bacteremia with gram-negative pathogens possessing multiple and extreme antibiotic resistance in real clinical practice. *Antibiot i Khimioter.* 2021; 66: 3–4: 27–34. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-27-34.

Введение

В XXI веке человечество столкнулось с глобальной проблемой — появлением и распространением бактерий, устойчивых ко многим группам антимикробных препаратов. Наибольшая распространённость таких патогенов наблюдается в стационарах, особенно в отделениях, где часто и длительно применяются антимикробные препараты (например, отделения реанимации).

При применении антимикробных препаратов широкого спектра действия часто наблюдается такой нежелательный экологический эффект, как колонизация и инфекция бактериями, обладающими множественной (MDR) или экстремальной (XDR) устойчивостью к антибиотикам, который называют концепцией «параллельного ущерба» [1]. В настоящее время данная проблема стоит особенно остро перед мировым медицинским сообществом и обусловлено это, в первую очередь, экономическими и социальными потерями, связанными с инфекциями, вызванными патогенами, устойчивыми к большинству классов противомикробных препаратов. Среди граммотрицательных бактерий — возбудителей госпитальных инфекций, в свете концепции параллельного ущерба, наиболее актуальны, по мнению ВОЗ, устойчивые к карбапенемам штаммы *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., имеющие высочайший приоритет в разработке и внедрении новых эффективных антимикробных препаратов [2].

В рамках исследования МАРАФОН, проходившем в 2013–2014 гг. в стационарах РФ представители семейства *Enterobacteriales* были самой мно-

гочисленной группой возбудителей, и их доля составила 43,1% ($n=1670$) от всех бактериальных возбудителей госпитальных инфекций ($n=3954$). Среди всех изолятов *Enterobacteriales* около половины патогенов относилась к видам *Klebsiella pneumoniae* 48,7% ($n=813$) и *Escherichia coli* 26,2% ($n=438$), при этом штаммы *K.pneumoniae* показали наибольший уровень устойчивости к антибиотикам. Так, устойчивость к цефалоспорином III–IV поколения наблюдалась более чем у 90% штаммов *K.pneumoniae* (фенотип MDR — устойчивость как минимум к трём различным классам антимикробных препаратов [3]), а 12,6% штаммов были устойчивы к имипенему (фенотип XDR — устойчивость практически ко всем классам антибиотиков, с сохранением чувствительности к одной или двум категориям антимикробных препаратов [3]). 14,5% изолятов *K.pneumoniae* продуцировали карбапенемазы, среди которых наиболее часто встречались представители классов D (OXA-48) и B (металло-бета-лактамазы NDM и VIM) [4, 5]. Доля *Paeruginosa* составила 19,6% от всех бактериальных возбудителей. Среди штаммов *Paeruginosa* 83,2% имели фенотип MDR и 51,4% — XDR с сохранением чувствительности, как правило, только к полимиксину, включая 169 из 170 штаммов, продуцировавших металло-бета-лактамазы [6]. *Acinetobacter* spp. был третьим по частоте встречаемости нозокомиальным патогеном в рамках исследования МАРАФОН, его доля составила 14,4%. До 79% штаммов *Acinetobacter* spp. имели устойчивость к карбапенемам, связанную в 63,5% случаев с наличием карбапенемаз класса D (OXA-24/40, OXA-23 и OXA-58) [7].

В другое многоцентровое эпидемиологическое исследование ЭРГИНИ было включено 3809 пациентов, проходящих стационарное лечение. В исследовании был зарегистрирован высокий уровень распространённости госпитальных инфекций в стационарах РФ: 7,61% ($n=290$) пациентов стационара. Наибольшая частота нозокомиальных инфекций регистрировались в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — 26,3%. Наиболее частыми в РФ были госпитальные инфекции респираторного тракта — в 42,4% случаев, а наиболее частыми возбудителями были грамотрицательные бактерии: *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Paeruginosa* — 19,6, 12,2, 10,9 и 7,1%, соответственно. Развитие госпитальной инфекции у госпитализированных пациентов повышало уровень летальности до 16,5% и длительность госпитализации до $24,6 \pm 11,4$ дней по сравнению с 3,0% умерших пациентов с длительностью госпитализации $16,2 \pm 15,3$ дня, не имевшими такого рода осложнений. Среди выявленных возбудителей нозокомиальных инфекций также преобладали полирезистентные штаммы [8].

По данным Российской платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам «AMRmap», в 2017–2019 гг. ведущими госпитальными патогенами в России являлись *K.pneumoniae* — 26,7% ($n=775$ из 2905 проанализированных штаммов), *Paeruginosa* — 18,1% ($n=526$), *E.coli* — 17% ($n=495$), *A.baumannii* — 16,1% ($n=468$). Изоляты *K.pneumoniae* демонстрировали устойчивость к цефалоспорином III и IV поколений в 89,9% случаев, к имипенему — 26,8%. Все госпитальные штаммы *Paeruginosa* были резистентны к цефалоспорином III и IV поколения, к карбапенемам устойчивыми оказались 66,3% штаммов. Из исследованных изолятов *E.coli* 66% были резистентны к цефалоспорином III и IV поколения, к карбапенемам — 2,8%. Госпитальные штаммы *A.baumannii* были устойчивы к карбапенемам в 87,4% случаев [9, 10].

Быстрая динамика роста резистентности, в первую очередь грамотрицательных бактерий, требует поиска и внедрения эффективных мер, направленных на предупреждение распространения и дальнейшей эскалации резистентности среди наиболее актуальных возбудителей госпитальных инфекций. Для реализации поставленных задач в многопрофильном стационаре города Москвы с 2017 г. проводится эпидемиологическое исследование случаев бактериемии грамотрицательными бактериями, имеющими фенотип MDR и XDR.

Цель исследования — изучение случаев бактериемии, вызванных полирезистентными и экстремально-резистентными грамотрицательными бактериями, в отделениях многопрофильного стационара.

Задачи исследования.

1. Определение факторов риска тяжёлых инфекций, обусловленных MDR- и XDR-возбудителями.

2. Внесение изменений в локальный формуляр антимикробных препаратов: управление ограничительными списками антибиотиков с целью ограничения применения антимикробных препаратов, в первую очередь в отделениях с высоким уровнем встречаемости MDR и XDR патогенов, для предотвращения дальнейшей эскалации резистентности.

3. Формирование списка антибиотиков резерва и создание и оптимизация локальных протоколов антимикробной терапии госпитальных инфекций.

Материал и методы

С 2017 г. в многопрофильном стационаре г. Москвы проводится ретроспективное эпидемиологическое исследование по изучению случаев инфекций, сопровождавшихся бактериемией грамотрицательными бактериями с множественной или экстремальной устойчивостью к антибиотикам.

Идентификацию возбудителей проводили методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации — время-пролетной масс-спектрометрии MALDI-TOF MS (Bruker), определение чувствительности к антибактериальным препаратам — автоматической системой Phoenix (BD) в соответствии со стандартом ISO 20776 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [11], детекция генов бета-лактамаз производилось методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе GeneXpert (Cepheid).

Результаты и обсуждение

В 2017 г. среди 42 пациентов с MDR бактериемией 30 имели госпитальную инфекцию, развившуюся в среднем на 17-е сутки госпитализации, 12 — были переведены из других стационаров или имели инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Основными патогенами в группе госпитальных инфекций были *K.pneumoniae* 25 (59,5%), *E.coli* 13 (31%). По локализации основного очага инфекции: дыхательные пути у 11 пациентов (из них 5 случаев ИВЛ-ассоциированной пневмонии (НПивЛ), длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) составила в среднем $21 \pm 3,0$ дня), нейтропеническая лихорадка у 9 пациентов, с длительностью нейтропении менее 500 клеток/мкл в течение $8,7 \pm 3,0$ дней и по 5 случаев абдоминальной инфекции и инфекции мочевых путей. В большинстве случаев госпитальная инфекция развивалась на фоне проводимой антимикробной терапии цефалоспорином III поколения — у 13 пациентов, в среднем на 7,8 день лечения (рис. 1).

В 2017 г. бактериемия XDR грамотрицательными патогенами выявлена у 76 пациентов. Основными возбудителями были: *K.pneumoniae* (65,8%), *A.baumannii* (22,4%), *Paeruginosa* (9,2%). В 16 случаях бактериемия регистрировалась у па-

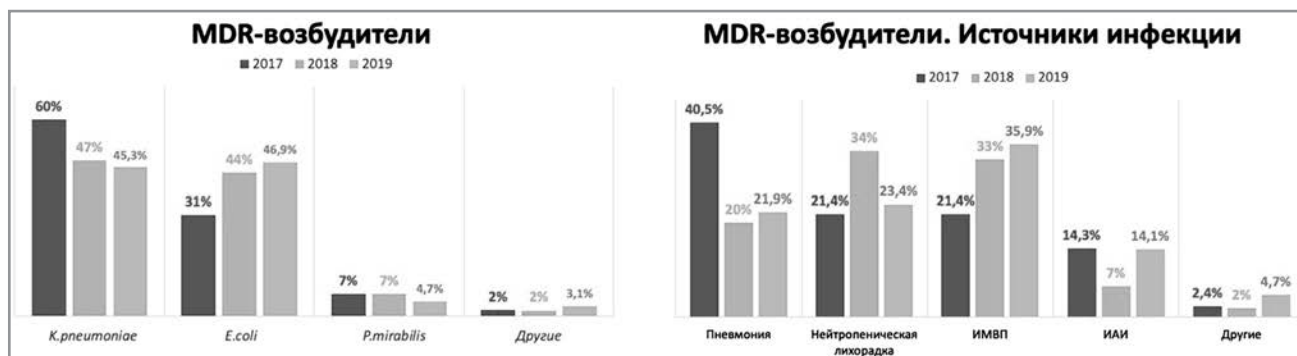


Рис. 1. Гемокультуры грамотрицательных бактерий с множественной устойчивостью к антибиотикам (MDR) — динамика в 2017–2019 гг.

Fig. 1. Blood cultures of gram-negative bacteria with multiple drug resistance (MDR) — the dynamics in 2017–2019.

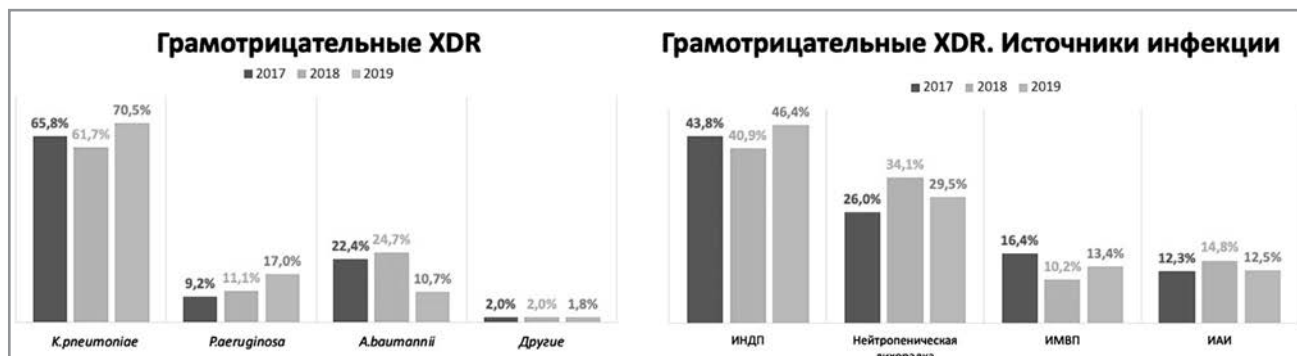


Рис. 2. Гемокультуры грамотрицательных бактерий с экстремальной устойчивостью к антибиотикам (XDR) — динамика в 2017–2019 гг.

Fig. 2. Blood cultures of gram-negative bacteria with extreme antibiotic resistance (XDR) — the dynamics in 2017–2019.

циентов, переведённых из других стационаров, в 60 случаях — у пациентов с госпитальными инфекциями, возникшими в отделениях многопрофильного стационара в среднем на 18-е сутки госпитализации. Основные источники инфекции: в 44,7% случаев (26 пациентов) — инфекции дыхательных путей, НПивл была у 22 пациентов в среднем на 18,0±8,7 сутки проведения ИВЛ; в 28,9% случаев (19 пациентов) — причиной была фебрильная нейтропения (с уровнем нейтрофилов <100кл/мкл), длительностью в среднем 13,0±7,7 дней. Развитие XDR инфекции чаще всего происходило на фоне комбинированной антимикробной терапии карбапенемами и аминогликозидами: у 15 пациентов, получавших такую комбинацию инфекция развивалась в среднем на 5,9 день (рис. 2).

При инфекциях, сопровождавшихся бактериемией, регистрировалась высокая летальность: в группе XDR возбудителей умерло 55 пациентов (72,4%), в группе MDR — 20 пациентов (47,6%). Относительный риск смерти пациентов с инфекцией XDR был в 1,52 раза выше, чем у пациентов из группы MDR (OR 1,52, 95% ДИ 1,08–2,15, $p < 0,05$). Также увеличивалась длительность гос-

питализации: в группе MDR до 21,7±12,8 дней, в группе XDR до 26±13,9 дней.

В 2018 г. бактериемия MDR в многопрофильном стационаре была зафиксирована у 57 пациентов. Основными возбудителями были *K.pneumoniae* (27 изолятов) и *E.coli* (25 изолятов). Наиболее частые источники: инфекции дыхательных путей — у 17 пациентов, из них НПивл — у 5 (средняя длительность ИВЛ была 12 дней), нейтропеническая лихорадка — у 9 пациентов (средняя длительность нейтропении 6 суток); инфекция мочевых путей — у 9 пациентов, абдоминальная инфекция — у 6 пациентов. У 19 пациентов бактериемия развивалась на фоне антимикробной терапии цефалоспорины III поколения и/или фторхинолонами в среднем на 7,8 день лечения (см. рис. 1).

Бактериемия XDR зарегистрирована у 81 пациента. Основными патогенами были *K.pneumoniae* (50 изолятов), *A.baumannii* (20 изолятов), *Paeruginosa* (9 изолятов). В 19 случаях XDR-бактериемия развивалась у пациентов, переведённых из других стационаров, в 62 — у пациентов, получавших лечение в отделениях стационара, в среднем на 17-е сутки госпитализации. Наиболее ча-

стыми инфекциями были инфекции дыхательных путей (у 36 пациентов), из которых НПивл у 23 пациентов при средней длительности ИВЛ 13,0±5,7 сут; у 30 пациентов была нейтропеническая лихорадка (длительность агранулоцитоза в среднем 13 дней), у 13 — абдоминальная инфекция, у 8 — инфекция верхних отделов мочевыводящих путей (см. рис. 2). Развитие инфекции, обусловленной XDR-патогенами, чаще всего происходило на фоне комбинированной антимикробной терапии карбапенемами (27 пациентов) и аминогликозидами (35) в среднем на 7-е сутки терапии.

Среди всех случаев инфекций, сопровождавшихся бактериемией, регистрировалась высокая летальность: в группе XDR в 2018 г. умер 61 пациент из 81 (75,3%), в группе MDR — 14 пациентов из 57 (24,6%). Относительный риск смерти пациентов с инфекцией XDR был в 1,23 раза выше, чем у пациентов из группы MDR (95% ДИ 1,00–1,52, $p < 0,05$). Также увеличивалась длительность госпитализации: в группе XDR до 25,5 дней, MDR до 23,6 дней при средней длительности госпитализации 6,1 койко-дней.

В 2019 г. в многопрофильном стационаре MDR бактериемия развилась у 65 пациентов. Основные возбудители были: *K. pneumoniae* (29 изолятов), *E. coli* (30), *Proteus mirabilis* (3); *Paeruginosa* и *A. baumannii* (по 1 изоляту). Источники инфекций: дыхательные пути — у 15 пациентов, из них НПивл — у 4 (средняя длительность ИВЛ 10,5 дней), нейтропеническая лихорадка — у 15 пациентов при средней длительности агранулоцитоза 5,6 суток, инфекция мочевых путей у 25 (из них пиелонефрит трансплантата у 5 пациентов), абдоминальная инфекция — 8 пациентов и по 1 случаю — инфекция кожи и мягких тканей и инфекционный эндокардит (см. рис. 1). Бактериемия XDR зарегистрирована у 111 пациентов. Основными микроорганизмами были *K. pneumoniae* (79 изолятов), *A. baumannii* (12), *Paeruginosa* (19), *E. coli* (2). Наиболее частыми источниками инфекции были: дыхательные пути (у 50 пациентов), из которых НПивл у 36 при средней длительности ИВЛ 11,0±5,4 сут, нейтропеническая лихорадка (у 30) (при длительности агранулоцитоза в среднем 12,9 дней), абдоминальная инфекция (у 14), инфекция верхних отделов мочевыводящих путей (у 15) (из них пиелонефрит трансплантата у 6 пациентов), инфекция кожи и мягких тканей в 2 случаях (см. рис. 2).

В 2019 г. проведено генетическое исследование ведущих госпитальных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам. Так, среди 11 штаммов *K. pneumoniae* карбапенемаза класса D (-OXA-48) была обнаружена в 5 случаях (45,5%), 3 штамма продуцировали металло-бета-лактамазу NDM, а 3 штамма имели сочетание ферментов NDM и OXA-48. Среди 4 протестированных штаммов *Paeruginosa*

выявлен 1 штамм, продуцировавший металло-бета-лактамазу класса B — NDM.

Среди всех случаев инфекций, сопровождавшихся бактериемией, регистрировали высокую летальность — в группе XDR в 2019 г. умерли 69 пациентов из 111 (62,2%), в группе MDR — 52 пациента из 65 (80%). Относительный риск смерти пациентов с инфекцией XDR был в 1,33 раза выше, чем у пациентов из группы MDR (95% ДИ 1,04–1,69, $p < 0,05$). Также увеличивалась длительность госпитализации: в группе XDR до 29,5 дней, MDR до 16,4 дней при средней длительности госпитализации в 2019 г. 6,0 койко-дней.

Все случаи поздней (пребывание в стационаре более 10 сут) госпитальной инфекции, вызванной MDR и XDR патогенами, приводило к росту летальности и увеличению длительности госпитализации пациентов. Основные факторы риска были связаны с проводимыми инвазивными процедурами, длительностью ИВЛ более 7 сут, сопутствующим агранулоцитозом с уровнем нейтрофилов менее 500 клеток/мкл в течение более 10 сут, предшествующим применением антимикробных препаратов — фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения и карбапенемов — длительностью более 5 суток. Одновременно с микробиологическим мониторингом в многопрофильном стационаре проводится фармакоэкономический анализ расхода лекарственных препаратов, в том числе особое внимание уделяется расходу антибиотиков. В основном патогены с фенотипом MDR и XDR встречались в отделениях гематологии и ОРИТ. Анализ расхода противомикробных препаратов показал, что данные службы лидировали по расходу фторхинолонов, карбапенемов, цефалоспоринов III и IV поколения и аминогликозидов (рис. 3).

На основании результатов исследования выбрана и внедряется стратегия, направленная на сдерживание роста и распространение резистентных патогенов в стационаре [12], основными направлениями которой являются: ограничение применения антимикробных препаратов, в первую очередь цефалоспоринов III и IV поколений и карбапенемов, имеющих высокий потенциал в дальнейшей селекции резистентности; оптимизация формуляра антибиотиков резерва с включением туда противомикробных препаратов, активных в отношении карбапенемазо-продуцирующих грамотрицательных возбудителей с учётом выявленных механизмов резистентности (карбапенемазы класса D и B) — цефтазидима/авибактама, азтреонама [13, 14]; создание и динамическое обновление локальных протоколов эмпирической антимикробной терапии госпитальных инфекций, с учётом выявленных в исследовании факторов риска; внедрение в протоколы карбапенем-сохраняющей технологии — ограничение применения карбапе-

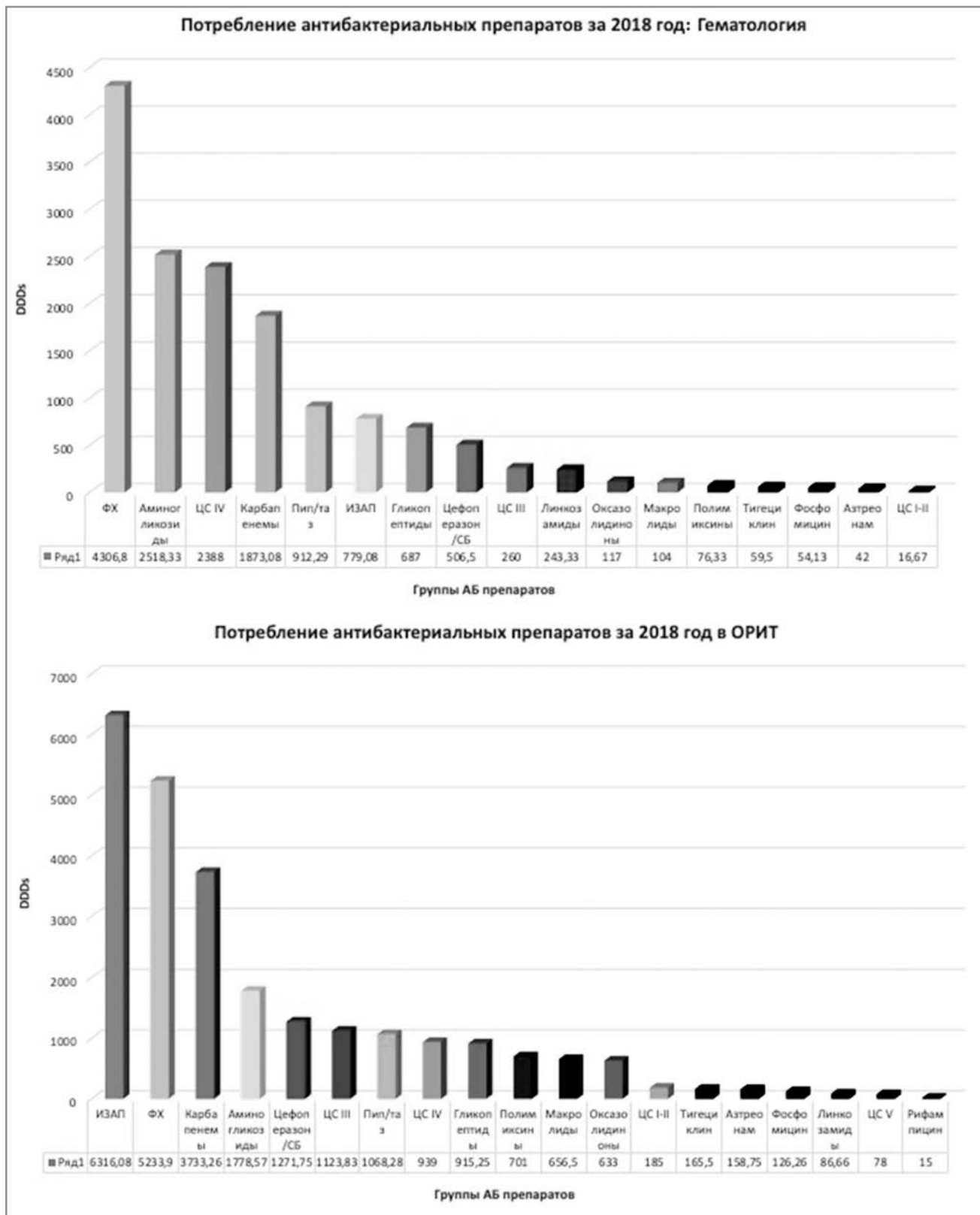


Рис. 3. Расход основных групп антимикробных препаратов в отделениях гематологии и ОРИТ в 2018г.

Примечание. ИЗАП — ингибиторозащищённые аминопенициллины; ФХ — фторхинолоны; ЦС I–II, ЦС III, ЦС IV, ЦС V — цефалоспорины I–II, III, IV, V поколений; ПИП/ТАЗ — пиперациллин/тазобактам.

Fig. 3. Consumption of the main groups of antimicrobial drugs in the departments of hematology and ICU in 2018.

Note. ИЗАП — inhibitor-protected aminopenicillins; ФХ — fluoroquinolones; ЦС I–II, ЦС III, ЦС IV, ЦС V — I–II, III, IV, V generation cephalosporins; ПИП/ТАЗ — piperacillin/tazobactam

немов за счёт препаратов других групп с обязательной оптимизацией их дозирования с учётом особенностей фармакокинетики/фармакодинамики (PK/PD) [15]; образовательные мероприятия для врачей по актуальным проблемам применения антибиотиков; аудит правильности применения антимикробных препаратов в рамках предложенных протоколов лечения. Также важное значение отводится реализации противоэпидемических мероприятий, направленных на ограничение распространения госпитальных инфекций в отделениях многопрофильного стационара: гигиена рук медицинского персонала имеет одно из приоритетных мест.

Выводы

1. *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* с экстремальной устойчивостью к анти-

биотикам являются основными возбудителями тяжёлых поздних госпитальных инфекций у пациентов с иммуносупрессией: (пациенты в критическом состоянии, требующие лечения в ОРИТ и продленной ИВЛ (более 7 сут) и имеющих позднюю НПивл; полихимиотерапия с развитием нейтропенической лихорадки и длительным периодом агранулоцитоза (-более 14 сут);

2. Случаи поздних госпитальных инфекций, сопровождающиеся бактериемией штаммами грамотрицательных бактерий, устойчивыми к карбапенемам, характеризовались высокой летальностью и приводили к увеличению продолжительности госпитализации пациентов;

3. У грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, имелся фенотип XDR — при сохранении чувствительности только к 1–2 антимикробным препаратам, как правило, только к полимиксидам.

Литература/References

1. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010, 12 (4): 284–294. [Kozlov R.S. Seleksiya rezistentnykh mikroorganizmov pri ispol'zovanii antimikrobnnykh preparatov: kontseptsiya «parallelnogo ushcherba». Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2010, 12 (4): 284–294. (in Russian)]
2. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 268–281.
3. Интернет сайт ВОЗ: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [Internet sayt Voz: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>]
4. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (1): 49–56. [Ejdel'shtejn M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Jyu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., i issledovatel'skaya gruppa «MARAFON». Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013–2014. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2017; 19 (1): 49–56. (in Russian)]
5. Шайдуллина Э.Р., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Сухорукова М.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacteriaceae в России: результаты эпидемиологического исследования 2014–2016 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (4): 362–369. [Shajdullina E.R., Ejdel'shtejn M.V., Skleenova E.Jyu., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh karbapenemazoproduciyushchikh shtammov Enterobacteriaceae v Rossii: rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya 2014–2016 gg. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2018; 20 (4): 362–369. (in Russian)]
6. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (1): 37–41. [Ejdel'shtejn M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Jyu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., i issledovatel'skaya gruppa «MARAFON». Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Pseudomonas aeruginosa* v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013–2014. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2017; 19 (1): 37–41. (in Russian)]
7. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (1): 42–48. [Ejdel'shtejn M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Jyu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., i issledovatel'skaya gruppa «MARAFON». Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Acinetobacter* spp. v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013–2014. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2017; 19 (1): 42–48. (in Russian)]
8. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016, 61 (5–6): 32–42. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Elisееva E.V., Kovelenov S.V., i chleny issledovatel'skoj gruppy ERGINI. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsiy v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i Khimioter. 2016, 61 (5–6): 32–42. (in Russian)]
9. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (2): 84–90. [Kuz'menkov A.Jyu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Ejdel'shtejn M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: internet-platforma monitoringa antibiotikorezistentnosti. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2017; 19 (2): 84–90. (in Russian)]
10. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 181–186. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.181-186. [Vinogradova A.G., Kuz'menkov A.Jyu. Prakticheskoe primeneniye AMRmap: elementy podkhoda «ot obshchego k chastnomu» na primere *Klebsiella pneumoniae*. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2019; 21 (2): 181–186. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.181-186. (in Russian)]
11. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к ан-

- тимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни. [GOST R ISO 20776-1-2010 Klinicheskie laboratornye issledovaniya i diagnosticheskie test-sistemy *in vitro*. Issledovanie chuvstvitel'nosti infektsionnykh agentov i otsenka funktsional'nykh kharakteristik izdelij dlya issledovaniya chuvstvitel'nosti k antimikrobnym sredstvam. Chast' 1. Referentnyj metod laboratornogo issledovaniya aktivnosti antimikrobnnykh agentov protiv bystrorastushchikh aerobnykh bakterij, vyzyvajushchikh infektsionnye bolezni. (in Russian)]
12. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, Н.И.Брико, С.В.Сидоренко, Д.Н.Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018; 156. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnnoj Terapii) pri okazanii stacionarnoj meditsinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Yakovleva, N.I.Briko, S.V.Sidorenko, D.N.Protsenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. (in Russian)]
 13. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (1): 24–34. [Kozlov R.S., Stetsjuk O.U., Andreeva I.V. Tseftazidim-avibaktam: novye «pravila igry» protiv polirezistentnykh gramotritsatel'nykh bakterij. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2018; 20 (1): 24–34. (in Russian)]
 14. Magiorakos A.P, Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (3): 268–281.
 15. Bassetti M., Righi E., Vena A., Graziano E., Russo A., Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multi-drug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. Curr Opin Crit Care. 2018; 24 (5): 385–393.

Информация об авторах

Журавлева Марина Владимировна — д. м. н., заместитель директора центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0002-9198-8661

Родионов Борис Александрович — к. м. н., доцент кафедры общей терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России; заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Лысенко Марьяна Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры общей терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России; главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-7606-8608

Андреев Сергей Сергеевич — врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Илюхина Надежда Николаевна — врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Прокофьев Алексей Борисович — д. м. н., директор центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

About the authors

Marina V. Zhuravleva — D. Sc. in medicine, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-9198-8661

Boris A. Rodionov — Ph. D. in medicine, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Maryana A. Lysenko — D. Sc. in medicine, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia.

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-7606-8608

Sergey S. Andreev — Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Nadezhda N. Ilyukhina — Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Aleksey B. Prokofiev — D. Sc. in medicine, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Сравнительная эффективность применения препаратов Риамиловир и Умифеновир в лечении гриппа

*А. Ф. ПОПОВ^{1,2}, Е. В. МАРКЕЛОВА¹, И. А. КОМАРОВА¹, С. Н. БЕНИОВА²

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Владивосток, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», школа Биомедицины, Владивосток, Российская Федерация

Comparative Effectiveness of Riamilovir and Umifenovir for Treating Influenza

*ALEXANDER F. POPOV^{1,2}, ELENA V. MARKELOVA¹,
IRINA A. KOMAROVA¹, SVETLANA N. BENIOVA²

¹ Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Резюме

Настоящее исследование посвящено сравнительной оценке терапевтической эффективности противовирусных препаратов риамиловир и умифеновир в лечении больных с диагнозом «грипп». Целью исследования явилось сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения, а также частоты развития осложнений на фоне применения противовирусных препаратов риамиловир и умифеновир у больных с подтверждённым диагнозом грипп и при применении только симптоматической терапии. Все пациенты находились на стационарном лечении в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток). В исследовании приняли участие 150 пациентов, разделённые на 3 группы (по 50 человек), сопоставимые по полу, возрасту и срокам поступления в стационар. Пациенты первой группы получали препарат риамиловир, второй группы получали умифеновир, пациенты третьей группы получали только симптоматическую терапию. Оценивались: продолжительность клинических проявлений заболевания, гематологические нарушения, а также содержание цитокинов ФНО- α и ИЛ-10 в сыворотке крови. Учитывалась частота развития осложнений в каждой группе. В результате исследования установлено, что включение в терапию гриппа противовирусных препаратов риамиловир и умифеновир обеспечивает снижение количества провоспалительного цитокина ФНО- α через 5 суток лечения, в то время как при симптоматической терапии его уровень в эти сроки статистически значимо превышал референсные значения. Уровень же противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на 5-е сутки лечения в первой группе был ниже в три раза по сравнению с контрольной группой. Таким образом, данные препараты риамиловир и умифеновир эффективно купируют основные симптомы заболевания, снижают частоту развития осложнений, способствуют снижению выраженности воспалительной реакции к 5-м суткам лечения.

Ключевые слова: грипп; лечение; риамиловир; умифеновир; цитокины, ФНО- α ; ИЛ-10

Для цитирования: Попов А. Ф., Маркелова Е. В., Комарова И. А., Бениова С. Н. Сравнительная эффективность применения препаратов Риамиловир и Умифеновир в лечении гриппа. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 35–39. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-35-39.

Abstract

The present study focuses on the comparative assessment of the therapeutic efficacy of the antiviral drugs riamilovir and umifenovir in the treatment of patients diagnosed with influenza. The aim of the study was to compare the clinical efficacy and safety, as well as the incidence of complications, of the use of antiviral drugs riamilovir and umifenovir and the use of only symptomatic therapy in patients with a confirmed diagnosis of influenza. All patients were hospitalized at the Regional Clinical Hospital No. 2 in Vladivostok. The study included 150 patients, who were divided into 3 groups (50 patients in each group), comparable in gender, age, and admission to the hospital. Patients of the first group received riamilovir, the second group received umifenovir, patients of the third group received only symptomatic therapy (control group). The duration of clinical manifestations of the disease, hematological disorders, as well as the content of cytokines TNF- α and IL-10 in blood serum were assessed. The incidence of complications in each group was taken into account. As a result of the study, it was found that the inclusion of the antiviral drugs riamilovir and umifenovir in the therapy of influenza decreases the amount of the pro-inflammatory cytokine TNF- α after 5 days of treatment; and in case of symptomatic therapy its level significantly exceeded the reference values. The level of anti-inflammatory cytokine IL-10 on the 5th day of treatment in the main group was three times

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Остриякова, д. 2, ТГМУ, г. Владивосток, 690002. E-mail: doctor.popov@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 2 Ostryakova st., Pacific State Medical University, Vladivostok, 690002 Russian Federation. E-mail: doctor.popov@mail.ru

lower than in the control group. Thus, riamilovir and umifenovir effectively relieve the main symptoms of the disease, reduce the incidence of complications, and reduce the severity of the inflammatory response by the 5th day of treatment.

Keywords: influenza; treatment; riamilovir; umifenovir; cytokines, TNF- α ; IL-10

For citation: Popov A.F., Markelova E.V., Komarova I.A., Beniova S.N. Comparative effectiveness of riamilovir and umifenovir for treating influenza. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4: 35–39. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-35-39.

Введение

Одними из самых распространённых заболеваний, по данным Всемирной организации здравоохранения, остаются острые инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно вирусной этиологии (далее ОРВИ). Число болеющих ОРВИ достигает 30 млн человек в год. В настоящее время наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы. Ежегодно вирус гриппа мутирует, оставаясь устойчивым ко многим противовирусным препаратам, приводя к тяжёлым осложнениям и летальным исходам. Показано, что при наличии хронических сердечно-сосудистых или лёгочных заболеваний, а также у лиц, страдающих ожирением, беременных женщин и курильщиков табака, риск летального исхода при гриппе повышается в десятки раз [1–3].

Этиотропные противогриппозные препараты являются основой противовирусной химиотерапии. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения России «Грипп у взрослых», в качестве противовирусных препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, выделяют всего четыре препарата: осельтамивир, занамивир, умифеновир и риамиловир [4]. Наше внимание было обращено к двум отечественным этиотропным препаратам широкого спектра действия — умифеновир и риамиловир. Активное вещество препарата риамиловир представляет собой синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием. Основным механизмом действия является ингибирование синтеза вирусной РНК и репликации геномных фрагментов. Риамиловир показал высокую эффективность в лечении различных РНК-вирусных инфекций, таких как грипп [5, 6], острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [7–9], новая коронавирусная инфекция (COVID-19) [10–13]. Настоящее исследование посвящено сравнительной оценке терапевтической эффективности противовирусных препаратов риамиловир и умифеновир в лечении больных с диагнозом «грипп».

Цель исследования — сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения, а также частоты развития осложнений на фоне применения противовирусных

препаратов риамиловир и умифеновир у больных с подтверждённым диагнозом «грипп» и при применении только симптоматической терапии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 150 пациентов с диагнозом «грипп», госпитализированные в инфекционное отделение Краевой клинической больницы № 2 г. Владивостока в период с 1 января по 31 декабря 2019 г. Все пациенты были случайным образом разделены на три группы по 50 человек, сопоставимые по полу, возрасту и срокам поступления в стационар. Первую группу (основная 1) составили пациенты, которые в качестве этиотропного лечения принимали противовирусный препарат риамиловир, по схеме: 250 мг 3 раза в день в течение 5 дней; вторую группу (основная 2) составили пациенты, которые в качестве этиотропного лечения получали противовирусный препарат умифеновир в дозе: 200 мг 4 раза в день в течение 5 дней; третья группа (сравнения) получала только симптоматическую терапию. Кроме того, была выделена группа контроля, которая представлена здоровыми добровольцами (20 человек), сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми группами. Показатели контрольной группы приняты за референсные значения. Возраст пациентов в группах составил от 18 до 65 лет. Ни один из включенных в исследование пациентов, не принимал другие противовирусные лекарственные средства в течение предыдущего месяца до проведения терапии препаратами риамиловир или умифеновир. Индикация РНК вирусов гриппа А (H1N 1) pdm09, А (H3N2) и В осуществлялась в назофарингеальных смывах, отбираемых в первый день госпитализации. Пациентам проводился полный объём стандартных клинических обследований, который включал анализ показателей гемодинамики и соотношение форменных элементов крови в момент поступления и на 5-е сутки госпитализации. На 1-е и 5-е сутки лечения у всех больных определяли содержание цитокинов ФНО- α и ИЛ-10 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА (R&D Diagnostic, США). Также оценивалась продолжительность клинических проявлений, гемодинамические нарушения и соотношение форменных элементов при госпитализации. Учитывалась частота развития осложнений в каждой группе. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Количественные параметры при нормальном распределении данных оценивали, применяя среднее арифметическое и стандартную ошибку средней величины ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий выборок применялся критерий t Стьюдента; уровень достоверности соответствовал $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Течение гриппа характеризовалось типичной клинической картиной: заболевание начиналось остро у 100% пациентов, субфебрильная температура тела выявлялась у 16% пациентов, фебрильная — у 68%, гиперпиретическая — у 16%. Также среди симптомов интоксикации у пациентов при поступлении преобладали жалобы на слабость (100%),

головную боль (34%), миалгию (38%), снижение аппетита (38%), боли в глазных яблоках регистрировали в 40% случаев. С первого–второго дня заболевания появлялись катаральные симптомы в виде насморка (84%), малопродуктивного кашля (70%), першения (48%) и боли в горле (34%). При поступлении картина периферической крови характеризовалась нормоцитозом (66%), реже отмечались лейкопения (18%) и лейкоцитоз (16%). Ускоренное СОЭ зарегистрировано у 50% пациентов. Клинические показатели до начала лечения во всех трёх группах были сопоставимы. Во всех группах преобладали мужчины. В первой группе на долю лиц мужского пола приходилось 66%, во второй группе — 64% и в третьей — 64,6%. Возраст пациентов во всех группах варьировал от 18–65 лет и в среднем составил $30 \pm 3,2$ года. Пациенты поступали на $2 \pm 0,4$ день от момента заболевания. При этиологической расшифровке во всех случаях был выделен грипп H1N1. Все пациенты не были вакцинированы от гриппа.

При поступлении у всех пациентов зарегистрировано повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови по сравнению с референсными значениями ($1,22 \pm 0,50$ пг/мл): в среднем в 15 раз в первой группе — $19,60 \pm 2,90$ пг/мл, $p < 0,05$; в 14 раз во второй группе — $18,00 \pm 3,20$ пг/мл, $p < 0,05$; и в 18 раз в третьей группе — $22,50 \pm 3,40$ пг/мл, $p < 0,05$.

К 5-м суткам терапии у пациентов, получавших риамиловир и умифеновир, уровень ФНО- α снижался до $11,54 \pm 1,43$ пг/мл ($p < 0,05$) в первой группе, и до $10,48 \pm 0,90$ пг/мл во 2-й группе ($p < 0,05$). В группе пациентов, получавших только симптоматическую терапию, уровень ФНО- α в этот же период оставался практически без изменений (рис. 1).

Исследование уровня ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов всех групп при поступлении в стационар показало его умеренное повышение по сравнению с содержанием в сыворотке крови ИЛ-10 у здоровых лиц ($10,80 \pm 0,45$ пг/мл), составил $14,20 \pm 1,93$ пг/мл у пациентов первой группы, $13,80 \pm 1,89$ пг/мл — у второй и $16,50 \pm 1,74$ пг/мл — у пациентов третьей (рис. 2). К 5-м суткам терапии

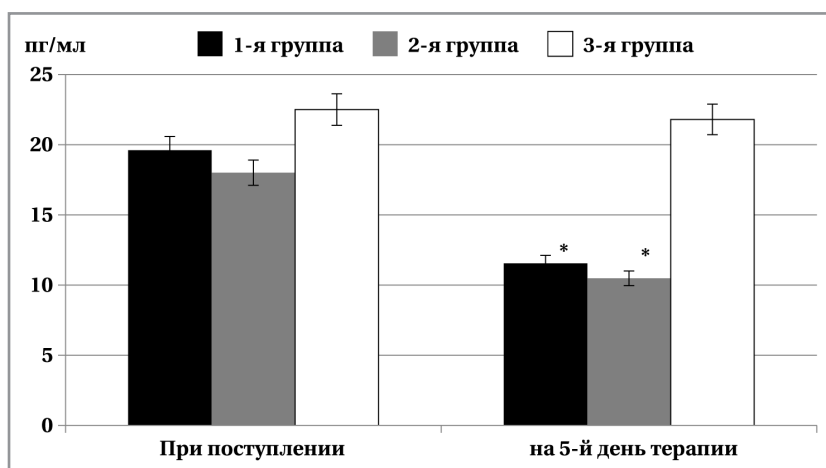


Рис. 1. Динамика уровня ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с гриппом.

Примечание. * — $< 0,05$ в динамике.

Fig. 1. Dynamics of serum TNF- α levels in patients with influenza.

Note. * — < 0.05 in dynamics.

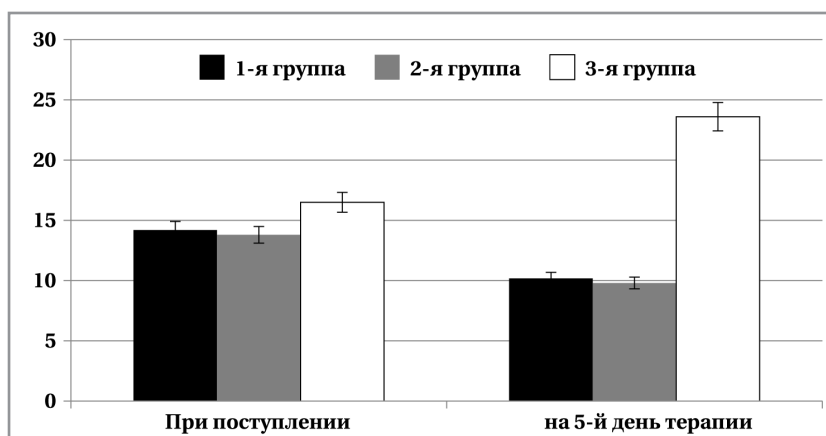


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с гриппом.

Fig. 2. Dynamics of serum IL-10 levels in patients with influenza.

уровень ИЛ-10 снижался в первой группе до $10,18 \pm 0,8$ пг/мл и второй — до $9,80 \pm 0,22$ пг/мл, достигая референсных значений, а в третьей группе повышался до $23,60 \pm 2,06$ пг/мл ($p < 0,05$).

Полученные данные показали, что введение в терапевтическую схему препаратов риамиловир и умифеновир позволяет сократить продолжительность лихорадочного периода до $2,0 \pm 0,1$ дня, в отличие от группы, получавшей только симптоматическую терапию ($3,0 \pm 0,3$ дня). Катаральные явления купировались на $3,0 \pm 0,2$ день у пациентов, принимавших противовирусные препараты и на $4,0 \pm 0,3$ у пациентов группы сравнения. Продолжительность интоксикации составила $4,0 \pm 0,5$ дня в терапевтических группах и $5,2 \pm 0,2$ дня в группе сравнения. В группах пациентов, принимавших в лечении противовирусные препараты, не было

зарегистрировано ни одного осложнения. В группе сравнения у 8% пациентов развились следующие осложнения: пневмония — у 2 (4%), двусторонний гайморит у 1 (2%), острый бронхит — у 1 (2%).

Картина периферической крови на 5-е сутки терапии характеризовалась нормоцитозом (90%) и лейкопенией (10%) в 1-й группе, и нормоцитозом (92%) и лейкопенией (8%) во 2-й группе, в 3-й группе картина осталась практически без изменений.

У всех пациентов, принимавших противовирусную терапию препаратами риамилловир или умифеновир, переносимость оценивалась по следующим критериям: переносимость препарата, его побочное действие в каждом конкретном случае, эффект от лечения. Во всех случаях переносимость была хорошей, побочных явлений не зарегистрировано.

ФНО- α играет ключевую роль в остром воспалении, приводя к разным формам лёгочного повреждения. Исследования действия провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ) на нормальные эпителиальные клетки бронхов человека выявили, что ФНО- α , ИФН- γ и, в меньшей степени, ИЛ-1 β могут вызывать повреждение митохондрий и десмосом, снижать уровень окисления глюкозы, увеличивать содержание внутриклеточного Na⁺/K⁺, аккумуляцию NO, индуцировать некроз и апоптоз эндотелиальных клеток, что может приводить к шеддингу эпителия при повреждении лёгких [14, 15]. Есть исследования, показывающие, что LPS-индуцированный апоптоз макрофагов во многом связан с ИФН- γ , при этом его интенсивность снижается под действием ИЛ-4, ИЛ-10 [16, 17].

ИЛ-10, является фактором межклеточных взаимодействий, способствует эффективной регуляции клеточного гомеостаза посредством активации эффекторных клеточных функций. Основная его функция — это изменение иммунного ответа, является противовоспалительным фактором, ингибирующим избыточный синтез провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления активированными макрофагами и Т-лимфоцитами и одновременно активирующий Т-лимфоциты, которые активно продуцируют противовоспалительный интерлейкин-4 и тем самым усиливают гуморальный ответ организма.

Литература/References

1. Малеев В.В. «Новые» респираторные инфекции. Инфекционные болезни. 2005; 3 (4): 5–7. [Maleev V.V. «Novye» respiratornye infektsii. Infektsionnye Bolezni. 2005; 3 (4): 5–7. (in Russian)]
2. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова И.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. Инфекционные болезни. 2012; 10 (3): 15–23. [Maleev V.V., Sel'kova E.P., Prostyakov I.V., Osipova I.A. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie techeniya grippa i drugikh ORVI v sezone 2010/11 gg.. Infektsionnye Bolezni. 2012; 10 (3): 15–23. (in Russian)]
3. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова. Руководство по вирусологии. М.: МИА; 2013. [Rukovodstvo po virusologii. D.K.L'vov (ed.). Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh. Moscow: MIA; 2013.]
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения России «Грипп у взрослых». [Clinicheskie rekomendacii Ministerstva Zdravooohraneniya «Gripp u vzroslykh»]. [Clinicheskie rekomendacii Ministerstva Zdravooohraneniya «Gripp u vzroslykh»], <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/909>. (in Russian)]

Таким образом, ИЛ-10 защищает организм от избыточного воздействия мощных факторов воспаления, приводящих к повреждению тканей, а также от вероятности возникновения аутоиммунных реакций [18].

В результате исследования было показано, что включение в терапию гриппа противовирусных препаратов риамилловир и/или умифеновир через 5 сут лечения обеспечивает снижение количества провоспалительного цитокина ФНО- α , в то время как при симптоматической терапии его уровень в эти сроки значительно превышает референсные значения. Уровень же противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на 5-е сутки лечения в основной группе, достигал референсных значений, но был ниже по сравнению с группой, получавших только симптоматическую терапию. ИЛ-10, продуцируемый Th2 и Т-регуляторными лимфоцитами, моноцитами или макрофагами, способен ингибировать цитокиновый синтез и экспрессию поверхностных антигенов, регулировать воспаление, уменьшая его [19, 20]. Однако его избыточное увеличение блокирует развитие метаболической программы в макрофагах, индуцированной патогенами, что приводит к нарушению функциональной активности фагоцитов [21].

Проведённое исследование продемонстрировало, что добавление противовирусных препаратов риамилловир или умифеновир к терапии гриппа способствовало снижению выраженности воспалительной реакции к 5-м суткам лечения, чего нельзя сказать в отношении группы пациентов, которые принимали только симптоматическую терапию.

Выводы

1. Оценка клинической эффективности противовирусных препаратов риамилловир и умифеновир показала, что данные препараты имеют высокую эффективность, быстро и эффективно купируют основные симптомы заболевания, имеют высокий профиль безопасности, снижают частоту развития осложнений.

2. Применение противовирусных препаратов риамилловир и умифеновир для терапии гриппа способствует снижению выраженности воспалительной реакции к 5-м суткам лечения.

5. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-25-32. [Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infektsionnye Bolezni*. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-25-32. (in Russian)]
6. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. Журн. инфектологии. 2019; 11 (3): 20–26. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26. [Kasyanenko K.V., Lvov N.I., Maltsev O.V., Zhdanov K.V. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Zhurnal Infekologii*. 2019; 11 (3): 20–26. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26. (in Russian)]
7. Веревицков В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощённой преморбидной патологией. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (7–8): 47–50 [Verevshchikov V.K., Shemyakina E.K., Sabitov A.U., Batskalevich N.A. Modern Etiotropic Therapy of Influenza and ARVI in Adult Patients with Premorbid Pathology. *Antibiotiki i Khimioter*. 2018; 63 (7–8): 47–50 (in Russian)]
8. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. Инфекционные болезни. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17. [Tokin I.I., Zubkova T.G., Drozdova Yu.V., Lioznov D.A. Experience of etiotropic therapy of ARVI with a domestic antiviral drug. *Infektsionnye Bolezni*. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17. (in Russian)]
9. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 160–164. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427. [Lioznov D.A., Tokin I.I., Zubkova T.G., Sorokin P.V. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020; 92 (12): 160–164. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427. (in Russian)]
10. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С. и др. Практический опыт применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (7–8): 27–30. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30. [Sabitov A.U., Belousov V.V., Edin A.S. et al. Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter*. 2020; 65 (7–8): 27–30. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30. (in Russian)]
11. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамилловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (11–12): 16–21. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21. [Kasyanenko K.V., Maltsev O.V., Kozlov K.V. et al. Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Antibiotiki i Khimioter*. 2020; 65 (11–12): 16–21. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21. (in Russian)]
12. Сабитов А. У. Сорокин П. В., Дацутина С. Ю. Эффективность и безопасность применения препарата риамилловир в лечении пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотер. 2021; 66: 1–2: 33–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Yu. The efficacy and safety of Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter*. 2021; 66: 1–2: 33–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37. (in Russian)]
13. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов Л.В. Оценка эффективности риамилловира в комплексной терапии больных COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 3: 290–294. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200719. [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V., Lapikov I.I., Gordienko V.V., Sharabhanov V.V., Sorokin P.V., Zhdanov L.V. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021; 93 (3): 290–294. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200719. (in Russian)]
14. Bacci M., Leme R., Zing N., Murad N., Adami F, Hinnig P, Feder D., Chagas A.C.P., Fonseca F.L.A. IL 6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz J Med Biol Res*. 2015; 48 (5): 427–432. doi: 10.1590/1414-431X20144402.
15. Endeman H., Rijkers G.T., Grutters J.C., Biesma D.H. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011; 37 (6): 1431–1410. doi: 10.1183/09031936.00074410.
16. Suzuki T., Chow C-W, Downey G.P. Role of innate immune cells and their products in lung immunopathology. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008; 40 (6–7): 1348–1361. doi: 10.1016/j.biocel.2008.01.003.
17. Wu E. K., Eliseeva S., Rahimi H., Schwarz E. M., Georas S. N. Restrictive lung disease in TNF-transgenic mice: correlation of pulmonary function testing and micro-CT imaging. *Experimental Lung Research*. 2019; 45: 175–187. doi: 10.1080/01902148.2019.1636899.
18. Шитлов М. В., Иванов В. В. Интерлейкин-10 и острые респираторные вирусные инфекции. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2011; 6 (1): 102–106. [Shipilov M. V., Ivanov V. V. Interleikin-10 i ostrye respiratornyye virusnyye infektsii. *Zdorov'e — Osnova Chelovecheskogo Potentsiala: Problemy i Puti Ikh Resheniya*. 2011; 6 (1): 102–106. (in Russian)]
19. Crisafulli E., Menendez R., Huerta A. et al. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD. *Chest* 2013; 143: 1009–1017. doi: 10.1165/ rcm.2013-0386OC.
20. Virkki R., Juven T., Rikalainen H., Svedström E., Mertsola J., Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002; 57 (5): 438–441. doi: 10.1136/thorax.57.5.438.
21. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018; 512. [Simbirtsev A.S. *Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevanij cheloveka*. Saint Petersburg: : Foliant, 2018; 512. (in Russian)]

Информация об авторах

Попов Александр Федорович — д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России; ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», школа Биомедицины, Владивосток, Российская Федерация

Маркелова Елена Владимировна — д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Владивосток, Российская Федерация

Комарова Ирина Александровна — ассистент, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Владивосток, Российская Федерация

Бениова Светлана Николаевна — д. м. н., профессор, ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», школа Биомедицины, Владивосток, Российская Федерация

About the authors

Alexander F. Popov — D. Sc. in medicine, Professor, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok, Russia

Elena V. Markelova — D.Sc. in medicine, Professor, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Irina A. Komarova — Assistant, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Svetlana N. Beniova — D.Sc. in medicine, Professor, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok, Russia

Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19

*И. С. СИМУТИС¹, Г. А. БОЯРИНОВ¹, М. Ю. ЮРЬЕВ²,
Д. С. ПЕТРОВСКИЙ², А. Л. КОВАЛЕНКО³, С. А. ПАРФЕНОВ⁴

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Российская Федерация

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Possibilities of Hyperinflammation Correction in COVID-19

*IONAS S. SIMUTIS¹, GENNADY A. BOYARINOV¹, MIKHAIL YU. YURIEV²,
DMITRY S. PETROVSKY², ALEKSEY L. KOVALENKO³, SERGEY A. PARFENOV⁴

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia

³ Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

⁴ North-West Institute of Management, branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние меглюмина натрия сукцината на выраженность синдрома системного воспалительного ответа при его применении в комплексной терапии у пациентов с тяжёлой формой COVID-19.

Материал и методы. Проанализированы клинико-лабораторные данные 12 пациентов с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложнённая внебольничной двухсторонней полисегментарной интерстициальной пневмонией». Всем пациентам проводилась интенсивная терапия с ограниченным объёмом водной нагрузки в условиях отделения реанимации в соответствии с рекомендациями МЗ РФ. Семь пациентов (группа наблюдения) получили в составе терапии полиэлектrolитный раствор, содержащий меглюмина натрия сукцинат (Реамберин) в суточной дозе 5 мл/кг в течение всего срока нахождения в ОРИТ (3–10 дней). Группа контроля была сформирована из 5 пациентов, получивших аналогичный объём обычного полиэлектrolитного раствора, не содержащего метаболически активных субстратов. Исследование носило пилотный характер что объясняется малой выборкой пациентов. Измерялись лабораторные показатели артериальной и венозной крови на этапах: 1) при поступлении в ОРИТ; 2) через 2–4 ч после завершения инфузии Реамберина; 3) через 8–12 ч после введения препарата; 4) спустя 24 ч после начала интенсивной терапии. На 28-й день наблюдения оценивали летальность и частоту тромботических осложнений в группах. Наличие эффекта терапевтического вмешательства устанавливали с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA).

Результаты. Отмечено положительное влияние исследуемого препарата на выраженность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на фоне проводимой этиотропной терапии. Критериями эффективности служили коррекция гиперфибриногенемии, нормализация количества тромбоцитов, снижение уровня С-реактивного белка, ферритина, лейкоцитоза. Отмечалось достоверное уменьшение частоты тромбозоэмболических событий в течение 28 сут лечения, а также сокращение сроков нахождения пациентов в ОРИТ.

Заключение. По результатам пилотного исследования можно предположить, что антигипоксический и антирадикальный эффекты препарата способствуют уменьшению лёгочного и системного эндотелиита, характерного для тяжёлых форм заболевания, и как следствие — сдерживают развитие синдрома системного воспалительного ответа. Полученные данные могут служить основанием для дальнейших более углублённых исследований.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа; ССВО; цитокиновый шторм; SARS-CoV-2, COVID-19; меглюмина натрия сукцинат

Для цитирования: Симутис И. С., Бояринов Г. А., Юрьев М. Ю., Петровский Д. С., Коваленко А. Л., Парфенов С. А. Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66: 3–4: 40–48. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-40-48.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of sodium meglumine succinate on the severity of the systemic inflammatory response syndrome when used in complex therapy in patients with severe COVID-19.

Material and Methods. The clinical and laboratory data of 12 patients with the diagnosis «Novel coronavirus infection COVID-19 complicated by community-acquired bilateral polysegmental interstitial pneumonia» were analyzed. All patients underwent intensive therapy with a limited volume of water load in the intensive care unit in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Seven patients (observation group) received a polyelectrolyte solution containing meglumine sodium succinate (Reamberin) as part of the therapy at a daily dose of 5 ml/kg during the entire period of stay in the

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: площадь Минина и Пожарского, д.10/1, ПИМУ, г. Нижний Новгород, Российская Федерация 603005. E-mail: simutis@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 10/1 Minin and Pozharsky square, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603005 Russia. E-mail: simutis@mail.ru

ICU (3–10 days). The control group included 5 patients who received a similar volume of a conventional polyelectrolyte solution containing no metabolically active substrates. The study was pilot in nature due to the small number of patients. The laboratory parameters of arterial and venous blood were measured at the following stages: 1) upon admission to the ICU; 2) 2–4 hours after the completion of Reamberin infusion; 3) 8–12 hours after drug administration; 4) 24 hours after the start of intensive care. Mortality rate and the incidence of thrombotic complications in the groups were assessed on the 28th day of observation. The presence of the therapeutic intervention effect was established using multivariate analysis of variance (MANOVA).

Results. A positive effect of the study drug on the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) against the background of ongoing etiotropic therapy was noted. Efficiency criteria were the correction of hyperfibrinogenemia, normalization of the platelet count, decrease in the level of C-reactive protein, ferritin, and leukocytosis. A significant decrease in the frequency of thromboembolic events was observed within 28 days of treatment, as well as a reduction in the length of time the patients spent in the ICU.

Conclusion. Based on the results of the pilot study, it can be assumed that the antihypoxic and antiradical effects of the drug contribute to the reduction of pulmonary and systemic endotheliitis, which is characteristic of severe forms of the disease and, as a result, inhibits the development of the systemic inflammatory response syndrome. The data obtained can serve as a basis for further in-depth studies.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome; SIRS; cytokine storm; SARS-CoV-2, COVID-19; meglumine sodium succinate

For citation: Simutis I. S., Boyarinov G. A., Yuriev M. Yu., Petrovsky D. S., Kovalenko A. L., Parfenov S. A. Possibilities of hyperinflammation correction in COVID-19. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4: 40–48. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-40-48.

Введение

Во многом сходный у пациентов различных возрастных, гендерных, коморбидных групп, синдром системного воспалительного ответа (ССВО) при тяжёлом течении COVID-19 характеризуется прогрессирующей лимфопенией, гиперфибриногемией, ростом содержания в плазме провоспалительных белков (в том числе IL-6), продуктов дегградации фибрина, нарастающей тромбоцитопенией, разнонаправленными изменениями временных коагуляционных тестов и, ожидаемо, увеличением риска тромботических осложнений [1]. Все больше доказательств того, что полиорганное повреждение, наблюдаемое при COVID-19, является следствием ССВО-индуцированного эндотелиита [2].

Перечень предлагаемых противовоспалительных компонентов терапии ССВО при COVID-19 постоянно пополняется: интерферон лямбда (IFN- λ) [3], глюкокортикоиды [4], иммуноглобулины [5], антагонисты IL-1 и IL-6 [6, 7], блокаторы или антагонисты рецепторов IFN- $\alpha\beta$ [8], хлорохин [9], улинастатин [10], ингибиторы OхPL [11], блокаторы TNF [12], агонисты S1PR1 [13], мезенхимальные стволовые клетки [14], методы экстракорпоральной детоксикации [15, 16]. Применение вышеуказанных средств, в ряде случаев имеющее характер цитостатической терапии, способствует снижению смертности и предлагается в качестве крайней меры [17]. Вместе с тем, полиэтиологичность ССВО при COVID-19, его тесная эндотелий-опосредованная связь с активацией коагуляции, прогрессирующая гипоксия, опосредованная всеми видами гипоксии эндогенная интоксикация определяют снижение эффективности лечебно-профилактических мероприятий, способствуя утяжелению полиорганной недостаточности и увеличению частоты нежелательных исходов. Увеличение дозировки противовоспалительных средств, а

также их комбинация не всегда решают данную проблему, а в ряде случаев, напротив, могут увеличить риски неблагоприятных событий из-за побочных эффектов. Поэтому дальнейший поиск патогенетически обоснованных терапевтических решений для коррекции ССВО у данной категории пациентов остаётся актуальной задачей.

В качестве средства, сочетающего в себе антигипоксический, дезинтоксикационный и органопротективный эффект, привлёк наше внимание раствор меглюмина натрия сукцинат (Реамберин, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург). Ранее была показана эффективность применения данного препарата при терапии ССВО при абдоминальном сепсисе [18], гнойно-септической патологии [19] и гриппе [20].

Цель исследования: оценить влияние меглюмина натрия сукцината на выраженность ССВО у пациентов с тяжёлой формой новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19.

Материал и методы

Проанализированы данные 12 пациентов с диагнозом «НКИ COVID-19 (подтверждено ПЦР), тяжёлая форма U07.1. Осложнение: Двусторонняя полисегментарная пневмония», получавших лечение в ГБУЗ НО «ГКБ № 30» (г. Нижний Новгород) в период с 04.2020 г. по 09.2020 г.

Исследование носило пилотный характер, что было обусловлено одним медицинским центром, периодом наблюдения и критериями отбора для исключения значимых межгрупповых различий. Согласно дизайну исследования, в исследуемую когорту включались пациенты с исходной тяжестью состояния 4–6 баллов по шкале NEWS, не имеющие на момент включения показаний к инвазивной ИВЛ.

В группу исследования были включены 7 пациентов: в комплекс инфузионной терапии с целью коррекции эндотоксикоза был включен Реамберин: 5 мл/кг с соблюдением требований нулевого или отрицательного водного баланса. Препарат вводился в течение 2 ч, под контролем клинических и лабораторных показателей, ежедневно, на протяжении всего периода лечения в ОРИТ. В контрольной группе объём инфузий был аналогичным за счёт полиэлектrolитных растворов, не содержавших метаболически активных субстратов (сукцинат, фумарат, малат). Лечение всех па-

Демографические и клинические данные групп лечения Demographic and Clinical Data of Treatment Groups

Критерий	Контрольная группа, (min; max)	Исследуемая группа, (min; max)	Максимально значимые различия, <i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i>	5	7	
Пол, мужчины	3 (80,1%)	2 (68,8%)	0,75
Возраст, лет	61 [40; 73]	57 [38; 70]	0,89
Исходный NEWS [размах]	5,2 [4; 6]	5,5 [4; 6]	0,88
NYHA, медиана, [размах]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0,89
Нарушения ритма сердца	1 (20,0%)	2 (28,6%)	0,81
Сахарный диабет 2 типа	2 (40,0%)	3 (42,9%)	0,74
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	1 (20,0%)	1 (14,3%)	0,87
Индекс массы тела >30,0	2 (40,0%)	3 (42,9%)	0,74
Объём поражения лёгких по КТ, балл	3 (80%) 4 (20%)	3 (85,7%) 4 (14,3%)	0,81

циентов проводилось в соответствии с актуальными «Временными методическими рекомендациями МЗ РФ» и включало профилактическую антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином (5000 ед. внутривенно 3 раза/сут).

Критерии включения: 1) установленная пневмония COVID-19 с комбинированной верификацией инфекции в соответствии со стандартными подходами; 2) время от момента установки диагноза до включения в исследование не более 24 ч; 3) возраст 18–75 лет; 4) исходная тяжесть состояния по шкале News 4–6 баллов; 5) отсутствие фактов одновременного приёма препаратов антиоксидантного и антигипоксического действия; 6) госпитализация в ОРИТ стационара в течение первых 4 ч после поступления.

Критерии исключения: 1) наличие раннее установленных онкологических заболеваний; 2) ВИЧ-инфекция; 3) беременность; 4) наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Исследуемая и контрольная группы были сравнимы по признакам, указанным в таблице.

Суточный мониторинг проводился в соответствии с требованиями «Гарвардского стандарта». Исследования показателей гемостаза выполнялись на анализаторе коагулометр автоматический АК-37 (Россия), общий и биохимический анализы крови осуществлялись на автоматических анализаторах Mindray BC-5380 и Mindray BC-200 (Китай). В артериальной и венозной крови пациентов, забранной одновременно из локтевой вены и бедренной артерии, измерялись стандартные показатели, в том числе: лейкоциты и их формула, ферритин, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, тромбоциты. Взятие крови производилось в 4 этапа: 1) при поступлении в ОРИТ; 2) через 2–4 ч после первого введения Реамберина; 3) через 8–12 ч после введения препарата; 4) спустя 24 ч после начала интенсивной терапии.

Оценивались скорость коррекции ССВО на фоне проводимой терапии: коррекция гиперфибриногемии, нормализация уровня тромбоцитов, снижение уровня С-реактивного белка, ферритина и лейкоцитов. Первичная конечная точка — количество неблагоприятных тромботических осложнений (инсульт, согласно ACS-NSQIP, артериальный тромбоз, диагностированный в соответствии со стандартными критериями, случаи тромбоэмболии лёгочной артерии, инфаркт миокарда), сроки наблюдения в ОРИТ и 28-дневная летальность. Данные собирали в течение 24 ч от поступления (перевода) в ОРИТ госпиталя в четырех фиксированных точках, определённых в дизайне исследования, и фиксировали 28-дневные исходы в виде летальности и осложнений.

Статистические методы. Статистическая обработка полученных данных выполнена в среде IBM SPSS v 23. Шкала анализируемых данных — абсолютная. Основной вопрос перед анализом: существует ли главный эффект взаимодействия факторов «этап исследования» и «группа». В соответствии с выбранными параметрами обработка проведена при помощи MANOVA в режиме общей линейной модели с повторными измерениями. В качестве многомерного критерия выбран след Пиллаи (*V*) как наиболее мощный. Для уточнения влияния значимых эффектов факторов

и/или ковариаты оценивались результаты ANOVA и анализа трендов. Величина эффекта оценивалась по проценту объяснённой дисперсии (η^2). В соответствии с целью исследования выполнялся поиск различий в динамике показателей между группами, что можно установить при выявлении значимого эффекта взаимодействия факторов «группа» и «этап исследования». Применимость MANOVA проверялась при помощи критерия М-Бокса. ANOVA повторных измерений проведено при необходимости с поправками на отсутствие сферичности (поправки Гринхауза–Гайссера и Хайн–Фельдта по результатам оценки критериев Моучли и Эпсилон). При выявлении значимых эффектов уточнение конкретных межгрупповых или межэтапных различий проведено при помощи парного *t*-критерия Стьюдента (с поправкой на отсутствие равенности дисперсий по критерию Левене) и критерия Шидака, соответственно. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза выбран $p < 0,05$. Значение $0,05 \leq p < 0,1$ свидетельствовало о статистической тенденции.

Результаты и обсуждение

По результатам MANOVA выявлено значительное влияние факторов «группа» и «этап исследования» на дисперсию показателей на высоком уровне статистической значимости ($V=1,941$; $F=2,819$; $p < 0,001$), показатель «эта-квадрат» равен 0,398, что соответствует 64,7% объяснённой дисперсии. Наличие такого результата говорит о статистически значимом вкладе инфузии изучаемого препарата в динамику показателей ССВО и позволяет анализировать результаты более детально.

Начало терапии пациентов с НКИ сопровождалось ростом лейкоцитоза, более выраженном в группе контроля. Отмечен как значимый эффект взаимодействия факторов группировки и динамики ($F=4,146$; $p=0,014$; $\eta^2 \rightarrow 29,3\%$), так и фактора динамики ($F=5,095$; $p < 0,01$; $\eta^2 \rightarrow 33,8\%$) (рис. 1). Отмечено достоверное влияние исследуемого препарата, при этом максимальные межгрупповые различия по уровню лейкоцитоза определялись вскоре после инфузии Реамберина, составив в среднем 28,3%. На фоне начала терапии отмечен прирост лейкоцитоза, но был более отсроченным и составлял в среднем 28,0% по сравнению с исходными показателями, тогда как вышеописанный прирост исходного лейкоцитоза на фоне традиционной терапии (контрольная группа) был более значим и составлял в среднем 39,2% ($I-J=3,767$; $p=0,013$).

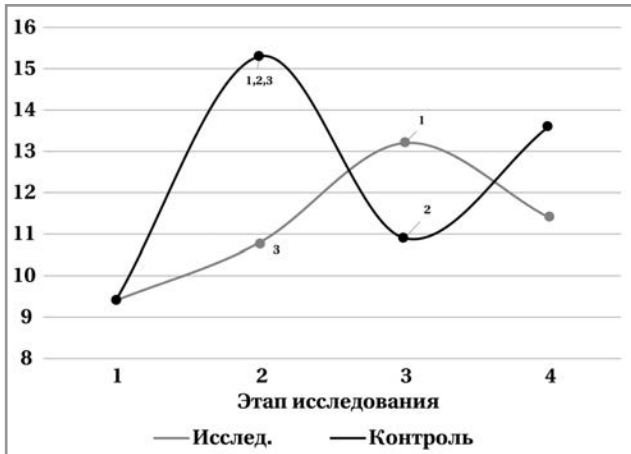


Рис. 1. Лейкоцитоз венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии, $\times 10^9$.

Примечание. Здесь и далее ¹ — достоверное отличие относительно исходных данных ($p < 0,05$); ² — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); ³ — достоверное межгрупповое отличие ($p < 0,05$).

Fig. 1. Leukocytosis of venous blood against the background of various schemes of infusion therapy, $\times 10^9$.

Note. ¹ — significant difference relative to the initial data ($P < 0.05$), ² — significant difference from the previous stage of the study ($P < 0.05$), ³ — significant intergroup difference ($P < 0.05$).

На 4-м этапе исследования (через 24 ч от начала терапии) различия нивелировались, что могло быть как следствием большого разброса значений показателя, так и снижением выраженности антигипоксического эффекта экзогенного сукцината. Таким образом, инфузия Реамберина может способствовать сглаживанию инициального лейкоцитоза в ответ на начало комплексной противовирусной терапии.

В ходе сравнительного изучения динамики лейкоформулы было установлено, что применение меглюмина натрия сукцината оказало наиболее значимый эффект на содержание нейтрофилов ($F=5,884$; $p=0,036$; $\eta^2 \rightarrow 37,0\%$), преимущественно на втором этапе исследования ($t=3,657$; $p < 0,01$). При этом есть тенденция к взаимодействию факторов «группа» и «этап исследования» ($F=2,841$; $p=0,055$; $\eta^2 \rightarrow 22,1\%$), которая выражалась в разнонаправленных изменениях в изучаемых группах на данном этапе. Так, по сравнению с исходными показателями, в исследуемой группе отмечен прирост нейтрофилов в среднем на 5,5%, тогда как в группе стандартной терапии вышеуказанный показатель, напротив, снижался в среднем на 1,6%. Эти различия, по аналогии с динамикой лейкоцитоза, нивелировались перед очередным введением препарата на 4-м этапе исследования.

Обнаружены значимые эффекты как группового фактора ($F=6,379$; $p=0,030$; $\eta^2 \rightarrow 38,9\%$), так и фактора этапа исследования ($F=3,580$; $p=0,046$; $\eta^2 \rightarrow 26,4\%$) в динамике показателей лимфоцитоза



Рис. 2. Динамика лимфоцитов и моноцитов венозной крови (в %) на фоне различных схем инфузионной терапии.

Fig. 2. Dynamics of lymphocytes and monocytes of venous blood (%) against the background of various schemes of infusion therapy.

(рис. 2). Как видно из графиков, в группах определяется схожая тенденция к уменьшению лимфоцитов к концу первых суток лечения, при этом межгрупповые различия в динамике наиболее выражены через 2–4 ч после инфузии Реамберина ($t=-8,049$; $p < 0,001$) и сохраняются вплоть до 3-го этапа исследований ($t=-3,830$; $p < 0,01$). Таким образом, инфузия Реамберина оказывает влияние на динамику относительного содержания лимфоцитов в группах.

На моноцитоз оказывает значимый эффект взаимодействие факторов этапа исследования, а также инфузии Реамберина ($F=3,310$; $p=0,033$; $\eta^2 \rightarrow 24,9\%$). Группы значимо отличаются на втором ($t=-2,610$; $p=0,026$) и четвертом ($t=2,646$; $p=0,024$) этапах (см. рис. 2). С учётом разнонаправленных тенденций можно предположить, что эффект от применения Реамберина есть, однако он в клиническом плане трудно объясним.

Исследование концентрации маркёров воспаления плазмы крови продемонстрировало сходный с лейкоцитозом, но более стабильный противовоспалительный результат (рис. 3, 4).

Так, концентрация СРБ венозной (V) и артериальной (A) крови изменялась синхронно, при этом межгрупповые различия были значимы и стабильно регистрировались уже со второго этапа наблюдения. На данные показатели влияют по отдельности факторы группировки (СРБ_V: $F=5,752$; $p=0,012$; $\eta^2 \rightarrow 36,5\%$; СРБ_A: $F=8,145$; $p < 0,01$; $\eta^2 \rightarrow 44,9\%$) и динамики (СРБ_V: $F=17,071$; $p < 0,01$; $\eta^2 \rightarrow 63,1\%$; СРБ_A: $F=15,101$; $p < 0,01$; $\eta^2 \rightarrow 60,2\%$). Как следует из рис. 3, при сопоставимых исходных значениях, в группе, где применялся Реамберин, уровень СРБ как в венозной, так и в артериальной крови становится значимо ниже по сравнению контролем во втором (СРБ_V: $t=-6,092$; $p < 0,001$; СРБ_A: $t=-4,431$; $p < 0,001$) и третьем (СРБ_V: $t=-6,503$; $p < 0,001$; СРБ_A: $t=-7,818$; $p < 0,001$) измерениях.

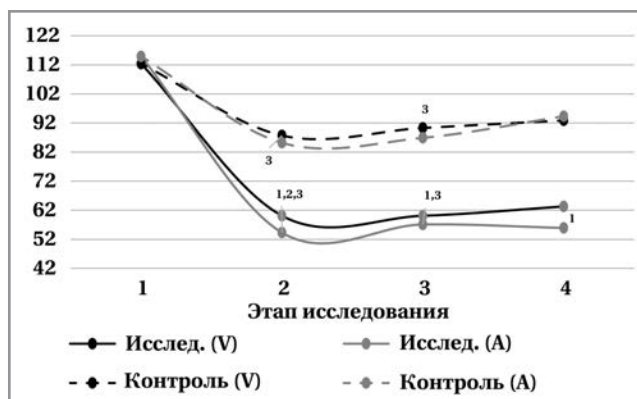


Рис. 3. Динамика СРБ в артериальной (А) и венозной (V) крови на фоне различных схем инфузионной терапии (в мг/л).

Fig. 3. Dynamics of CRP in arterial (A) and venous (V) blood against the background of various regimens of infusion therapy, mg/L.

Снижение в исследуемой группе на втором этапе, по сравнению с первым, значимое (СРБ_V: $I-J=50,2$; $p=0,049$; СРБ_А: $I-J=62,386$; $p=0,012$). Отсутствие эффекта взаимодействия факторов «группа» и «этап исследования» можно объяснить параллельностью линий графиков на этапах 2–4. В связи с этим, а также принимая во внимание отсутствие межгрупповых различий на 4-м этапе эффект от инфузии Реамберина можно расценивать на уровне тенденции.

На содержание ферритина венозной крови оказывает значимый эффект взаимодействие факторов ($F=3,436$; $p=0,029$; $\eta^2 \rightarrow 25,6\%$). При этом значимого влияния факторов «группа» и «этап исследования» по отдельности нет. Возможно, это объясняется значительным ($I-J=-27,214$; $p<0,01$) снижением ферритина венозной крови в исследуемой группе ко второму этапу исследования и появлением межгрупповых различий ($t=-3,288$; $p<0,01$). С учётом разнонаправленных тенденций можно считать, что эффект от применения Реамберина есть, однако в клиническом плане он требует дальнейшей оценки на более поздних этапах лечения. На уровень ферритина артериальной крови оказывают значимый эффект взаимодействие факторов ($F=7,663$; $p<0,001$; $\eta^2 \rightarrow 43,4\%$), фактор «этап» ($F=17,709$; $p<0,001$; $\eta^2 \rightarrow 63,9\%$) и на уровне тенденции — фактор «группа» ($F=4,036$; $p=0,072$; $\eta^2 \rightarrow 28,8\%$). Таким образом, общегрупповая динамика вносит намного больший вклад в дисперсию показателя нежели особенности групп.

Наличие межгрупповых эффектов обусловлено «перекрестом» графиков между первой и второй точками обследований (см. рис. 4), когда при умеренном снижении ферритина в артериальной крови в контрольной группе, в группе применения Реамберина произошло его значительное снижение ($I-J=52,543$; $p<0,01$). При этом

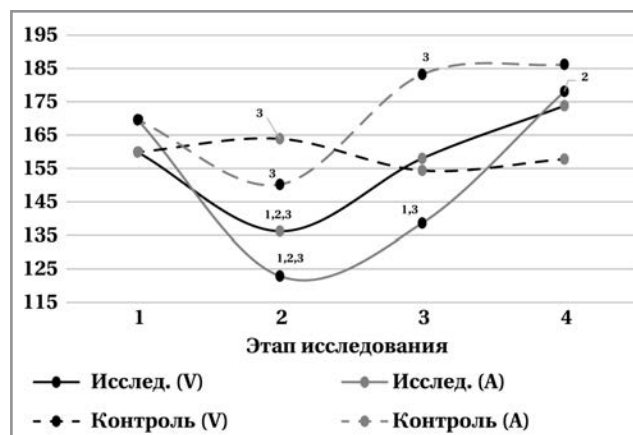


Рис. 4. Динамика ферритина в артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии (в мкг/л).

Fig. 4. Dynamics of ferritin in arterial and venous blood against the background of various schemes of infusion therapy ($\mu\text{g/L}$).

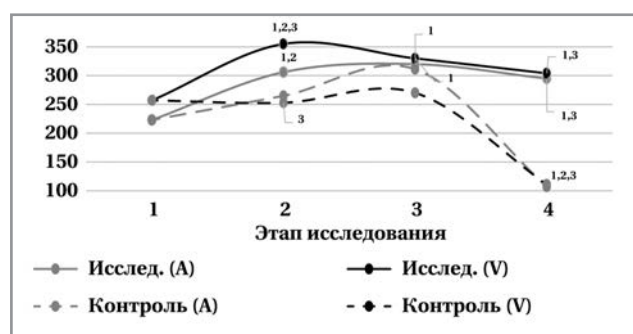


Рис. 5. Число тромбоцитов артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии, ($\times 10^9/\text{л}$).

Fig. 5. The number of platelets in arterial and venous blood against the background of various regimens of infusion therapy, ($\times 10^9/\text{л}$).

дальнейшая динамика в группах мало различается, что во многом повторяет динамику лейкоцитоза, описанную выше, и обуславливает лишь тенденцию влияния исследуемого фактора на суммарную дисперсию показателя на всех этапах исследования. Следует отметить, что, аналогично динамике лейкоцитоза, несмотря на имеющиеся достоверные различия на фоне инфузии меглюмина натрия сукцината, на этапе суточного наблюдения различия между группами нивелируются, что, с одной стороны требует дальнейшего наблюдения, а с другой — повторных регулярных инфузий препарата.

Динамика содержания тромбоцитов в изучаемых группах, также имела повторяемый и выраженный характер (рис. 5). При изучении суммарной динамики уровня тромбоцитов венозной крови выявлен значимый эффект как от факторов «группа» ($F=5,937$; $p=0,035$; $\eta^2=0,373$), «этап ис-

следования» ($F=8,535$; $p<0,001$; $\eta^2=0,460$), так и от сочетанного действия факторов ($F=5,470$; $p<0,01$; $\eta^2=0,312$). При сравнении размера эффектов («группа» объясняет 37,3% дисперсии, «этап исследования» — 46,0%) следует отметить, что групповой фактор оказывает меньшее влияние, чем этап исследования, что говорит о содружественной тенденции в группах, при этом она более выражена в группе терапии Реамберином по сравнению с контролем. Как видно из рис. 5, межгрупповые различия и разница в динамике, скорее всего, обусловлены уменьшением количества тромбоцитов на фоне стандартной терапии и более умеренными изменениями в исследуемой группе. В целом, данное предположение подтверждается значимыми различиями числа тромбоцитов венозной крови на этапе 24 часов исследования ($t=1,685$; ст.св. 10; $p<0,01$) и значимым его сдвигом в контрольной группе через 24 ч от начала лечения по сравнению с предыдущим измерением ($I-J=-158,80$; $p=0,030$).

Содержание тромбоцитов в артериальной крови на фоне проводимой инфузионной терапии характеризуется схожими изменениями: имеет место тенденция к первоначальному приросту их содержания как контрольной, так и в исследуемой группе на фоне начала комплексной терапии вплоть до 12 ч наблюдения. Однако далее появляется выраженное межгрупповое различие со снижением их уровня в группе стандартной терапии как по сравнению с исследуемой группой на 24-часовом этапе наблюдения ($t=5,296$; ст. св. 10; $p<0,001$), так и с исходными показателями ($I-J(4-2)=-158,200$; $p=0,023$; $I-J(4-3)=-204,400$; $p<0,01$).

Статистическая ситуация с содержанием фибриногена в венозной крови аналогична таковой у числа тромбоцитов (рис. 6). Так, имеют место значимые эффекты факторов «группа» ($F=8,230$; $p=0,017$; $\eta^2=0,451$) и «этап исследования» ($F=10,058$; $p<0,001$; $\eta^2=0,501$), а также от их взаимодействия ($F=5,470$; $p<0,01$; $\eta^2=0,354$) со сдвигом эффекта в сторону последнего, что также может свидетельствовать о схожей общей тенденции в группах. Вместе с тем, в группах, при общей тенденции к снижению фибриногена, имеются различия в динамике. Так, в исследуемой группе к третьему этапу исследования наблюдается статистически значимый «провал» показателя по сравнению с исходным уровнем ($I-J=2,029$; $p<0,01$). Похожая, но менее выраженная динамика наблюдается и в контрольной группе: снижение уровня фибриногена на третьем этапе исследования по сравнению со вторым ($I-J=0,580$; $p=0,038$). Межгрупповые различия есть на первом ($t=2,739$; ст.св. 10; $p=0,021$), втором ($t=-2,766$; ст.св. 8,021; $p=0,014$) и третьем ($t=-3,384$; ст.св. 10; $p<0,01$) этапах, на четвертом этапе они нивелируются. Это может сви-



Рис. 6. Концентрация фибриногена в артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии (в г/л).

Fig. 6. Concentration of fibrinogen in arterial and venous blood against the background of various schemes of infusion therapy (g/L).

детельствовать о прогрессе провоспалительных тенденций к исходу первых суток и необходимости продолжения проводимой инфузионной терапии. В артериальной крови, по сравнению с венозной, выявлен значительно больший эффект от сочетанного воздействия факторов «группа» и «этап исследования» ($V=1,327$; $F=3,570$; $p<0,001$): так данные факторы вместе объясняют 44,2% дисперсии показателей артериальной крови. Более выраженная реакция на терапевтическое вмешательство со стороны артериальной крови, на наш взгляд, подтверждает вклад повреждённых лёгких в развитие COVID-ассоциированной коагулопатии.

Использование Реамберины не повысило шансов на благоприятный исход у наблюдаемых пациентов: летальность в исследуемой группе составила 2 пациента (28,6%), в группе контроля — 1 случай (20,0%) при $p=0,84$. Однако применение Реамберины снизило риски развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 сут лечения: эпизодов ишемии миокарда с 0,89 [95% CI 0,19–1,16] — в контрольной до 0,55 [95% CI 0,06–0,81] при $p=0,043$; тромбоэмболии лёгочной артерии с 0,50 [95% CI 0–1,0] — в контрольной до 0,28 [95% CI 0–1,0] при $p=0,041$. Это привело к снижению длительности пребывания пациентов в ОРИТ, составившим по результатам 28 сут лечения в исследуемой группе — $6,1 \pm 1,1$ сут, а в контрольной группе — $8,9 \pm 1,3$ сут, соответственно.

Обобщая полученные результаты, мы можем сказать, что инфузия Реамберины у пациентов с тяжёлыми формами НКИ в первые часы после введения снижает, а в последующем (8–24 ч) сдерживает прогрессирование ССВО. Это проявляется в снижении темпов роста лейкоцитоза, в более быстрой коррекции исходно повышенных уровней СРБ, ферритина и фибриногена и исходно

сниженного уровня тромбоцитов как в артериальной, так и в венозной крови. Вышеуказанные данные согласуются с результатами ранее проведённых исследований [18–19].

Вместе с тем, обращает на себя внимание повторяющийся факт снижения межгрупповых различий на последнем этапе наблюдения (через 24 ч от начала ИТ), предваряющем второе введение препарата. В этой связи в случае дальнейших исследований считаем необходимым расширить период наблюдения для определения минимальной эффективной курсовой дозы препарата.

Роль сукцината при воспалении неоднозначна и требует дальнейшего изучения. Известно, что при воспалении клетки врождённой иммунной системы переходят в очень активное метаболическое состояние, и эндогенный сукцинат, накапливающийся в макрофагах при повышении их метаболической активности, поддерживает в них провоспалительную программу через стабилизацию транскрипционного фактора NIF- α [21]. Однако во внеклеточном пространстве, куда сукцинат поступает из клеток, вероятнее всего, в результате их повреждения или активного выделения, биологическая роль данного метаболита опосредуется через сукцинатные рецепторы (SUCNR1, или GPR91), и сукцинат может оказывать регулирующее действие, которое служит связующим звеном между воспалением и метаболическим стрессом. В экспериментальной работе N. Keiran и соавт. [22] было показано, что нарушение SUCNR1-опосредованной сигнализации в миелидных клетках нарушает индукцию провоспалительной программы в макрофагах, а активация SUCNR1 в макрофагах способствует развитию провоспалительного фенотипа и усиливает синтез этими клетками провоспалительных цитокинов, включая IL-4. Авторы исследования предполагают, что роль внеклеточного сукцината заключается в уравнивании воспалительных сигналов с целью восстановления метаболического гомеостаза. Те же авторы сообщают, что данный SUCNR1-опосредованный механизм регуляции работает одинаково не у всех и может быть нарушен у людей, страдающих ожирением [22].

В качестве ещё одного возможного объяснения результатов, можно предположить, что формирующиеся под влиянием иммунных механизмов (система комплемента) мембранные атакующие комплексы вызывают множествен-

ные повреждения эндотелиальных клеток не только лёгочных сосудов, но микрососудов других органов и тем самым провоцируют системную эндотелиопатию, особенно у пациентов с уже с компрометированным эндотелием. Эндотелиопатия становится причиной воспаления, усиления проницаемости сосудистой стенки, нарушения регуляции микрокровотока и микротромбоза сосудов лёгких и других органов, приводя к полиорганной недостаточности [23]. При этом известно, что митохондрии являются ключевыми органеллами, инициирующими реализацию процесса апоптоза или некроза, а использование сукцинатов в терапии критических состояний (разлитой перитонит, сепсис, инфекционные и вирусные заболевания, черепно-мозговая травма, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др.) способствует выживаемости органелл как в эндотелиоцитах, так в клетках других органов, вследствие восстановления синтеза АТФ и снижения образования активных форм кислорода. Сукцинат свободно проникает через клеточную мембрану, цитоплазму в митохондрии и метаболизируется в цикле Кребса, что позволяет увеличить интенсивность переноса электронов, потенцируя эффективность дыхания и синтез АТФ через комплекс II, минуя митохондриальный комплекс I. Восстановленный энергосинтез даёт возможность скорректировать метаболический дисбаланс митохондрий и поддерживать жизнедеятельность не только эндотелиоцитов и клеток других органов, но и всего организма в целом [24–30].

Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что включение Реамберина в схемы терапии пациентов с COVID-19 способствует снижению рисков развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 сут лечения и как следствие — уменьшению длительности пребывания пациентов в ОРИТ.

Однако пилотный характер исследования не позволяет сделать вывод о влиянии данной схемы терапии на исход заболевания. Нам представляется целесообразным проведение расширенного клинического исследования для более точной оценки эффективности меглюмина натрия сукцината, применяемого в составе комбинированной терапии ССВО при COVID-19.

Литература/References

1. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
2. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England).* 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
3. Blazek K., Eames H.L., Weiss M., Byrne A.J., Perocheau D., Pease J.E., Doyle S., McCann F., Williams R.O., Udalova I.A. IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. *J Exp Med.* 2015; 212 (6): 845–53. doi: 10.1084/jem.20140995.
4. Zhao J.P., Hu Y., Du R.H., Chen Z.S., Jin Y., Zhou M., Zhang J., Qu J.M., Cao B. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-

- nCoV pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43 (3): 183–184. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008.
5. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395 (10223): 507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 6. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A., Cron R.Q., Opal S.M. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. Crit Care Med. 2016; 44 (2): 275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
 7. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. Cytokine Growth Factor Rev. 2020; 53: 13–24. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
 8. Davidson S., Maini M.K., Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. J Interferon Cytokine Res. 2015; 35 (4): 252–264. doi: 10.1089/jir.2014.0227.
 9. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43 (3): 185–188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
 10. Wang H., Liu B., Tang Y., Chang P., Yao L., Huang B., Lodato R.F., Liu Z. Improvement of sepsis prognosis by Ulinastatin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2019; 10: 1370. doi: 10.3389/fphar.2019.01370.
 11. Imai Y., Kubo K., Neely G.G., Yaghubian-Malhami R., Perkmann T., van Loo G., Ermolaeva M., Veldhuizen R., Leung Y.H., Wang H., Liu H., Sun Y., Pasparakis M., Kopf M., Mech C., Bavari S., Peiris J.S., Slutsky A.S., Akira S., Hultqvist M., Holmdahl R., Nicholls J., Jiang C., Binder C.J., Penninger J.M. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. Cell. 2008; 133 (2): 235–249 doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
 12. McDermott J.E., Mitchell H.D., Gralinski L.E., Eisfeld A.J., Josset L., Bankhead A. 3rd, Neumann G., Tilton S.C., Schäfer A., Li C., Fan S., McWeeney S., Baric R.S., Katze M.G., Waters K.M. The effect of inhibition of PP1 and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus. BMC Syst Biol. 2016; 10 (1): 93. doi: 10.1186/s12918-016-0336-6.
 13. Lee J.W., Fang X., Krasnodembskaya A., Howard J.P., Matthay M.A. Concise review: Mesenchymal stem cells for acute lung injury: role of paracrine soluble factors. Stem Cells. 2011; 29 (6): 913–919. doi: 10.1002/stem.643
 14. Uccelli A., de Rosbo N.K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways. Ann N Y Acad Sci. 2015; 1351 (1): 114–126. doi: 10.1111/nyas.12815.
 15. Xu K., Cai H., Shen Y., Ni Q., Chen Y., Hu S., Li J., Wang H., Yu L., Huang H., Qiu Y., Wei G., Fang Q., Zhou J., Sheng J., Liang T., Li L. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020; 21; 49 (1): 147–157. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
 16. Zuccari S., Damiani E., Domizi R., Scorcella C., D'Arezzo M., Carsetti A., Pantanetti S., Vannicola S., Casarotta E., Ranghino A., Donati A., Adrario E. Changes in cytokines, haemodynamics and microcirculation in patients with sepsis/septic shock undergoing continuous renal replacement therapy and blood purification with cytoSorb. Blood Purif. 2020; 49 (1–2): 107–13. doi: 10.1159/000502540.
 17. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020). (in Russian)]
 18. Велюев Н.А., Исмаилов В.Ф. Системная воспалительная реакция и показатели органной дисфункции печени у больных при абдоминальном сепсисе. Клиническая хирургия. 2011; 3: 38–40. [Veliev N.A., Ismailov V.F. Systemic inflammatory response and indicators of liver organ dysfunction in patients with abdominal sepsis Klinicheskaya Khirurgiya. 2011; 3: 38–40. (in Russian)]
 19. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Филиппов С.И., Глуценко А.В. Эффективность инфузионных растворов янтарной кислоты в малообъемной хирургии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (5): 23–26. [Orlov Yu.P., Lukach V.N., Filippov S.I., Glushchenko A.V. The effectiveness of succinic acid infusion solutions in low-volume surgery. Eksperimental' naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2013; 76 (5): 23–26. (in Russian)]
 20. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грппу у детей: клиника, гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (5): 33–36. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-5-33-36. [Mikhajlova E.V., Chudakova T.K. Influenza in children: clinical picture, hematological indicators of intoxication, detoxification therapy Eksperimental' naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2015; 78 (5): 33–36. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-5-33-36. (in Russian)]
 21. Littlewood-Evans A., Sarret S., Apfel V., Loesle P., Dawson J., Zhang J., Muller A., Tigani B., Kneuer R., Patel S., Valeaux S., Gommermann N., Rubic-Schneider T., Junt T., Carballido J.M. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. J Exp Med. 2016; 213 (9): 1655–1662. doi: 10.1084/jem.20160061.
 22. Keiran N., Ceperuelo-Mallafré V., Calvo E., Hernández-Alvarez M.I., Ejarque M., Núñez-Roa C., Horrillo D., Maymó-Masip E., Rodríguez M.M., Fradera R., de la Rosa J.V., Jorba R., Megía A., Zorzano A., Medina-Gómez G., Serena C., Castrillo A., Vendrell J., Fernández-Veledo S. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. Nat Immunol. 2019; 20 (5): 581–592. doi: 10.1038/s41590-019-0372-7.
 23. Военнов О.В., Загреков В.И., Бояринов Г.А., Гераськин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития лёгочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). Медицинский альманах. 2020; 3: 15–26. [Voennov O.V., Zagrekov V.I., Boyarinov G.A., Geras'kin V.A., Boyarinova L.V. Mechanisms of development of lung injury in patients with new coronavirus infection (literature review). Meditsinskij Al'manakh. 2020; 3: 15–26. (in Russian)]
 24. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д., Военнов О.В., Зайцев Р.Р., Матюшкова Е.А. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. Вестник интенсивной терапии. 2014; 6: 43–46. [Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Solov'eva O.D., Voennov O.V., Zajtsev R.R., Matyushkova E.A. Correction of free radical oxidation activity by Mexicor in patients with concomitant traumatic brain injury. Vestnik Intensivnoj Terapii. 2014; 6: 43–46 (in Russian)]
 25. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Зайцев Р.Р., Соловьева О.Д., Яковлева Е.И. Фармакологическая коррекция изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. Медицинский альманах. 2016; 1: 139–144. [Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Zajtsev R.R., Solov'eva O.D., Yakovleva E.I. Pharmacological correction of changes in vascular platelet hemostasis in traumatic brain injury. Meditsinskij Al'manakh. 2016; 1: 139–144. (in Russian)]
 26. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Бoleвич С.Б., Федин А.И., Силина Е.В., Хоконов М.А. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). М.: МИГ «Медицинская книга», 2011. [Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Afanas'ev V.V., Barantsevich E.R., Bolevich S.B., Fedin A.I., Silina E.V., Khokonov M.A. Second chance (modern concepts of energy correction). М.: MIG «Meditsinskaya Kniga», 2011 (in Russian)]
 27. Зайцев Р.Р., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., Никольский В.О., Галкина М.В., Шумилова А.В., Филиппенко Е.С., Бояринов Г.А. Влияние цитопротектора мексикора на патоморфологические изменения в миокарде при экспериментальной черепно-мозговой травме. Современные технологии в медицине. 2016; 4: 271–279. [Zajtsev R.R., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Yakovleva E.I., Nikol'skij V.O., Galkina M.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Boyarinov G.A. Influence of the cytoprotector Mexicor on pathomorphological changes in the myocardium in experimental traumatic brain injury. Sovremennye Tekhnologii v Meditsine. 2016; 4: 271–279 (in Russian)]
 28. Орлов Ю.П. Митохондриальная дисфункция при критических состояниях. Решают ли проблему сукцинаты? С-Пб.: Корона принт, 2019. [Orlov YU.P. Mitochondrial dysfunction in critical conditions. Do succinates solve the problem? Saint Petersburg: Corona print, 2019. (in Russian)]
 29. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Мошнина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. Общая реаниматология. 2016; 12 (5): 42–51. [Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Solov'eva O.D., Zajtsev R.R., Voennov O.V., Moshnina E.V., Shumilova A.V. The role of secondary factors of brain damage in the activation of vascular platelet hemostasis in traumatic brain injury Obshchaya Reanimatologiya. 2016; 12 (5): 42–51. (in Russian)] doi: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51
 30. Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. N Engl J Med. 2011; 364 (7): 656–665. doi: 10.1056/NEJMr0910283.

Информация об авторах

Симутис Ионас Стасио — к. м. н., врач-анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава, Нижний Новгород, Российская Федерация

Бояринов Геннадий Андреевич — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Юрьев Михаил Юрьевич — к. м. н., врач-анестезиолог-реаниматолог, врач ОРИТ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, Российская Федерация

Петровский Дмитрий Семенович — врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий ОРИТ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, Российская Федерация

Коваленко Алексей Леонидович — д. б. н., к. х. н., лауреат Государственной премии в области науки и техники, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3695-2671

Парфенов Сергей Александрович — к. м. н., преподаватель Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, (СИЗУ РАНХиГС), Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-8155-9935

About the authors

Jonas S. Simutis — Ph.D. in medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Gennady A. Boyarinov — D. Sc. in medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Mikhail Y. Yuriev — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Dmitry S. Petrovsky — anesthesiologist-resuscitator, City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aleksey L. Kovalenko — D. Sc. in biology, Ph. D. in chemistry, Laureate of the Russian Federation National Award in Science and Technology, Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3695-2671

Sergey A. Parfenov — Ph.D. in medicine, North-West Institute of Management, branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8155-9935

Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий

*К. А. ЗЫКОВ^{1,2}, Е. А. СИНИЦЫН^{1,2}, А. В. РВАЧЕВА²,
А. О. БОГАТЫРЕВА², А. А. ЗЫКОВА^{2,3}, Т. В. ШАПОВАЛЕНКО³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Клиническая больница №1 МедСи (АО «Группа компаний «МедСи»), Москва, Российская Федерация

Rationale for a New Outpatient Drug Therapy Algorithm in COVID-19 Patients Based on the Principle of «Multi-hit» Approach

*KIRILL A. ZYKOV^{1,2}, EVGENY A. SINITSYN^{1,2}, ANNA V. RVACHEVA²,
ANNA O. BOGATYREVA², ALEXANDRA A. ZYKOVA^{2,3}, TATYANA V. SHAPOVALENKO³

¹ Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ JSC Medsi Group, Moscow, Russia

Резюме

Цель работы — обосновать алгоритм амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. Алгоритм составлен на основе опубликованных результатов клинических исследований и наблюдений, собственного практического опыта применения и ведения более чем 4 тыс. пациентов с диагнозом COVID-19 разной степени тяжести за период пандемии 2020 г. В работе дано обоснование комплексного алгоритма лечения амбулаторных пациентов с COVID-19, включающего в себя этиотропную, патогенетическую и симптоматическую составляющие терапии с различным механизмом воздействия. Описанный подход является 1-й ступенью (амбулаторной) комплексного алгоритма ведения пациентов с COVID-19. Он успешно внедрён в систему оказания медицинской помощи амбулаторным пациентам с новой коронавирусной инфекцией на базе нескольких ведущих медицинских учреждений России. Авторы полагают, что разработанный алгоритм оказания амбулаторной лекарственной терапии COVID-19, основанный на принципе множественных воздействий, может оказаться полезным в условиях реальной клинической практики ведения пациентов с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: алгоритм; COVID-19; амбулаторная терапия

Для цитирования: Зыков К.А., Синицын Е.А., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Зыкова А.А., Шаповаленко Т.В. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 49–61. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-49-61.

Abstract

The aim of the work was to justify the algorithm of outpatient drug therapy in patients with COVID-19, based on the principle of «Multi-hit» Approach. The algorithm is based on the published results of clinical studies and observations, authors' own practical experience in the use and management of more than 4 thousand patients diagnosed with COVID-19 of varying severity during the 2020 pandemic. The article substantiates a complex algorithm for the treatment of outpatients with COVID-19, which includes etiotropic, pathogenetic, and symptomatic components of therapy with different mechanisms of action. The described approach is the 1st stage (outpatient) of a complex algorithm for managing patients with COVID-19. It has been successfully implemented in the system of outpatient care for patients with novel coronavirus infections in several leading medical institutions in Russia. The authors believe that the developed algorithm for providing outpatient drug therapy for COVID-19, based on the principle of multiple exposure, may be useful in real clinical practice of managing patients with coronavirus infection.

Keywords: algorithm; COVID-19; ambulatory therapy

For citation: Zykov K.A., Sinitsyn E.A., Rvacheva A.V., Bogatyreva A.O., Zykova A.A., Shapovalenko T.V. Rationale for a new outpatient drug therapy algorithm in COVID-19 patients based on the principle of multiple exposure. *Antibiot i khimioter*. 2021; 66: 3–4: 49–61. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-49-61.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: 11-я Парковая улица, 32, НИИ пульмонологии, г. Москва, Российская Федерация, 105077. Email: kirillaz@inbox.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 32 11th Parkovaya Street, Pulmonology Research Institute, Moscow, 105077 Russia. Email: kirillaz@inbox.ru

Введение

Актуальность проблемы COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) в настоящее время не подлежит сомнению. Только в России это заболевание перенесли более 4,5 млн человек, из которых более 100 000 человек погибло непосредственно от коронавирусной инфекции. В целом же в мире COVID-19 переболело почти 145 млн человек и погибло более 3 млн пациентов [1]. При этом стоит отметить, что эти печальные цифры неуклонно увеличиваются день ото дня. Выраженность экономических потерь, учитывая меры карантинного характера, приведшие к коллапсу многих отраслей во многих странах сложно переоценить.

Несомненно, в плане профилактики распространения новой коронавирусной инфекции ведущая роль отводится вакцинации и мерам социального дистанцирования, и в оценке важности этих мер мнения большинства ведущих специалистов разных стран едины. Что же касается фармакологической терапии COVID-19, то в данном направлении взгляды далеки от единства. Дело в том, что в последнее десятилетие подходы к лечению различных патологий формировались на принципах доказательной медицины, анализа фактов, полученных в ходе хорошо организованных рандомизированных, плацебо-контролируемых, проспективных исследований. На этой основе многие лечебные подходы были скорректированы или созданы заново. Что касается ситуации с COVID-19, то здесь сложилась иная ситуация: доминирование не «медицины доказательств», а «медицины отдельных мнений», зачастую не подкреплённых данными исследований или основанных на результатах плохо организованных работ с выраженными ограничениями, накладываемыми недостаточной статистической мощностью протоколов. Во время первой волны COVID-19 весной 2020 г. большинство работ, предлагающих тот или иной вариант лекарственной терапии, основывались на результатах ретроспективных работ с небольшим числом пациентов, а зачастую и на анализе серий клинических случаев.

На борьбу с COVID-19 в амбулаторные и госпитальные подразделения вышли не только пульмонологи, инфекционисты и терапевты, но и врачи всех специальностей, причём не только терапевтического профиля. В «красных зонах» по всей стране можно встретить хирургов, гинекологов, стоматологов, отоларингологов, дерматологов и других специалистов, для которых ведение пациентов с преимущественным поражением респираторной системы не является патологией, с которой они часто сталкивались на своих рабочих местах. В этой связи остро необходима выработка рекомендаций по лечению пациентов с коронавирусной инфекцией, изложенной в простой

пошаговой алгоритмической форме, применимой в условиях реальной клинической практики врачами всех специальностей.

В рамках данной статьи нами представлена амбулаторная часть разработанного ступенчатого алгоритма лекарственной терапии COVID-19, учитывая, что большинство пациентов с этим заболеванием проходят лечение именно в домашних условиях. На второй и третьей ступенях алгоритма предусмотрено лечение госпитализированных пациентов со средне-тяжёлым и тяжёлым течением заболевания. Классификация по степени тяжести, используемая в статье, соответствует критериям, изложенным в 10 версии Временных методических рекомендаций Минздрава по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [2].

Разработка любого клинического алгоритма невозможна без понимания патогенетических механизмов развития заболевания. Наши представления о патогенезе COVID-19 постоянно эволюционируют, учитывая значительный объём поступающей информации. На рис. 1 схематично представлен иммунный ответ организма при заражении SARS-CoV-2 в зависимости от стадии течения заболевания. После инкубационного периода попавший в организм вирус SARS-CoV-2 вызывает нетяжёлые симптомы и стандартные защитные иммунные реакции. Успешная элиминация инфекции зависит от исходного состояния здоровья и объёма вирусной нагрузки. Некоторые авторы отмечают, что в этот период могут быть применены стратегии усиления иммунного ответа [3]. Если во время ранней стадии защитные механизмы не устраняют вирус, то пациент переходит в тяжёлую (позднюю) стадию, когда развивается чрезмерная повреждающая воспалительная реакция, особенно в лёгких. Часто это характеризуют как «цитокиновый шторм». На этой стадии основное повреждающее действие развивается не непосредственно коронавирусом, а за счёт гипериммунного, нефизиологического ответа организма. Учитывая выраженное нарушение баланса про- и противовоспалительных факторов, ведущей тактикой ведения таких пациентов является применение препаратов, подавляющих иммунный ответ, таких как системные глюкокортикостероиды (СГКС), блокаторы рецептора к интерлейкину-6 (IL-6), блокаторы самого IL-6, IL-1 β , IL-17, ингибиторы JAK-киназы и другие препараты.

Необходимо отметить, что в настоящее время нет чётких маркеров перехода процесса из ранней в тяжёлую, позднюю стадию. Попытка стимулировать иммунный ответ при развитии гипервоспалительного состояния чревата катастрофическими последствиями, а применение иммунодепрессивных препаратов в ранней стадии может приводить к снижению эффективности естественного иммун-

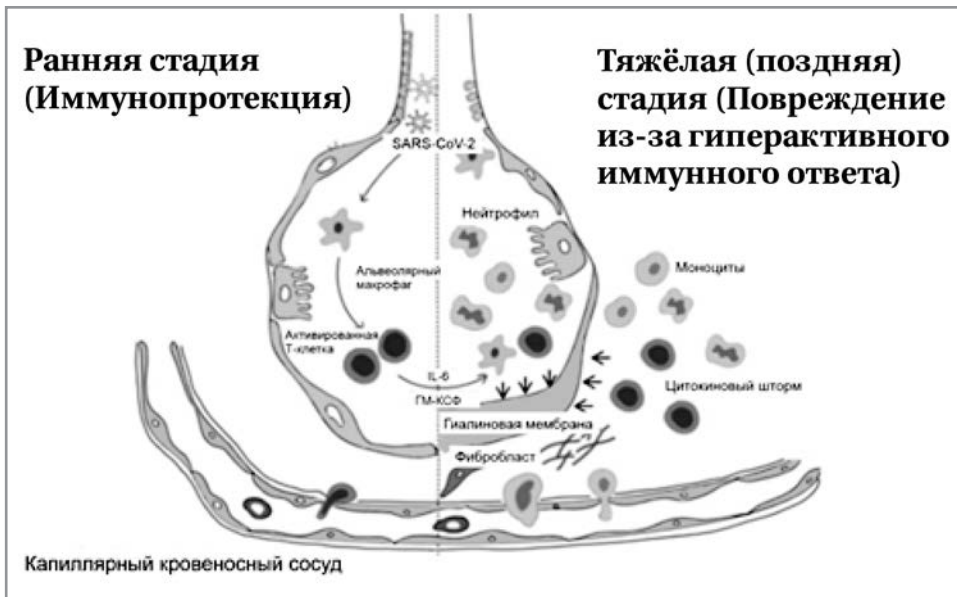


Рис. 1. Схематическое представление прогрессирования инфекции COVID-19 [3 с изм.].

Fig. 1. Schematic representation of the progression of COVID-19 infection [3, amended].

ного ответа, персистенции вирусной инфекции и дальнейшему развитию инфекционного процесса. Поэтому крайне важной представляется позиция, представленная в актуальной версии клинических рекомендаций Минздрава России по лечению COVID-19, что «Не рекомендуется использовать ГКС для лечения лёгкой и умеренной степени тяжести течения COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях» [2]. Применение иммунотропных средств при лечении COVID-19 должно быть взвешенным и использоваться строго в соответствии с имеющейся на настоящий момент доказательной базой. Также важную роль в развитии коронавирусной инфекции играет оксидативный стресс, что особенно важно для пациентов с тяжёлыми формами течения COVID-19, протекающими с резким повышением активности нейтрофилов. В этой связи многие авторы считают целесообразным в схемы лечения этой патологии включать антиоксидантные соединения [4–6].

Осторожность назначения препаратов для лечения COVID-19 необходимо проявлять ещё и в связи с тем, что ещё не созданы лекарственные средства, созданные специально для этиотропной терапии этого заболевания. Все препараты, которые применяются для воздействия на SARS-CoV-2 являются лекарственными средствами, разработанными для лечения других вирусных инфекций, но они не обладают достаточной доказательной базой по их эффективности и безопасности применения при COVID-19. Зачастую, препараты применяются в дозировках, превышающих рекомендуемые для терапии других инфекций. Следует подчеркнуть, что официально «Для некото-

рых препаратов имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения» [2].

Учитывая сложившуюся ситуацию, при принятии решения врачом о назначении или не назначении того или иного препарата, в первую очередь клиницист должен руководствоваться принципом, сформулированным ещё Гиппократом «Primum non nocere» — «Прежде всего, не вредить». При недостаточной уверенности в высокой эффективности препаратов, выбор должен определяться безопасностью терапии.

Как и при лечении других инфекционных заболеваний, пациентам с COVID-19 должна быть назначена:

1. Этиотропная терапия.
2. Патогенетическая терапия.
3. Симптоматическая терапия.

Этиотропная терапия является одним из ключевых элементов комплексного лечения коронавирусной инфекции. Препараты, воздействующие на вирус SARS-CoV-2 необходимо назначать как можно раньше, в первые дни от начала заболевания, чтобы не допустить развития гиперэргического иммунного ответа. В рекомендациях Минздрава России приведены несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся препараты фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, интерферон-альфа [2]. Анти-ВИЧ препараты (такие как лопинавир/ритонавир, дарунавир) были исключены из федеральных и локальных клинических рекомендаций, учитывая их доказанную неэффективность в лечении коронавирусной инфекции. Не совсем понятно наличие в руководящих документах гидроксихлорохина, учитывая тот факт, что препарат не продемонстрировал клинической эффективности ни при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19, ни при постэкспозиционной профилактике развития заболевания у контактных лиц [7, 8]. Пример

гидроксихлорохина и анти-ВИЧ препаратов иллюстрирует тот факт, что многие препараты, демонстрирующие активность против SARS-CoV-2 в условиях *in vitro*, оказывались неэффективными в клинических исследованиях. Данные по умифеновиру и интерферону-альфа достаточно ограничены, зачастую противоречивы и не позволяют сформулировать однозначные рекомендации по поводу их применения при COVID-19 [9–11] (рис. 2).

Наибольшую доказательную базу своего применения при COVID-19 имеют препараты, являющиеся ингибиторами полимеразного комплекса. Как только функциональные, неструктурные белки высвобождаются протеолитическим расщеплением полипротеинов, может образоваться комплекс репликаза-транскриптаза, который катализирует синтез вирусной РНК. Синтез инициируется связыванием RdRp на 3' — конце цепи РНК или вблизи него. Впоследствии комплементарная нить РНК генерируется в фазе удлинения повторяющимися реакциями переноса нуклеотидов. Несколько препаратов способны вмешиваться в механизм синтеза РНК. В основном нуклеозидные/нуклеотидные аналоги были перепрофилированы и протестированы против SARS-CoV-2. Эти препараты нарушают репликацию вируса, конкурируя с эндогенными нуклеотидами в фазе элонгации. После их введения нуклеозидные аналоги вызывают разрыв цепи с последующим прекращением синтеза РНК, что имеет решающее значение для получения новых вирусных частиц. К числу таких препаратов, имеющих на российском рынке, относят: фавипиравир, ремдесивир и риамиловир. Учитывая, что лечение противовирусными препаратами, как уже указывалось выше, должно начинаться как можно раньше от момента начала симптомов, то наличие только парентеральной формы ремдесивира ограничивает его использование на амбулаторном этапе. В этой связи для включения в алгоритм, предусматривающий и

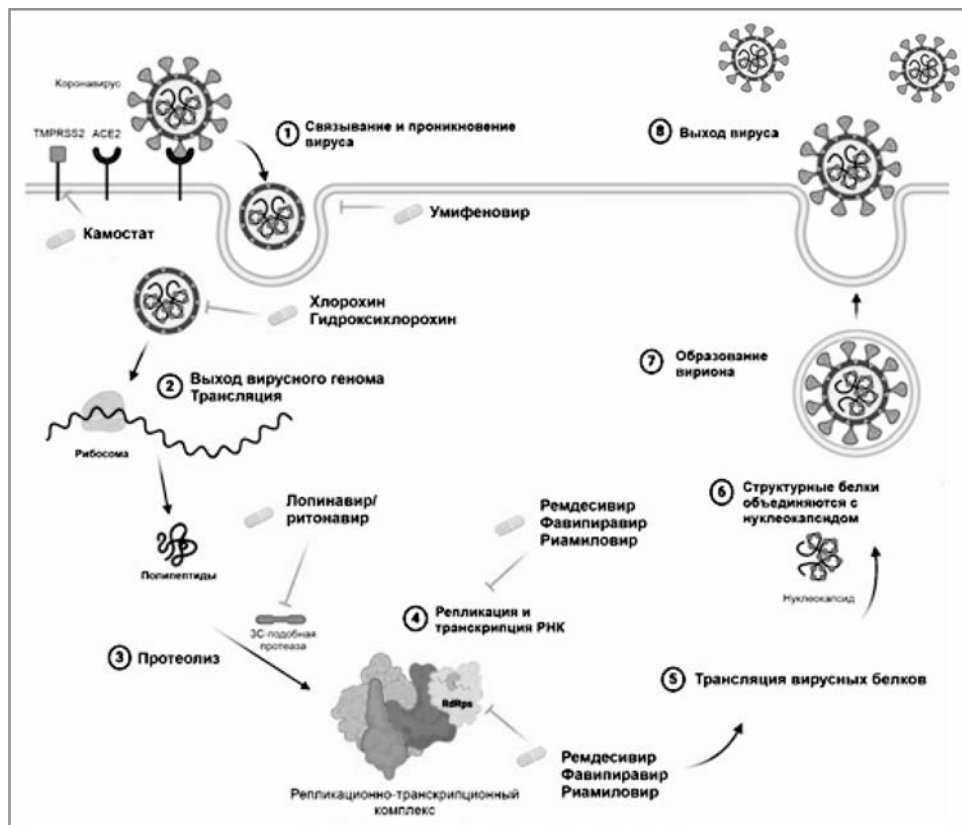


Рис. 2. Предполагаемый механизм действия препаратов этиотропной терапии COVID-19 [12 с изм.].

Fig. 2. Assumed mechanism of drug action in COVID-19 etiotropic therapy [12, amended].

амбулаторный этап лечения и преемственность терапии, нами осуществлялся выбор между фавипиравиром и риамиловиром.

В рамках российского открытого рандомизированного многоцентрового клинического исследования с активным контролем у амбулаторных и госпитализированных пациентов с COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения с участием 168 пациентов проводилось сравнение терапии фавипиравиром (по 1800 мг 2 раза в 1-й день, по 800 мг 2 раза в день — со 2-го по 10-й дни) либо стандартной терапии (умифеновир + интраназальный интерферон альфа-2b или гидроксихлорохин). В группе фавипиравира клиническое улучшение наступало на 4 дня быстрее, чем в группе стандартной терапии (6,0 и 10,0 дней, соответственно). Частота клинического улучшения на 7-й день в группе фавипиравира была в 1,5 раза выше по сравнению с группой стандартной терапии. При этом достоверной разницы времени до элиминации вируса не наблюдалось. Авторы сделали вывод о преимуществе фавипиравира по сравнению со стандартной этиотропной терапией при применении у пациентов с COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения. Среди наиболее частых нежелательных явлений отмечали бессимптомную

гиперурикемию, транзиторное повышение уровня аланин- и аспартат-аминотрансферазы и желудочно-кишечные нарушения (диарея, тошнота, боль в животе) [13].

В ретроспективном исследовании сравнительной эффективности фавипиравира и лопинавира/ритонавира, в которое было включено 204 госпитализированных пациента, было показано преимущество фавипиравира по влиянию на летальность [14]. Необходимо отметить, что исследование носило ретроспективный характер, что накладывает выраженные ограничения. При этом в одном из последних рандомизированных, сравнительных, проспективных исследований, в которое были включены 380 пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией среднетяжёлого и тяжёлого течения, в 13 центрах также проводилось сравнение эффективности назначения фавипиравира и лопинавира/ритонавира у госпитализированных пациентов. Частота интубаций и время до клинического выздоровления между группами существенно не различались. В результате исследования авторы сделали вывод, что добавление фавипиравира в протокол лечения не уменьшало количество госпитализаций в ОРИТ, интубаций или госпитальной смертности по сравнению с режимом лопинавира/ритонавира. Это также не сократило время до клинического выздоровления и продолжительность пребывания в больнице [15]. Таким образом, требуются дополнительные исследования эффективности фавипиравира для формирования окончательных выводов. Необходимо учитывать, что дозировки фавипиравира, которые назначаются при COVID-19, в значительной степени зависят от массы пациента.

Активное вещество российского препарата риамиловира («Триазавирин®») — синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием. Риамилловир обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов за счёт ингибирования синтеза вирусных РНК. На момент начала пандемии COVID-19 в России риамилловир был представлен в течение 6 лет (с 2014 года) и применялся при лечении гриппа и ОРВИ. Противовирусный спектр активности риамиловира достаточно широк: вирусы гриппа H3N2, H5N1, H1N1, H5N2, H9N2, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус кори, лихорадки Денге, вирус клещевого энцефалита, лихорадки Западного Нила и др. [16, 17]. В рамках изучения специфичной токсичности препарат не оказывал алергизирующего и иммунотоксического действия, не было отмечено негативного воздействия на репродуктивную функцию, зафиксирована безопасность по показателям мутагенности и риску кан-

церогенеза [16, 18]. Учитывая, что и фавипиравир, и риамилловир изначально использовались как препараты против вирусов гриппа, то представляются важными результаты сравнительного исследования риамиловира и осельтамивира у 127 пациентом с гриппом, в ходе которого было установлено, что эффективность риамиловира по ряду показателей превосходила эффективность осельтамивира (время до выздоровления и до исчезновения лихорадки, головной боли и миалгии, частота повторного выявления РНК вирусов гриппа на 5-й день лечения) [19].

В исследовании эффективности и безопасности применения Риамиловира в лечении 120 пациентов с лёгким течением COVID-19 было показано, что число пациентов с положительной клинической динамикой COVID-19 на 3-й день наблюдения составило 21 (17,50%) человек, а на 10-й день наблюдения — 117 (97,50%) человек. Важно отметить, что у 97,50% пациентов переносимость препарата отмечена как хорошая, а наличие сопутствующих заболеваний у пациентов не влияло на переносимость препарата риамилловир при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [20].

В Китае было организовано рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование с участием госпитализированных пациентов с COVID-19. Пациенты получали риамилловир 250 мг три или четыре раза в день в течение 7 дней по сравнению с плацебо. К сожалению, в исследовании, в которое планировалось включить 240 пациентов, участвовали лишь 52 человека, так как новых больных с COVID-19 в 10 центрах проведения исследования не поступало вследствие резкого снижения числа инфицированных SARS-COV-2 в Китае. Из-за этого тенденция к снижению времени до клинического улучшения при приёме риамиловира (7 дней против 12 дней в группе плацебо) не достигла статистической разницы. Пациенты в группе риамиловира менее часто использовали сопутствующую терапию для респираторной, сердечной, почечной, печёночной или коагуляционной поддержки. Авторы сделали вывод, что риамилловир продемонстрировал возможную пользу при лечении COVID-19 из-за его противовирусных эффектов [21].

На настоящий момент отсутствуют сравнительные исследования фавипиравира и риамиловира, поэтому представляет интерес открытое сравнительное ретроспективное исследование клинической эффективности и безопасности применения риамиловира при лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. В исследовании с участием 69 пациентов с подтверждённой COVID-19-инфекцией средней степени тяжести 34 пациента получали 1250 мг/сут риамиловира в течение 5 дней (250 мг 5 раз в день), а

35 пациентов — комбинацию рибавирина и умифеновира в режиме 800 мг/сут для каждого препарата на протяжении 5 дней. Противовирусная терапия назначалась в первые 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания. Назначение риамиловира по сравнению с комбинацией умифеновира и рибавирина для лечения среднетяжёлых пациентов с COVID-19, статистически значимо повышало вероятность клинического улучшения к 14-му дню госпитализации наряду с увеличением вероятности получения первого отрицательного результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2 к 7-м суткам пребывания в стационаре. Длительность лихорадки, кашля и аносмии были достоверно меньше при приёме риамиловира. И очень важным представляется тот факт, что побочных реакций при приёме высокой дозы риамиловира (1250 мг/сут) отмечено не было [22]. Несомненно, требуются дополнительные проспективные сравнительные исследования эффективности риамиловира при COVID-19.

На наш выбор препарата также повлиял тот факт, что риамилловир во всех проведённых исследованиях демонстрировал хороший профиль безопасности с отсутствием побочных эффектов, что представляется очень важным в условиях полипрагмазии при лечении COVID-19. Учитывая изложенную информацию, риамилловир рассматривается в качестве перспективного препарата для лечения COVID-19 [23]. В качестве этиотропной терапии в предлагаемый алгоритм лекарственной терапии нами предложен **риамилловир** 250 мг 3 раза в день 10–14 дней. При среднетяжёлом течении доза может быть увеличена до 250 мг 4 раза в сутки, а при тяжёлом — до 5 раз в сутки (рис. 3).

Применение макролидного соединения азитромицина в комбинации с гидроксихлорохином было включено в несколько версий временных методических рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Минздрава России для среднетяжёлых и тяжёлых форм течения заболевания [24]. Позднее было показано, что эта комбинация не улучшает клинический статус пациентов на 15-й день по сравнению со стандартной терапией [25], поэтому в актуальной на сегодняшний день 10-й версии рекомендаций эта комбинация в качестве этиотропной терапии SARS-CoV-2 не фигурирует, а азитромицин предлагается использовать только в качестве антибактериального препарата [2]. При этом много работ имеется относительно применения 14- и 15-членных макролидных препаратов в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих соединений. Что касается азитромицина, то он обладает активностью *in vitro* против SARS-CoV-2 и может действовать в различных точках вирусного цикла. Его иммуномодулирующие свойства включают способность снижать выработку цито-

кинов, поддерживать целостность эпителиальных клеток или предотвращать фиброз лёгких. Также применение азитромицина было связано со снижением летальности и длительности ИВЛ при других вирусных инфекциях. Однако его клиническая эффективность при COVID-19 остаётся неясной, и окончательный вердикт о возможности применения этого препарата как патогенетического компонента лечения коронавирусной инфекции можно будет вынести после окончания клинических исследований, ведущихся в настоящее время [26]. Следует отметить, что в исследовании RECOVERY не было получено данных, свидетельствующих о клинической эффективности азитромицина как иммуномодулирующего препарата при COVID-19 [27]. При этом необходимо учитывать, что 14-членные макролиды (кларитромицин) и 15-членные соединения (азитромицин) имеют различный спектр противовоспалительной активности и могут по-разному влиять на иммунологические механизмы, участвующие в патогенезе COVID-19 [28].

Представляется важным, что кларитромицин снижает количество Th17-клеток, а также уровень IL-17, что было продемонстрировано у пациентов с бронхоэктазами [29]. Данный факт обращает на себя внимание, т. к. при COVID-19 было показано, что IL-17 и другие цитокины, ассоциированные с Th17, коррелируют с тяжестью течения заболевания и связаны с активностью нейтрофильного воспаления. Этим обусловлено предложение ряда авторов использовать нейтрофилы и Th17 как мишени для таргетной терапии COVID-19 [30]. Примечательно, что противовоспалительные свойства кларитромицина оказались сравнимы по спектру и выраженности противовоспалительного действия с дексаметазоном *ex vivo* на слизистую оболочку при различных фенотипах хронического риносинусита, в том числе отмечено снижение продукции факторов, стимулирующих нейтрофильный ответ [31].

Положительные противовоспалительные эффекты кларитромицина были описаны как при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта [32], так и при сепсисе и вентилятор-ассоциированной пневмонии, при которой 90-дневная летальность в группе контроля составила 60%, а добавление в схему лечения к стандартной терапии кларитромицина в дозе 1000 мг внутривенно в течение 3 дней приводило к достоверному снижению летальности до 43%. Следует отметить, что при вентилятор-ассоциированной пневмонии 28-дневная летальность в группах достоверно не отличалась, а её значимое снижение было отмечено с 28-го по 90-й день наблюдения [33], что необходимо учитывать при планировании потенциальных клинических исследований применения кларитромицина при COVID-19. Также было продемон-

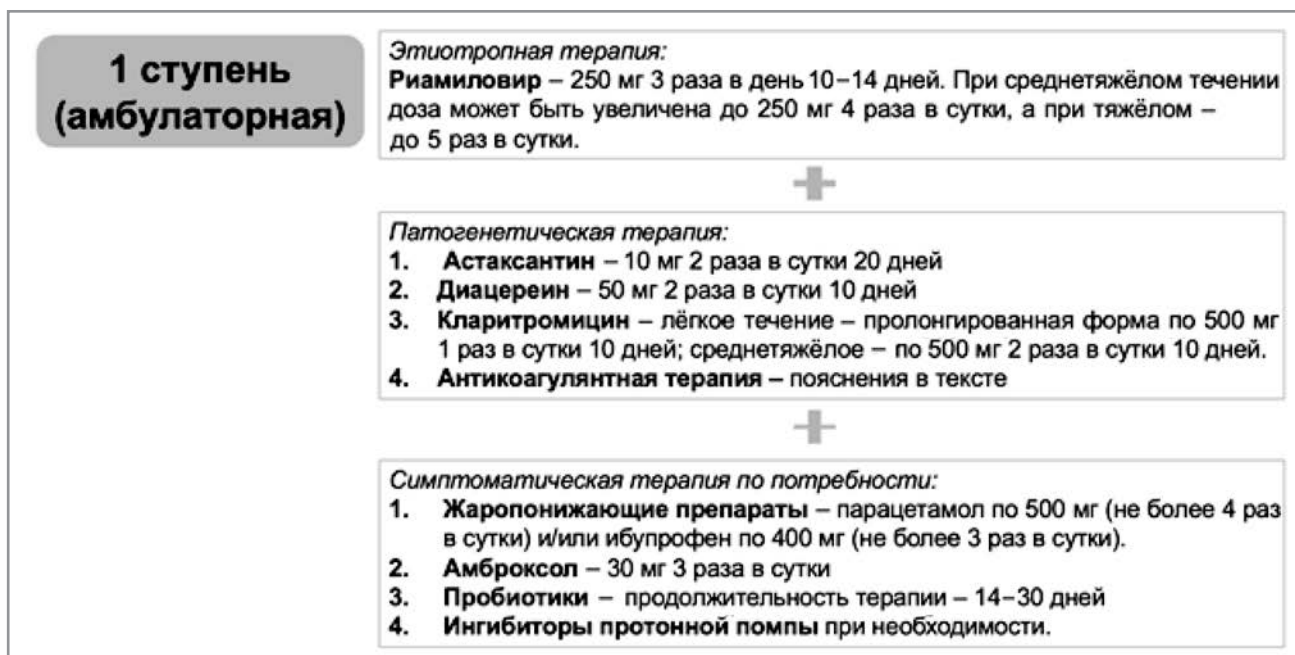


Рис. 3. Амбулаторная ступень алгоритма лекарственной терапии COVID-19.

Fig. 3. Outpatient stage of the COVID-19 drug therapy algorithm.

стрировано возможное прямое действия кларитромицина (в отличие от азитромицина) на вирус гриппа и респираторно-синцитиальный вирус в исследованиях *in vitro* [34, 35].

Также в проспективном слепом сравнительном исследовании была показана более чем двукратная скорость снижения титров вируса гриппа и более быстрое прекращение лихорадки у детей, госпитализированных с гриппом и получающих лечение осельтамивиром, при добавлении к терапии кларитромицина [36]. В этой связи нами было принято решение о включении **кларитромицина** в предлагаемый алгоритм лечения COVID-19 в качестве патогенетического и потенциально этиотропного средства: для лёгких форм — пролонгированная форма по 500 мг 1 раз в сутки 10 дней, для среднетяжёлых и тяжёлых форм по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней (рис. 3).

Препарат астаксантин — оксикаротиноид являющийся мощным антиоксидантом с иммуномодулирующими, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Было показано, что астаксантин является эффективным ингибитором окислительного повреждения [37]. Его антиоксидантная активность в 10 раз выше, чем лютеина, кантаксантина и бета-каротина, и в 100 раз — альфа-токоферола. Увеличивает устойчивость клеточных мембран, обеспечивает дополнительную защиту от повреждений, вызываемых свободными радикалами [38]. Было продемонстрировано его иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [39–41]. Важно отметить, что предыдущие исследования показали

положительные эффекты астаксантина на животной модели острого повреждения лёгких / острого респираторного дистресс-синдрома, индуцированного липополисахаридом [42, 43]. Отмечено ингибирующее действие астаксантина на активацию макрофагов, каскада NF-κB, JAK/STAT, СРБ, IL-6, IL-1β, циклооксигеназу (COX)-2 и TNF-α которое хорошо документировано в различных исследованиях [44]. Астаксантин хорошо известен спортсменам, а высокий профиль безопасности препарата позволил разрешить его применение Всемирным антидопинговым агентством. На рис. 4 суммированы свойства астаксантина применительно к COVID-19. Влияние на оксидативный и протеазный стресс, воспалительные факторы может лежать в основе клинической эффективности применения препарата при COVID-19 как лёгких и среднетяжёлых, так и тяжёлых форм. Несомненно, требуются клинические исследования, которые могут доказать эффективность применения **астаксантина** по 10 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней при COVID-19, но высокая безопасность препарата, а также доказанное действие на важные патогенетические звенья заболевания дали возможность включить его в алгоритм лекарственной терапии в качестве патогенетического компонента (рис. 3).

Противовоспалительная терапия является важной составной частью лечения COVID-19. В настоящее время большое внимание уделяется диациреину в качестве нестероидного противовоспалительного соединения. Посредством активного метаболита — реина (диациреин яв-

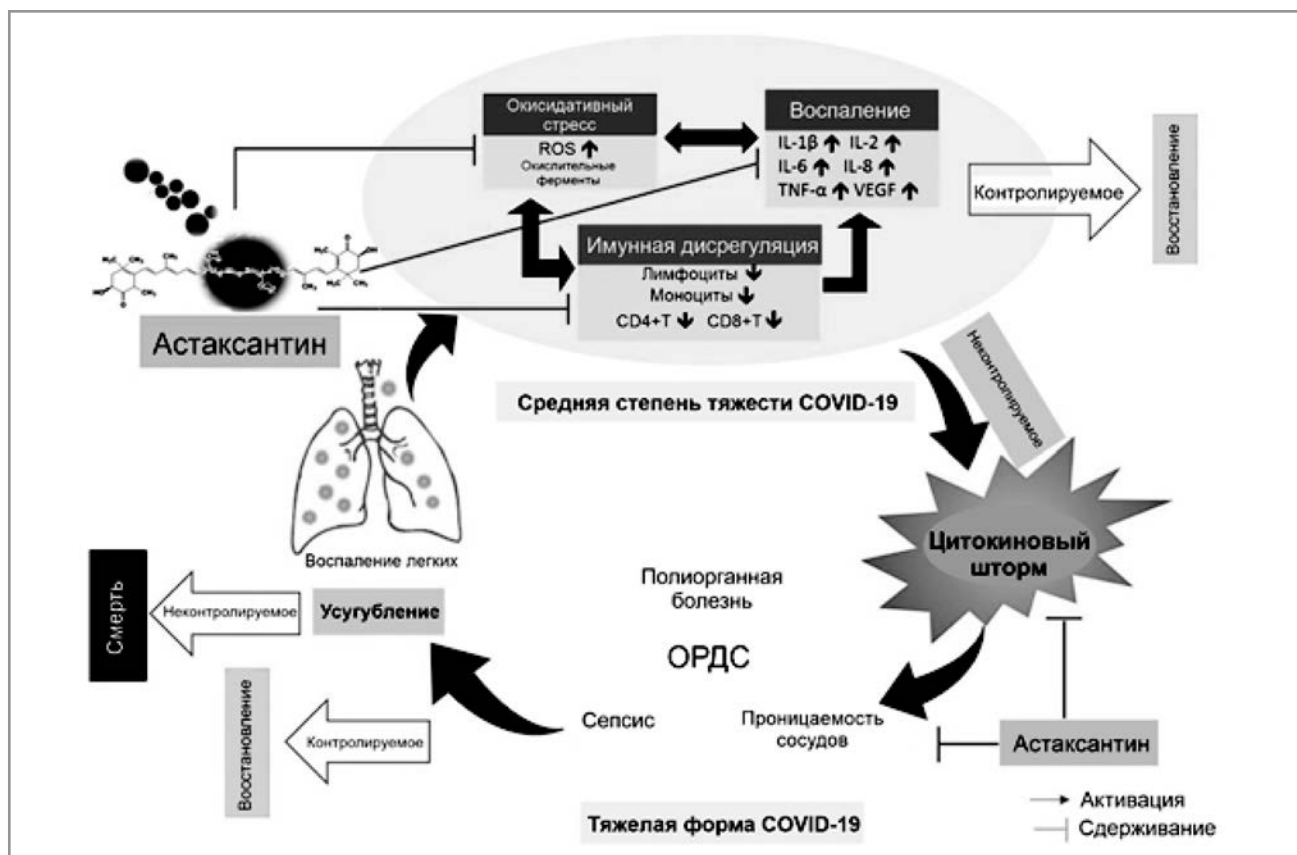


Рис. 4. Схематическое представление предполагаемого патогенеза COVID-19 и гипотетического действия природного астаксантина [44].

Fig. 4. Schematic representation of the putative pathogenesis of COVID-19 and the hypothetical action of natural astaxanthin [44].

ляется диацилированным производным реина) ингибирует активность интерлейкина-1. Диациреин обладает анальгезирующей и противовоспалительной активностью при пероральном приёме. Было показано, что диациреин обладает протективным эффектом и уменьшает нефротоксичность у животных при назначении доксорубина [45], ингибирует проатерогенное и провоспалительное действие IL-1 на кератиноциты и эндотелиальные клетки человека [46]. Различные исследования показали, что это соединение ингибирует пути воспаления, опосредованные IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α , NF- κ B и NALP3. Противовирусная активность реина также была хорошо изучена, этот метаболит предотвращает репликацию вируса гепатита В (HBV), адсорбцию и репликацию вируса гриппа А через механизмы, включающие регуляцию окислительного стресса и изменения сигнальных путей TLR4, Akt, MAPK и NF- κ B. Важно отметить, что реин ингибирует взаимодействие между S-белком SARS-CoV и ACE2 дозозависимым образом, что позволяет предположить, что реин может являться потенциальным терапевтическим агентом для лечения COVID-19 [47]. Недавно было показано, что диациреин играет положи-

тельную роль, проявляя противовоспалительное, а также антиоксидантное и антиапоптотное действие при повреждении почек, сахарном диабете и благотворно влияет на облегчение боли [48].

Учитывая вышеописанные свойства диациреина и его благоприятный профиль безопасности, в качестве средства патогенетической терапии с целью достижения противовоспалительного эффекта в алгоритм лекарственной терапии COVID-19 был включён препарат **диациреин** по 50 мг 2 раза в сутки 10 дней (см. рис. 3).

Учитывая важность нарушений свёртывающей системы крови как компонента патогенеза COVID-19 предлагаемым алгоритмом предусмотрен приём **антикоагулянтных препаратов** (см. рис. 3). Пациентам с лёгким течением заболевания и не имеющим факторов риска развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), антитромботическая терапия не требуется. При среднетяжёлом течении заболевания с наличием факторов риска ТГВ или ТЭЛА показан приём профилактических доз низкомолекулярного гепарина или пероральных антикоагулянтов в профилактических дозах. При этом необходимо осознавать, что качественных данных об эффективности и безопасности при-

менении прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19 недостаточно. Пациенты, имеющие показания к приёму оральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, протезированные клапаны сердца и др.) должны продолжать приём назначенных препаратов в рекомендованных дозах. Необходимо учитывать при этом риск лекарственных взаимодействий и при необходимости переводить пациентов на приём низкомолекулярных гепаринов. Эти позиции в алгоритме не имеют отличий от рекомендаций по антикоагулянтной терапии, изложенных в 10-й версии клинических рекомендаций Минздрава России [2].

Относительно применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) в лечении COVID-19 опубликовано большое количество статей, некоторые из них не продемонстрировали положительного влияния СГКС, но большинство подтвердило выводы, полученные в результате хорошо спланированного исследования по применению дексаметазона у 2104 госпитализированных пациентов с COVID-19. Было установлено, что низкие дозы дексаметазона (6 мг однократно в сутки в течение 10 дней) у пациентов, госпитализированных с COVID-19, приводили к снижению 28-дневной смертности среди тех, кто получал либо искусственную вентиляцию лёгких (на 36%), либо только кислород (на 18%) при рандомизации [49]. Следует отметить, что при назначении СГКС пациентам, поступившим без дыхательной недостаточности, напротив, отмечена тенденция к увеличению летальности на 19%. В этой связи важно подчеркнуть, что применение СГКС амбулаторным пациентам с нетяжёлым течением заболевания не рекомендовано, что часто происходит на практике. Основными побочными эффектами являются: гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ и повышенный риск инфекций (включая бактериальные, грибковые) [2]. Важно отметить, что назначение СГКС в раннюю вирусную фазу COVID-19 может приводить к снижению эффективности элиминации SARS-CoV-2.

Применение блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), ингибиторов IL-6 (олокизумаб), ингибиторов JAK-киназ (руксолитиниб, барицитиниб и тофацитиниб) и других препаратов с иммунодепрессивным действием в амбулаторной практике не предусмотрено вследствие недостаточности доказательной базы эффективности их применения и риска развития побочных эффектов, связанных с подавлением механизмов иммунной защиты.

Важным вопросом является назначение антибактериальной терапии. Необоснованное их назначение сопровождается риском развития побоч-

ных эффектов (особенно, в условиях полипрагматии при лечении COVID-19), а также значительным повышением антибиотикорезистентности. В этой связи антибактериальная терапия назначается только при наличии признаков присоединения бактериальной инфекции: повышении уровня прокальцитонина более 0,5 нг/мл, наличии лейкоцитоза $> 10 \times 10^9$ /л, наличии гнойной мокроты. Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска наличия резистентных микроорганизмов (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий приём антибиотиков и др.), результатов микробиологической диагностики.

Симптоматическая терапия также является неотъемлемой частью лечебного алгоритма (см. рис. 3). Приём жаропонижающих препаратов показан при температуре выше 38,0–38,5°C. При плохой переносимости лихорадки жаропонижающие препараты могут быть назначены при более низких цифрах температуры тела. Препаратами выбора являются парацетамол по 500 мг (не более 4 раз в сутки) и/или ибупрофен по 400 мг (не более 3 раз в сутки).

При наличии кашля с трудноотделяемой мокротой показано назначение отхаркивающих препаратов. Препаратом выбора является амброксол 30 мг по 1 таб. 3 раза в сутки. Этот выбор обусловлен тем, что амброксол обладает противовоспалительной, окислительной, опосредованной вирусной и бактериальной активностью и оказывает прямое влияние на выработку и секрецию сурфактанта из альвеолоцитов 2 типа [50]. Следует также добавить, что в одном из недавних исследований показано, что амброксола гидрохлорид является эффективным модулятором ключевого взаимодействия между рецепторсвязывающим доменом спайкового белка SARS-CoV-2 и человеческим ACE2. Амброксол также ингибирует индуцированный инфекцией SARS-CoV-2 цитопатический эффект в микромолярных концентрациях, т. е. может быть компонентом и патогенетической терапии. Несомненно, потенциальная эффективность амброксола при COVID-19 требует проверки в условиях клинического исследования, но хорошо доказанная безопасность и эффективность при других вирусных инфекциях позволяет включить этот препарат в предлагаемый алгоритм [51].

Для поддержания и восстановления баланса кишечной флоры могут быть назначены комплексные препараты пробиотиков на 14–30 дней. Симптоматические проявления со стороны ЖКТ при COVID-19 (главным образом, диарея) коррелировали со снижением разнообразия кишечной микробиоты, иммунной дисрегуляцией и задержкой клиренса SARS-CoV-2. Дисбиоз кишечника

связан с повышенной смертностью при других респираторных инфекциях, обусловленной обострением воспаления и снижением регуляторных или противовоспалительных механизмов в лёгких и в кишечнике, что указывает на эту важную взаимосвязь между обоими отделами слизистой оболочки. Поэтому можно предположить, что дополнительная терапия, основанная на модуляции кишечной микробиоты и восстановлении условий эубиоза, может быть важным терапевтическим подходом для уменьшения последствий COVID-19 [52]. В этой связи предположение ряда авторов, что назначение пробиотиков может оказывать положительное действие на течение COVID-19 [53] не лишены смысла, тем более что безопасность назначения этой группы препаратов не вызывает сомнения.

При бронхообструктивном синдроме у ряда пациентов показано назначение бронхолитиков по потребности. Препаратами выбора являются салбутамол 100 мкг/доза или ипратропия бромид + фенотерол 20/50 мкг по 1–2 ингаляционные дозы 3–4 раза в сутки с использованием спейсера. Важно отметить, что пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (ХОБЛ, бронхиальная астма) должны продолжать приём препаратов базисной терапии в полном объёме.

Местная терапия ринита, фарингита показана при заложенности и/или наличии выделений из носа. Для облегчения симптомов местно могут использоваться изотонические и гипертонические солевые растворы на основе морской воды для местного применения, растворы с антисептическим действием, назальные деконгестанты.

Для профилактики осложнений со стороны ЖКТ могут использоваться ингибиторы протонной помпы. Предпочтение целесообразно отдавать

препаратам с наименьшим риском лекарственных взаимодействий, в частности, пантопрозолу.

В заключение можно отметить, что основным принципом предлагаемого алгоритма, является безопасность его применения в сочетании с воздействием на различные патогенетические механизмы COVID-19. Именно такой подход лёг в основу создания методических рекомендаций «Тактика ведения взрослых пациентов с ОРВИ/внебольничной пневмонией в условиях пандемии COVID-19 на амбулаторном этапе (организационные и клинические аспекты)», введенных с мая 2020 года в работу амбулаторных подразделений МЕДСИ. По сути, изложенный подход является лишь первой ступенью ведения пациентов с COVID-19, вторая и третья ступени предусмотрены для госпитализированных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания и включают в себя ингаляционное применение противовоспалительных препаратов, а также по показаниям – СГКС, блокаторов рецепторов к IL-6, ингибиторов IL-6, ингибиторов JAK-киназ и других препаратов с иммунодепрессивным действием. Не все включенные в алгоритм на основе своего механизма действия препараты имеют убедительные доказательства клинической эффективности в ходе клинических исследований, поэтому организация таких работ очень важна для коррекции лечебных подходов. Авторы статьи выражают надежду, что приведённый алгоритм может оказаться полезным в условиях реальной клинической практики ведения пациентов с коронавирусной инфекцией. Несомненно, по мере поступления новой информации разработанный алгоритм будет совершенствоваться для повышения эффективности лечения пациентов с COVID-19.

Литература/References

1. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. Коммуникационный центр Правительства Российской Федерации. 21.04.2021. <https://стопкоронавирус.рф> [Otchet o tekushei situacii po bor'be s koronavirusom. Kommunikacionnii centr Pravitel'stva Rossijskoi Federacii. 21.04.2021 <https://стопкоронавирус.рф> (in Russian)]
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29.pdf [Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 10 (08.02.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29.pdf (in Russian)]
3. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May; 27 (5): 1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32205856; PMCID: PMC7091918.
4. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, Laatsch B, Narkiewicz-Jodko A, Johnson B, Liebau J, Bhattacharyya S, Hati S. Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *Protein J*. 2020 Dec; 39 (6): 644–656. doi: 10.1007/s10930-020-09935-8. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33106987; PMCID: PMC7587547.
5. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, Benoliel J.J., Becker C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020 Sep; 20 (9): 515–516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2020 Aug 10; PMID: 32728221; PMCID: PMC7388427.
6. Wang M, Wu T, Zuo Z, You Y, Yang X, Pan L, Hu Y, Luo X, Jiang L, Xia Z, Deng M. Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2021 Mar; 11 (1): 45–52. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002554. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32958501.
7. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripsak G, Labella A, Manson D.K., Kubin C, Barr R.G., Sobieszczyk M.E., Schluger N.W. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18; 382 (25): 2411–2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. Epub 2020 May 7. PMID: 32379955; PMCID: PMC7224609.
8. Bouware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S., Pastick K.A., Lofgren S.M., Okafor E.C., Skipper C.P., Nascene A.A., Nicol M.R., Abassi M., Engen N.W., Cheng M.P., LaBar D., Lother S.A., MacKenzie L.J., Drobot G., Marten N., Zarychanski R., Kelly L.E., Schwartz I.S., McDonald E.G., Rajasingham R., Lee T.C., Hullsiek K.H. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6; 383 (6): 517–525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276.

9. Ленева И.А., Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 5–11. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000713. [Leneva I.A., Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A. Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice. *Ter Arkh*. 2020 Dec 26; 92 (11): 91–97. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000713. PMID: 33720612. (in Russian)]
10. Pandit A., Bhalani N., Bhushan B.L.S., Koradia P., Gargiya S., Bhomia V., Kansagra K. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b in moderate COVID-19: A phase II, randomized, controlled, open-label study. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar 10; 105: 516–521. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.015. Epub ahead of print. PMID: 33713817; PMCID: PMC7944859.
11. Li H., Xiong N., Li C., Gong Y., Liu L., Yang H., Tan X., Jiang N., Zong Q., Wang J., Lu Z., Yin X. Efficacy of ribavirin and interferon- α therapy for hospitalized patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar; 104: 641–648. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.055. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33515771; PMCID: PMC7840408.
12. Min Ong C.W., Migliori G.B., Ravighione M., MacGregor-Skinner G., et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung. A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIID), Global Tuberculosis Network (GTN) and members of ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). *Eur Respir J*. 2020; 56 (4): 2001727. doi.org/10.1183/13993003.01727-2020.
13. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9 (4): 26–38. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38. [Ruzhentsova T.A., Chukhlyayev P.V., Khavkina D.A. et al. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020; 9 (4): 26–38. doi: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38 (in Russian)]
14. Çınarık H., GÜnlÜoğlu G., ÇÖrtÜk M., Yurt S., Kiyik M., Koşar A.F., Tanrıverdi E., Arslan M.A., Baydılı K.N., Koç A.S., Altın S., Çetinkaya E. The comparison of Lopinavir/Ritonavir combination and Favipiravir in COVID-19 treatment. *Turk J Med Sci*. 2021 Mar 17. doi: 10.3906/sag-2012-189. Epub ahead of print. PMID: 33726482.
15. Solaymani-Dodaran M., Ghanei M., Bagheri M., Qazvini A., Vahedi E., Hassan Saadat S., Amin Setarehdan S., Ansarifard A., Biganeh H., Mohazzab A., Khalili D., Hosein Ghazale A., Reza Heidari M., Taheri A., Khoramadi M., Mahdi Asadi M., Nazemeh M., Varshochi M., Abbasian S., Bakhtiari A., Mosaed R., Hosseini-Shokouh S.J., Shahrokhii M., Yassin Z., Ali Zohal M., Qaraati M., Rastgoo N., Sami R., Javad Eslami M., Asghari A., Namazi M., Ziaie S., Jafari-Moghaddam R., Kalantari S., Memarian M., Khodadadi J., Hossein Afshari M., Momen-Heravi M., Behzadseresht N., Reza Mobayen A., Mozaafari A., Movasaghi F., Haddadzadeh Shoushtari M., Moazen J. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol*. 2021 Mar 11; 95: 107522. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107522. Epub ahead of print. PMID: 33735712; PMCID: PMC7951885.
16. Деева Э.Г., Рушинов В.Л., Чарушин В.Н. и др. Противовирусный препарат Триазавирин®: от скрининга до клинической апробации. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; 2: 144–151 [Deeva E.G., Rusinov V.L., Charushin V.N. New antiviral drug Triazavirin®: from screening to clinical trials. *Development and Registration of Drugs*. 2014; 2: 144–151. (in Russian)]
17. Артемьев Г.А., Бондарев В.П., Борисевич С.В. и др. Триазавирин — противовирусный препарат нового поколения: монография. 2016. Екатеринбург: Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН [Artemiev G.A., Bondarev V.P., Borisevich S.V. etc. Triazavirin is a new generation antiviral drug: monograph. 2016. Yekaterinburg: Institute of Organic Synthesis. AND I. Postovsky Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. (in Russian)]
18. Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (5): 2017–2022.
19. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии большого гриппом. *Инфекционные болезни*. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. [Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infectious Diseases*. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. (in Russian)]
20. Сабитов А.В., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66 (1–2): 33–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina C.Y. The Efficacy and Safety of Riamilovir in the Treatment of Patients with COVID-19. *Antibiotiki I Khimioter*. 2021; 66 (1–2): 33–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37. (in Russian)]
21. Wu X., Yu K., Wang Y., Xu W., Ma H., Hou Y., Li Y., Cai B., Zhu L., Zhang M., Hu X., Gao J., Wang Y., Qin H., Wang W., Zhao M., Wu X., Zhang Y., Li L., Li K., Du Z., Mol B.W.J., Yang B. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *engineering (Beijing)*. 2020 Oct; 6 (10): 1185–1191. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32923016; PMCID: PMC7476906.
22. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (3): 291–295. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200719. [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V. et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter Arkh)*. 2021; 93 (3): 290–294. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200719. (in Russian)]
23. Chan S.W. Current and Future Direct-Acting Antivirals Against COVID-19. *Front Microbiol*. 2020 Nov 12; 11: 587944. doi: 10.3389/fmicb.2020.587944. PMID: 33262747; PMCID: PMC7688518.
24. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020) https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) V. 4 (27.03.2020) https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf (in Russian)]
25. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19; 383 (21): 2041–2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub 2020 Jul 23. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Nov 19; 383(21):e119. PMID: 32706953; PMCID: PMC7397242.
26. Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E., De-Antonio Cuscó M., Ferrández O., Horcajada J.P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Feb; 19 (2): 147–163. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32853038.
27. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 Feb 13; 397 (10274): 605–612. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33545096; PMCID: PMC7884931.
28. Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N., Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides—A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol*. 2018 Mar 13; 9: 302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302. PMID: 29593707; PMCID: PMC5859047.
29. Fouka E., Lamprianidou E., Arvanitidis K., Filidou E., Kolios G., Miltiades P. et al. Low-dose clarithromycin therapy modulates Th17 response in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Lung*. 2014; 192 (6): 849–855. doi: 10.1007/s00408-014-9619-0.
30. Parackova Z., Bloomfield M., Klopper A., Sediwa A. Neutrophils mediate Th17 promotion in COVID-19 patients. *J Leukoc Biol*. 2021 Jan; 109 (1): 73–76. doi: 10.1002/JLB.4COCVRA0820-481RRR. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33289169; PMCID: PMC7753339.
31. Zeng M., Li Z.Y., Ma J., Cao P.P., Wang H., Cui Y.H., Liu Z. Clarithromycin and dexamethasone show similar anti-inflammatory effects on distinct phenotypic chronic rhinosinusitis: an explant model study. *BMC Immunol*. 2015 Jun 6; 16: 37. doi: 10.1186/s12865-015-0096-x. PMID: 26047816; PMCID: PMC4456709.
32. Зыков К.А. Новые практические перспективы применения макролидных антибиотиков при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта. *Практическая пульмонология*. 2015; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-prakticheskie-perspektivy-primeneniya-makrolidnyh-antibiotikov-pri-hronicheskikh-vospalitelnyh-zabolevaniyah-respiratornogo-trakta> (дата обращения: 22.04.2021). [Zykov K.A. Novye prakticheskie perspektivy primeneniya makrolidnykh antibiotikov pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh respiratornogo trakta. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-prakticheskie-perspektivy-primeneniya-makrolidnyh-antibiotikov-pri-hronicheskikh-vospalitelnyh-zabolevaniyah-respiratornogo-trakta> (data obrashcheniya: 22.04.2021). (in Russian)]

33. Tsaganos T., Raftogiannis M., Pratikaki M., Christodoulou S., Kotanidou A., Papadomichelakis E., Armaganidis A., Routsis C., Giamarellos-Bourboulis E.J. Clarithromycin Leads to Long-Term Survival and Cost Benefit in Ventilator-Associated Pneumonia and Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 May 23; 60 (6): 3640–3646. doi: 10.1128/AAC.02974-15. PMID: 27044546; PMCID: PMC4879428.
34. Poddighe D., Aljofan M. Clinical evidences on the antiviral properties of macrolide antibiotics in the COVID-19 era and beyond. *Antivir Chem Chemother.* 2020 Jan-Dec; 28: 2040206620961712. doi: 10.1177/2040206620961712. PMID: 32972196; PMCID: PMC7522830.
35. Yamaya M., Shinya K., Hatachi Y., Kubo H., Asada M., Yasuda H., Nishimura H., Nagatomi R. Clarithromycin inhibits type a seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Apr; 333 (1): 81–90. doi: 10.1124/jpet.109.162149. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20040578.
36. Lee C.W., Tai Y.L., Huang L.M., Chi H., Huang F.Y., Chiu N.C., Huang C.Y., Tu Y.H., Wang J.Y., Huang D.T. Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination therapy versus oseltamivir alone in hospitalized pediatric influenza patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Sep 12: S1684-1182 (20) 30215-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.017. Epub ahead of print. PMID: 32978076.
37. Park J.S., Chyun J.H., Kim Y.K., Line L.L., Chew B.P. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr Metab (Lond).* 2010; 7: 18. doi: 10.1186/1743-7075-7-18.
38. Wisniewska A., Subczynski W.K. Effects of polar carotenoids on the shape of the hydrophobic barrier of phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1368 (2): 235–246. ISSN 0005-2736. doi:10.1016/s0005-2736(97)00182-x.
39. Miyachi M., Matsuno T., Asano K., Mataga I. Anti-inflammatory effects of astaxanthin in the human gingival keratinocyte line NDUSD1. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 56 (3): 171–178. doi: 10.3164/jcbs.14-109.
40. Dhinaut J., Balourdet A., Teixeira M., Chogne M., Moret Y. A dietary carotenoid reduces immunopathology and enhances longevity through an immune depressive effect in an insect model. *Sci Rep.* 2017; 7: 12429. doi: 10.1038/s41598-017-12769-7.
41. Kishimoto Y., Tani M., Kondo H.U., Iizuka M. et al. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr.* 2020; 49 (2): 119–126. doi: 10.1007/s00394-009-0056-4.
42. Cai X., Chen Y., Xiaona X., Yao D. et al. Astaxanthin prevents against lipopolysaccharide-induced acute lung injury and sepsis via inhibiting activation of MAPK/NF- κ B. *Am J Transl Res.* 2019; 11: 1884–1894. PMID: 30972212.
43. Zhang Z.X., Xu X.C., Liu T., Yuan S. Mitochondrion-permeable antioxidants to treat ROS-burst-mediated acute diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 6859523. doi: 10.1155/2016/6859523.
44. Talukdar J., Bhadra B., Dattaroy T., Nagle V., Dasgupta S. Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020 Dec; 132: 110886. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110886. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33113418; PMCID: PMC7566765.
45. Refaie M.M., Amin E.F., El-Tahawy N.F., Abdelrahman A.M. Possible protective effect of diacerein on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Toxicol.* 2016; 2016: 9507563. doi: 10.1155/2016/9507563. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26904117; PMCID: PMC4745331.
46. Mohan G.C., Zhang H., Bao L., Many B., Chan L.S. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells. *PLoS One.* 2017 Mar 21; 12 (3): e0173981. doi: 10.1371/journal.pone.0173981. PMID: 28323859; PMCID: PMC5360272.
47. de Oliveira P.G., Termini L., Durigon E.L., Lepique A.P., Sposito A.C., Boccardo E. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Nov; 144: 109920. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109920. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32534337; PMCID: PMC7263256.
48. Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K., Shamsan E., Gamah M., Al-Shaebi F., Abbas A.B., Shoaib M., Saif B., Han Y., Jia R., Zhang W. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov; 131: 110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32858499.
49. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25; 384 (8): 693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
50. Kumar P. Co-aerosolized Pulmonary Surfactant and Ambroxol for COVID-19 ARDS Intervention: What Are We Waiting for? *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Sep 25; 8: 577172. doi: 10.3389/fbioe.2020.577172. PMID: 33102461; PMCID: PMC7546362.
51. Olalaye O.A., Kaur M., Onyenaka C.C. Ambroxol Hydrochloride Inhibits the Interaction between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein's Receptor Binding Domain and Recombinant Human ACE2. *bioRxiv [Preprint].* 2020 Sep 14: 2020.09.13. 295691. doi: 10.1101/2020.09.13.295691. PMID: 32995775; PMCID: PMC7523101.
52. de Oliveira G.L.V., Oliveira C.N.S., Pinzan C.F., de Salis L.V.V., Cardoso C.R.B. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Feb 24; 12: 635471. doi: 10.3389/fimmu.2021.635471. PMID: 33717181; PMCID: PMC7945592.
53. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol.* 2020 Sep; 71 (3): 229–234. doi: 10.1111/lam.13334. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32495940; PMCID: PMC7300613.

Информация об авторах

Зыков Кирилл Алексеевич — д. м. н., профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3385-2632

Синицын Евгений Александрович — главный врач медицинского центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-8813-5932

Рвачева Анна Валерьевна — к. м. н., заведующий лабораторией пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-9277-2291

Богатырева Анна Олеговна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института

About the authors

Kirill A. Zykov — D. Sc. in medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Pulmonology Research Institute, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3385-2632

Evgeny A. Sinityn — Chief Physician at the Pulmonology Research Institute, Assistant of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases at the A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8813-5932

Anna V. Rvacheva — Ph. D. in medicine, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9277-2291

Anna O. Bogatyreva — Ph.D. in medicine, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Зыкова Александра Алексеевна — заведующий Центром коррекции коморбидных состояний Клинической больницы № 1 МедСи; доцент кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Шаповаленко Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, медицинский директор группы компаний МедСи, главный врач Клинической больницы № 1 МедСи, Москва, Российская Федерация

Alexandra A. Zykova — Head of the Center for Correction of Comorbid Conditions at Clinical Hospital No. 1 of JSC Medsi Group; Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases at the A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Tatyana V. Shapovalenko — D. Sc. in medicine, Professor, JSC Medsi Group, Moscow, Russia

Полифенолы из наземных и морских растений как ингибиторы репродукции коронавирусов

*Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, Б. Г. АНДРЮКОВ^{1,2}, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ,
Т. А. КУЗНЕЦОВА, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ, Л. Н. ФЕДЯНИНА,
И. Д. МАКАРЕНКОВА, И. В. ГАЛКИНА³, М. Ю. ЩЕЛКАНОВ^{1,3,4,5}

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток, Российская Федерация

² Дальневосточный филиал НИИ военной медицины, Владивосток, Российская Федерация

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация

⁴ ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

⁵ Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Polyphenols Sourced from Terrestrial and Marine Plants as Coronavirus Reproduction Inhibitors

*NATALIA N. BESEDNOVA¹, B. G. ANDRYUKOV^{1,2}, TATYANA S. ZAPOROZHETS,
TATYANA A. KUZNETSOVA, SERGEY P. KRYZHANOVSKIY, LYUDMILA N. FEDYANINA,
ILONA D. MAKARENKOVA, IRINA V. GALKINA³, MIKHAIL YU. SHCHELKANOV^{1,3,4,5}

¹ Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation

² Far Eastern Branch of the Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Vladivostok, Russian Federation

³ Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Vladivostok, Russian Federation

⁴ Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

⁵ A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Резюме

В настоящем обзоре представлены материалы последних лет, касающиеся важнейшей проблемы современности — поиску новых ингибиторов репродукции коронавирусов. В качестве перспективных соединений такого плана рассматриваются полифенольные соединения из наземных и морских растений, поливалентные биорегуляторы, обладающие множественной биологической активностью. Полифенолы способны вмешиваться в разные этапы жизненного цикла вирусов, что характеризует их как многоцелевые препараты, действующие на жизненно важные белки возбудителя. Вместе с тем, авторы обзора обращают внимание на то, что для разработки лекарственных препаратов на основе растительных полифенолов необходимо преодолеть достаточно много трудностей, поскольку эти соединения характеризуются сложностью структур, низкой биодоступностью и быстрым выведением из организма. Кроме того, требуется проведение глубоких исследований *in vivo* на животных, а также в клинических условиях. Несмотря на все трудности, растительные полифенолы со временем должны найти свое место в качестве кандидатов для создания на их основе противовирусных лекарственных средств, биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания.

Ключевые слова: полифенолы наземных и морских растений; флоротаннины; ингибиторы репродукции коронавирусов

Для цитирования: Беседнова Н. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Федянина Л. Н., Макаренкова И. Д., Галкина И. В., Щелканов М. Ю. Полифенолы из наземных и морских растений как ингибиторы репродукции коронавирусов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 62–81. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-62-81.

Abstract

The review presents the data of recent years concerning the most important modern problem — the search of the new inhibitors of coronaviruses' reproduction. Polyphenolic compounds (phlorotannins) from terrestrial and marine plants, polyvalent bioregulators with multiple biological activity, are considered as promising compounds of this type. Polyphenols are able to interfere with different stages of coronaviruses' life cycle. This fact characterizes polyphenols as multi-purpose drugs that affect vital proteins of the pathogens. At the same time, the authors of the review draw attention to the fact that many difficulties must be overcome to develop medications based on plant polyphenols, since these compounds are characterized by complex structures, low bioavailability, as well as rapid excretion from the body. In addition, *in vivo* studies on animals, as well as in clinical trials, are required. Despite all the difficulties, plant polyphenols should eventually be the source for creating antiviral medicines, biologically active food additives, and functional food products.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Сельская, 1, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, г. Владивосток, 690087

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 1 Selskaya str., Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, 690087 Russian Federation

Keywords: polyphenols of terrestrial and marine plants; phlorotannins; natural compounds; inhibitors of coronavirus reproduction

For citation: Besednova N. N., Andryukov B. G., Zaporozhets T. S., Kuznetsova T. A., Kryzhanovsky S. P., Fedyanina L. N., Makarenkova I. D., Galkina I. V., Shchelkanov M. Yu. Polyphenols Sourced from terrestrial and marine plants as coronavirus reproduction inhibitors. *Antibiot i Khimioter.* 2021; 66: 3–4: 62–81. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-62-81.

1. Введение

В прошлом веке коронавирусы (Nidovirales: Coronaviridae) рассматривались как серьёзная ветеринарная проблема, однако они не относились к числу особо опасных для человека. Нынешний век начался и продолжает находиться под знаком серьёзной ревизии научных представлений об эпидемическом и пандемическом потенциале этой таксономической группы царства Virae.

Отношение к коронавирусам кардинально изменилось в 2002 г., когда коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) в южнокитайской провинции Гуандун проник из своего природного резервуара — рукокрылых (*Chiroptera*) — сначала в используемых в гастрономических целях гималайских цвёт (*Paguma larvata*), а затем и в человеческую популяцию, вызвав эпидемическую вспышку (01.11.2002–31.07.2003) с летальностью 9,6 % $\approx 774 / 8096$, учитывая завозные случаи в 29 странах [1–3].

В 2012 г. на территории западной части Аравийского полуострова были выявлены связанные с однокорбыми верблюдами (*Camelus dromedarius*) и рукокрылыми в качестве промежуточных хозяев природные очаги коронавируса Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, *Merbecovirus*), который стал причиной массовых эпидемических вспышек как на эндемичной территории, так и за её пределами [1, 4].

В начале декабря 2019 г. в срединной китайской провинции Хубэй стали развиваться эпидемические события, связанные с новым коронавирусом, способным вызывать у людей тяжёлые (вплоть до летальных) первичные вирусные пневмонии [5]. Первый случай такой пневмонии был официально зарегистрирован в г. Ухань 08.12.2019 [6]. Заболевание получило название COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [7], а его этиологический агент — коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*) [8]. Природным резервуаром SARS-CoV-2 являются рукокрылые, а промежуточным хозяином стали, по-видимому, яванские панголины (*Manis javanica*) [9], широко представленные на чёрном рынке

животных, используемых для нужд восточной медицины в Юго-Восточной Азии. Уже 11.03.2020, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила начало пандемии COVID-19 [10], и в конце 2020 г. летальность составила 2,2% $\approx 1754574 / 79231893$ [11].

Лечение COVID-19 существенно осложняется отсутствием единого, имеющего международный консенсус, протокола лечения различных клинических форм этого заболевания. Перепрофилированные синтетические препараты направлены, в основном, на широкий спектр РНК-содержащих вирусов и при этом обладают нежелательными побочными эффектами. В связи с этим внимание научного сообщества активно привлекают природные биологически активные соединения, в частности, полифенолы из наземных и морских растений, которые, в основном, малотоксичны, или вовсе нетоксичны и обладают значительным противовирусным потенциалом [12, 13]. Одной из особенностей этих биополимеров является воздействие на многокомпонентный спектр потенциальных мишеней как в составе вирусов, так и в организме хозяина, что связано с большим разнообразием их структуры.

Цель обзора — структурировать имеющуюся в научной литературе информацию о механизмах ингибирования полифенольными соединениями из наземных и морских растений различных стадий жизненного цикла коронавирусов для оценки возможностей разработки на их основе новых специфических лекарственных средств, биологически активных добавок к пище (БАД) и продуктов функционального питания.

2. Полифенолы из наземных и морских растений

Полифенолы представляют собой обширный класс химических соединений, содержащих в составе молекулы несколько фенольных групп. Это вторичные метаболиты растений или органические соединения, синтезируемые ими. Вторичными их называют потому, что они не участвуют в росте, развитии или репродукции растения. Их роль состоит в защите от ультрафиолетового излучения и влияния патогенов.

2.1. Полифенолы наземных растений. Крупнейшей группой полифенолов растительного происхождения являются флавоноиды, включающие флавоны (рис. 1В), изофлавоны, 4-фе-

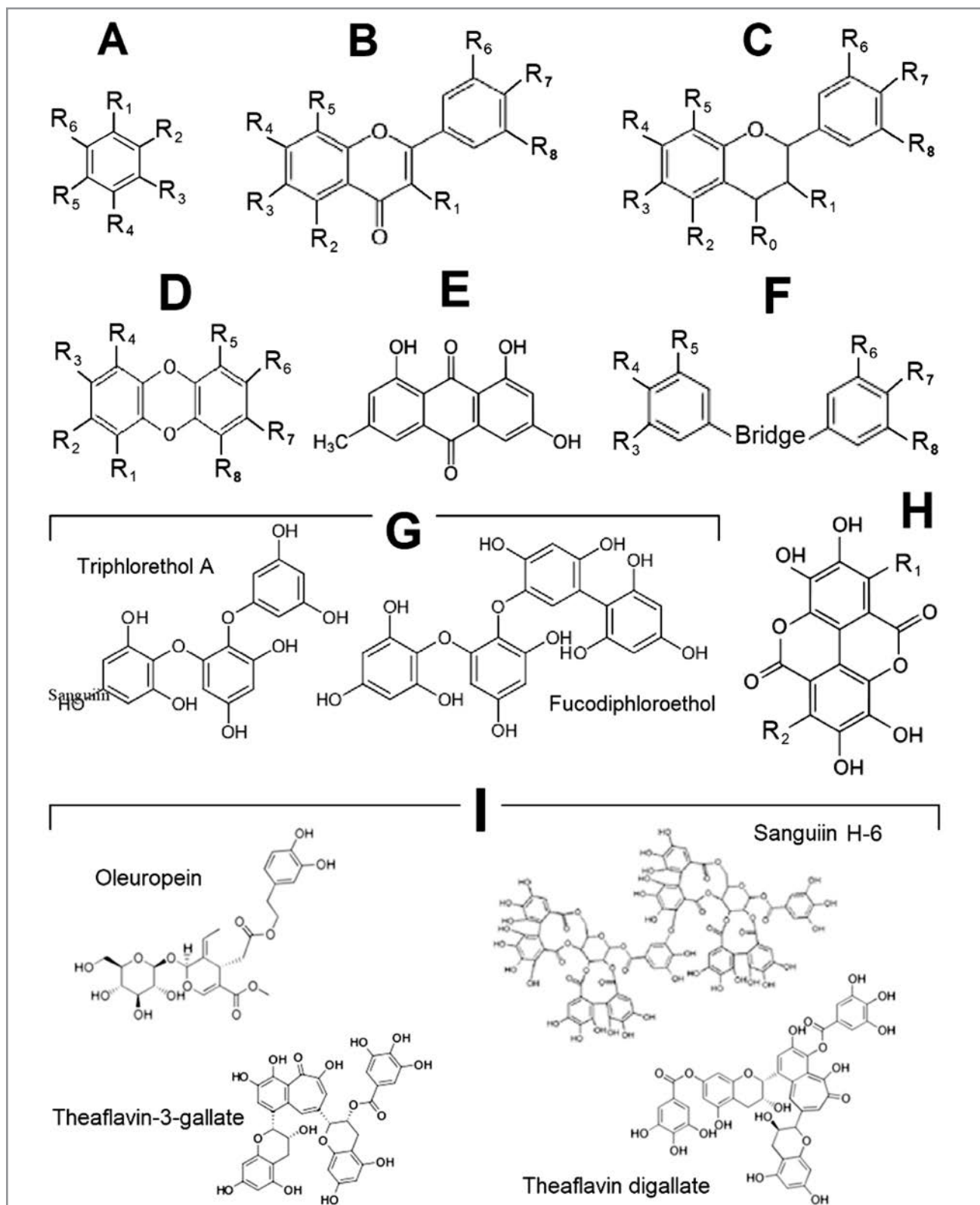


Рис. 1. Структурные формулы соединений, обсуждаемых в статье.

Примечание. А — соединения с одной фенольной группой; В — флавоны; С — катехины; D — дибензодиоксины; E — эмодин; F — комплексные дифенолы; G — сложные эфиры полифенолов; H — дилактон производные гексагидроксидифениловой кислоты; I — полифенолы с уникальной структурой.

Fig. 1. Structural formulas of the compounds discussed in the article.

Note. A — compounds with one phenolic group; B — flavones; C — catechins; D — dibenzodioxins; E — emodin; F — complex diphenols; G — esters of polyphenols; dilactone derivatives of hexahydroxydiphenyl acid; I — polyphenols with a unique structure.

нил-кумарины, катехины (рис. 1С), дибензодиоксины (рис. 1D), комплексные дифенолы (рис. 1F), сложные эфиры полифенолов (рис. 1G), дилактон производные гексагидроксибензиловой кислоты (рис. 1H), а также полифенолы с уникальной структурой (рис. 1I) [14–18].

Подавляющее большинство растительных фенолов являются полифенолами (РП), т.е. их молекулы содержат не одно, а несколько бензольных колец, что создаёт возможность присоединения различных боковых радикалов с увеличением числа бензольных ядер (рис. 1). Разнообразие растительных ПФ ещё больше усиливается из-за вариаций гликозидного остатка, т.к. в растениях полифенолы присутствуют не в чистом виде, а в форме соединений с различными моно- и олигосахаридами, только флавоноидов описано более 9000 [19]. Группа флавоноидов наиболее изучена, поскольку они не обладают токсичностью, могут синергически действовать с традиционными лекарствами, а их функциональные группы — взаимодействовать с различными клеточными мишенями и связываться с ними [20, 21].

К настоящему времени доказана поливалентность эффектов растительных полифенолов — установлены их антивирусная [22], антиоксидантная [23], противовоспалительная [24], иммуномодулирующая [25] и другие активности. Однако только около 15% из 300000 описанных видов растений систематически изучены на предмет их биологических эффектов. Поэтому обширная область исследований всё ещё остаётся открытой для изучения полифенолов, способствующих укреплению здоровья человека [26].

Лучше всего в группе флавоноидов изучена противовирусная активность кверцетина. Установлено, что, введенный перорально, он защищает мышей от летального вируса Менго [27]. Показано дозозависимое действие кверцетина в отношении полиовирусов типа 1, HSV-1, HSV-2 и респираторно-синтициального вируса (RSV) в культурах клеток [28]. Механизм действия кверцетина на вирусы HSV-1 и HSV-2 Р-У. Hung и соавт. [29] связали с блокированием прикрепления и проникновения возбудителя в клетку-хозяина. При этом кверцетин ингибирует активацию сигнального пути NF- κ B, необходимую для экспрессии гена HSV. Противовирусными свойствами обладают и другие флавонолы — кемпферол [30], рутин [31] и физетин [32].

Прямую внеклеточную вирулицидную активность по отношению к вирусу японского энцефалита показал флавоноид байкальского шлемника — байкалеин ($IC_{50} = 14,28$ мкг/мл) при введении его в культуру клеток Vero после адсорбции вируса [33]. Байкалеин оказывает ингибирующее действие и на вирус клещевого энцефалита, обладая прямой вирулицидной

активностью, а также влияя на адсорбцию и внутриклеточную репликацию вируса, что определяет его ценность в качестве высокоэффективного противовирусного средства [34].

Противовирусными свойствами обладают катехины чёрного и зелёного чая, относящиеся к флаванам. Результаты этих исследований изложены в ряде работ [35–37]. Достаточно хорошо изучено действие ресвератрола, противовирусные эффекты которого связывают с ингибированием вирусной репликации, синтеза белка, экспрессии генов и синтеза нуклеиновых кислот [38]. Ресвератрол — это природный полифенол стильбен, в большом количестве содержащийся в винограде, красном вине, шелковице и арахисе. Он нерастворим в воде, однако растворяется в этаноле и диметилсульфоксиде. Ресвератрол обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием — поглощает супероксид и гидроксил *in vivo* и *in vitro*, а также гидропероксильные радикалы липидов [39–40]. К сожалению, ресвератрол имеет низкую биодоступность при приёме внутрь, а также быстро метаболизируется в организме, что связано с ускоренным метаболизмом соединения в печени до глюкуроноидов и сульфатов. Однако к настоящему времени разработаны структурированные наночастицы, улучшающие биодоступность ресвератрола и продлевающие его высвобождение *in vivo* [41].

Установлено ингибирующее действие ресвератрола по отношению к вирусам Эпштейн — Барра, герпеса, респираторно-синтициальному вирусу, ВИЧ, энтеровирусу 71, вирусу гепатита С, цитомегаловирусу, человеческому риновирусу и пр. [38].

Таким образом, противовирусное действие полифенолов ряда наземных растений доказано в экспериментах на различных моделях.

2.2. Полифенолы морских водорослей. Полифенольные соединения содержатся в бурых, красных и зелёных морских водорослях. В зелёных и красных водорослях содержится большое количество различных фенольных соединений — бромфенолов, флавоноидов, фенольных кислот, фенольных терпеноидов и микоспорин-подобных аминокислот [42]. Бурые водоросли отличаются высоким содержанием флоротаннинов (ФТ), которые делятся на 6 групп в зависимости от характера структурной связи:

- флорэтолы (арилэфирные связи);
- фуколы (арил-арильные связи);
- фукофлорэтолы (эфирные или фениловые связи);
- эколы (дибензо-1,4-диоксин связи);
- фухалолаы (орто-пара-расположенные эфирные мостики, содержащие дополнительную гидроксильную группу);
- кармалолаы (дибензодиоксиновый фрагмент).

Мономерная единица ФТ — флороглюцин, который образуется посредством ацетат-малонатного (поликетидного) пути в аппарате Гольджи [43].

Антиоксидантная активность флоротаннинов в 2–10 раз выше по сравнению с аскорбиновой кислотой или токоферолом [44]. Таким образом, они способны предотвращать окислительный стресс и повреждения клеток при патологических процессах (рис. 2).

Мировой опыт морской фармации свидетельствует об огромном потенциале морских гидробионтов в качестве сырья для оригинальных фармацевтических субстанций и лекарств [46–49]. Полифенольные соединения, полученные из морских водорослей, как и полифенолы из наземных растений, способны оказывать противовирусное действие. Ряд соединений из этих гидробионтов, включая альтернативные противовирусные препараты, коммерчески доступны на фармацевтических рынках [50].

В последние годы за рубежом проводятся интенсивные исследования противовирусной активности полифенольных соединений из морских водорослей. При этом отмечают, что к ПФ чувствительны преимущественно оболочечные вирусы. Однако появляются и другие данные. Так, E. B. Kim и J. H. Kwak [51] установили ингибирующую активность ФТ из бурой водоросли *E.bicyclis* по отношению к вирусу папилломы человека. S.-H. Eom и соавт. [52] показали возможность использования ФТ из *E.bicyclis* при норовирусной инфекции. По их данным, ФТ предотвращают прикрепление вируса к клеткам хозяина. Флоротаннины из водоросли *E.cava* были использованы для усиления защиты против безоболочечного РНК-вируса геморрагической септицемии (VHSV) — высококонтагиозной болезни пресноводных и морских рыб [53].

Флоротаннины водорослей ингибируют жизненно важные белки вирусов. Так, флорофукофуроскоп А с $IC_{50}=13,48\pm 1,93$ мкМ ингибировал синтез белка вируса гриппа А (H1N1 и H9N2), а также снижал экспрессию NA и HA, наиболее сильно в дозе 40 мкМ [54]. Близкие результаты с использованием в качестве модели вируса гриппа были получены Y. B. Ryu и соавт. [55]. M. J. Ahn и соавт. [56] показали ингибирующее действие 8,8-биэкола и 8,4-диэкола из водоросли *E.cava* на уровень обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ-1. M. Wink [57] подтвердил, что полифенолы способны легко связываться с липопротеинами оболочки вируса, что может предотвратить инвазию возбудителя в клетки хозяина.

С появлением в популяции в 2020 г. SARS-CoV-2 в разных странах стали исследовать возможности применения фенольных соединений из наземных и морских растений для создания эффективных безвредных средств лечения и профилактики коронавирусной инфекции. Следует обратить внимание на тот факт, что уже раньше, с появлением коронавирусов — возбудителей SARS и MERS, начались исследования потенциала этих биологически активных соединений в качестве противовирусных средств [39].

Из-за плейотропной активности, ярко выраженных противовирусных эффектов и отсутствия токсичности полифенольные соединения растений и их производные могут представлять собой целевые соединения, которые со временем, несомненно, обогатят арсенал лекарственных средств против SARS-CoV-2.

3. Структура вириона и жизненный цикл SARS-Cov-2

Коронавирусы найдены как у человека, так и у животных. Обычно они вызывают лёгкие воспалительные процессы в дыхательных путях. Более серьёзные клинические случаи ранее были вызваны SARS и MERS-коронавирусами [58].

Вирион представляет собой округлую (90–140 нм) плейоморфную частицу (рис. 3). В липидную оболочку погружены три структурные трансмембранные белковые структуры:

— Тримеры гликозилированного белка S (1 273 aa, 141,0 kD)¹, формирующие характерные булавовидные пепломеры² (9–12 нм). Шипы на поверхности коронавируса частично имеют те же характеристики, что и другие 4 человеческих коронавируса (HCoV-NL-63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NKU1), вызывающих лёгкие респираторные заболевания [59].

— Наиболее многочисленный в составе вириона гликозилированный белок M (222 aa, 25,0 kD) с трёхзаходной NexoCendo-топологией [60, 61]. М-гликопротеин определяет форму вируса и представляет собой центральный драйвер сборки вируса.

— Пентамеры белка E (75 aa, 8,2 kD), которые представлены в небольшом количестве (порядка 20 копий на вирион);

— Нуклеокапсид (70 нм), имеющий спиральную симметрию и формирующийся фосфорилированным белком N (409 aa, 45,5 kD), который нековалентно связан с одиночным сегментом вирионной геномной РНК-позитивной полярности (вРНК⁺) длиной 26,4–31,7 т. п. о. (29 903 nt) [60, 61]. Белок N связан с вирусной РНК и экспресси-

¹ Здесь и далее приводятся расчётные значения молекулярных масс без учёта посттрансляционных модификаций согласно нуклеотидной последовательности прототипного штамма SARS-CoV-2/Wuhan-Hu-1 (GenBank ID: NC_045512).

² Булавовидные пепломеры, образующие хорошо различимое «короновидное обрамление» на негативно-контрастированных электронно-микроскопических снимках, и дали название семейству Coronaviridae.

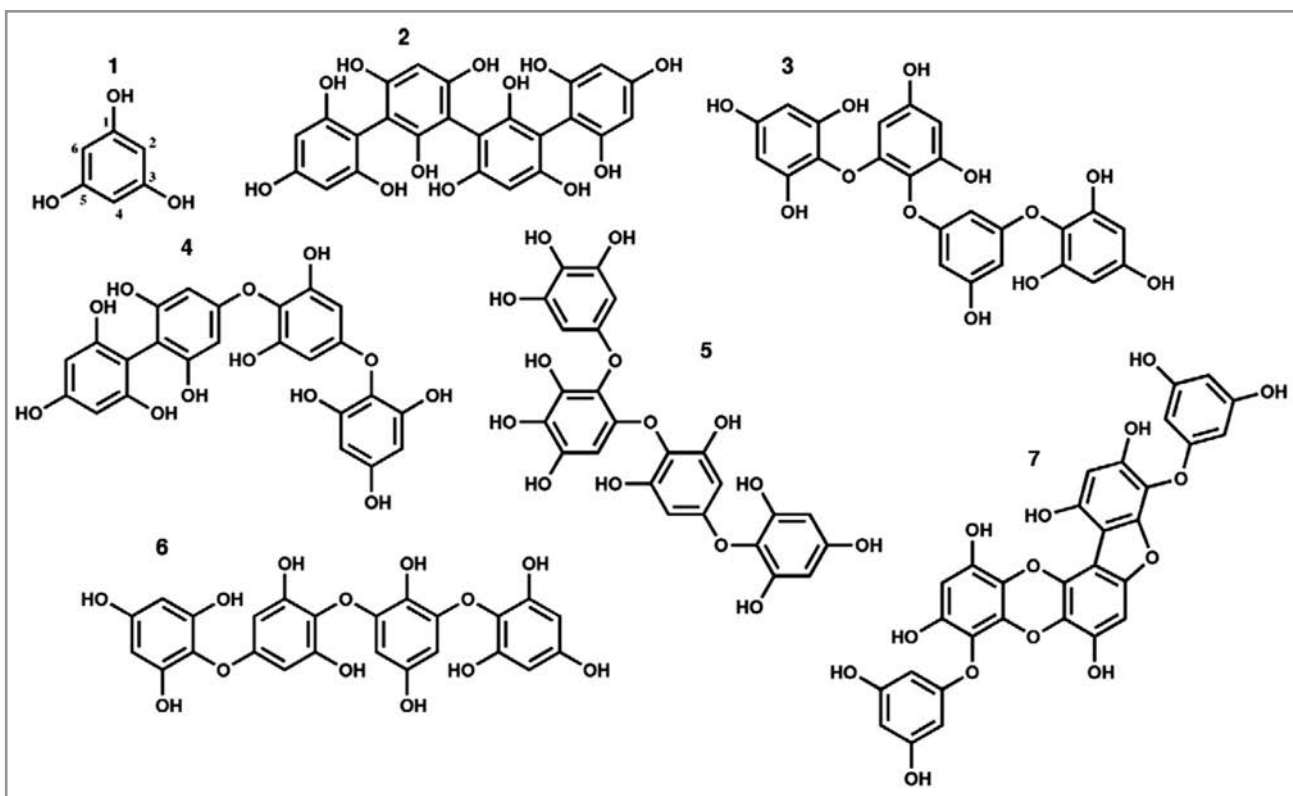


Рис. 2. Химическая структура различных типов флоротаннинов.

Примечание. Флороглюцинол (1); тетрафукол А (2); тетрафторэтол В (3); фукодифлорэтол А (4); тетрафухалол А (5); тетраизофухалол (6); флорофукофуорэкол (7) [45].

Fig. 2. Chemical structure of various types of phlorotannins.

Note. Phloroglucinol (1); tetrafulcol A (2); tetrafluoroethol B (3); fucodiphlorethol A (4); tetrafulhalol A (5); tetraisufuhalol (6); florofukofuroecol (7) [45].

руется в организме хозяина в начале инфекции. Он играет решающую роль в патогенезе, способен взаимодействовать с другими структурными белками, а также с белками хозяина, повышая эффективность транскрипции и сборки вируса.

Полногеномное секвенирование вируса SARS-CoV-2 показало, что он на 96% схож с SARS-подобным коронавирусом летучих мышей, а также на 79,5% идентичен SARS-CoV [62], а некоторые закодированные белки (главная протеиназа коронавируса, папаиноподобная протеиназа и РНК-зависимая РНК-полимераза) обладают 96% сходством с SARS-CoV. Всё это позволяет считать, что патогенетические механизмы развития инфекции у SARS-CoV-2 и SARS-CoV действуют по одному принципу.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень начинается со специфического взаимодействия (рис. 4А) рецептор-связывающего домена первой субъединицы спайкового гликопротеина вируса (S1-RBD — receptor binding in S1 subunit) с пептидазным доменом (PD — peptidase domain) клеточного рецептора — ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2 (рис. 4В)). До прикрепления к поверхности клетки-мишени субъединицы S1 и S2 спайкового белка сарбековировусов связаны ковалентно,

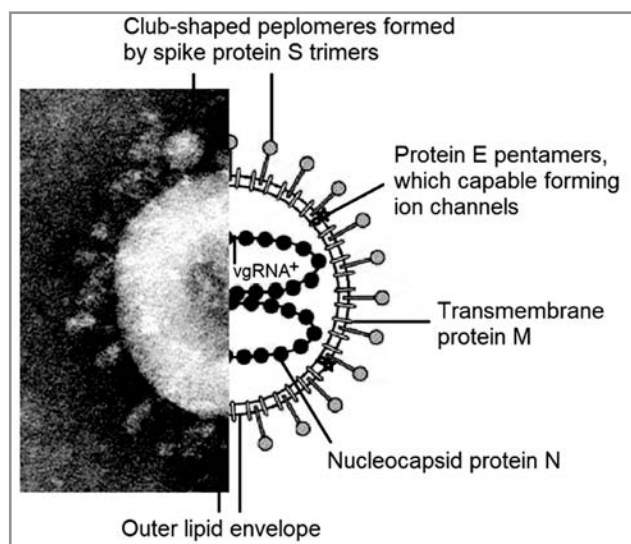


Рис. 3. Морфология вириона SARS-CoV-2 [3].
Fig. 3. Morphology of SARS-CoV-2 virion [3].

а после прикрепления — протеолитически расщепляются клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2 — transmembrane protease serine 2). После диссоциации комплекса S1-RBD(×PD-ACE2 высвобождается ра-

нее находившийся внутри второй субъединицы S-белка гидрофобный пептид слияния (S2-FP — fusion peptide in S2 subunit) (рис. 4C), который индуцирует слияние вирусной и клеточной мембран, и нуклеокапсид проникает в цитоплазму клетки (рис. 4D) [63]. У представителей подрода *Sarbecovirus* имеется дополнительный клеточный рецептор — CD147 [64–65]. Показано, что Neuropilin-1 (NRP-1) способен специфически взаимодействовать с S-белком и, по видимому, также выступать в качестве дополнительного рецептора SARS-CoV-2 [66–67].

Вирионная геномная РНК представляет собой односегментную молекулу РНК положительной полярности (вРНК⁺), которая m7G-кэпирована на 5' и полиаденилирована на 3' конце подобно клеточным мРНК, что «дезинформирует» рибосомы клетки-хозяина, и они начинают синтезировать на матрице вРНК⁺ два протяжённых полипептида: pp1a и pp1ab (рис. 4E). Открытые рамки считывания (ORF — Open reading frame) — ORF 1a для pp1a и ORF 1a/1b для pp1ab — одновременно стартуют с позиции 266 nt в то время, как первые 255 nt составляют 5' UTR (5' terminus untranslated region — не транслируемая область на 5' конце). Около 70% рибосом успешно завершают синтез pp1a (4 406 аа, 489,9 кД), достигнув стоп-кодона UAA13483 в конце ORF 1a (рис. 4F). Однако некоторая часть рибосом наталкивается в процессе трансляции вРНК⁺ на шпильку 13 505–13 535 и сбивает

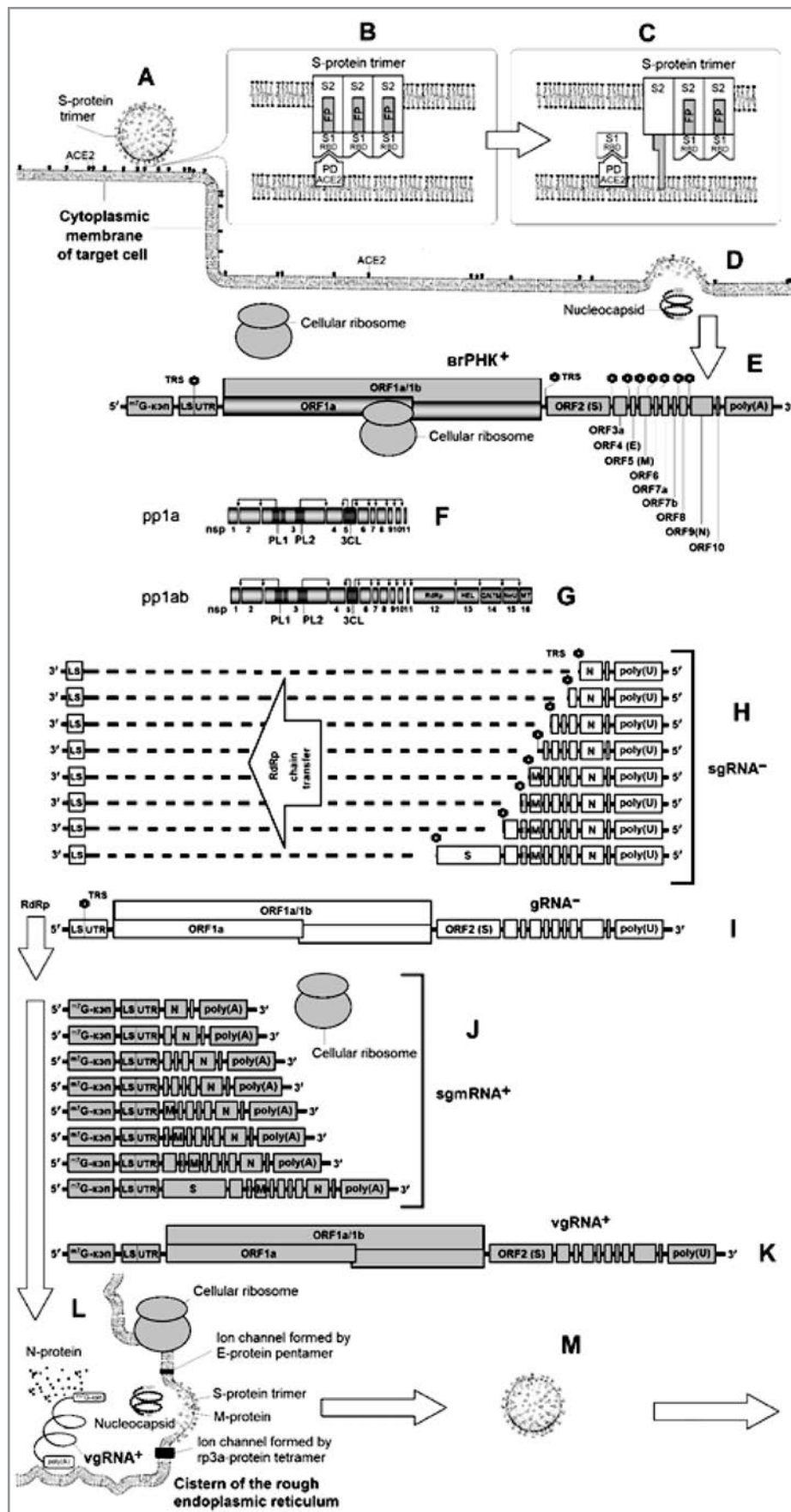


Рис. 4. Жизненный цикл SARS-CoV-2 [3].
Fig. 4. Life cycle of SARS-CoV-2 [3].

рамку считывания на — 1 (13 469 → 13 468) [3]. Полипептиды pp1a и pp1ab посттрансляционно расщепляются на 11 и 16 неструктурных белков (nsp — nonstructural protein), соответственно, выполняющих регуляторную функцию: nsp1 (180 aa, 19,6 kD) расщепляет хозяйские мРНК, ингибирует продукцию интерферонов (ИФН), блокирует клеточный цикл; nsp2 (638 aa, 70,5 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp3 (1 945 aa, 217,3 kD) является АДФ-рибоза-1' фосфатазой и протеазой; nsp4 (500 aa, 56,2 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp5 (306 aa, 33,8 kD) — протеиназа; nsp6 (290 aa, 33,0 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp7 (83 aa, 9,2 kD) связывается с одноцепочечными РНК и входит в состав белкового комплекса РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp — RNA-dependent RNA-polymerase); nsp8 (198 aa, 21,9 kD) входит в состав белкового комплекса RdRp; nsp9 (113 aa, 12,4 kD) связывается с одноцепочечными РНК; nsp10 (139 aa, 14,8 kD) формирует «цинковый палец»; nsp11 (13 aa, 1,3 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp12 (932 aa, 106,7 kD) основной белок RdRp-комплекса; nsp13 (601 aa, 66,9 kD) является 5'→3' геликазой (Hel — Helicase); nsp14 (527 aa, 59,8 kD) обладает активностью 3'→5' экзорибонуклеазы (требуется для исправления ошибок RdRp) и гуанин-N7-метилтрансферазы (GN7M — guanine-N7-methyltransferase); nsp15 (346 aa, 38,8 kD) — эндо-рибонуклеаза (NendoU, NeU — Endoribonuclease); nsp16 (298 aa, 33,3 kD) является 2'-O-метилтрансферазой (O-MT — 2'-O-methyltransferase), метилирующей два первых нуклеотида после m7G-кэпа. Полипротеин pp1a и N-концевая часть pp1ab содержат три фрагмента с протеолитической активностью: папаин-подобные PL1, PL2 (PL — papain-like protease) и химотрипсин-подобный 3CL (3C-like peptidase), сайты расщепления для которых представлены на рис. 4F–G.

Важную роль в реализации последующих этапов жизненного цикла вируса играет RdRp (белковый комплекс nsp7, nsp8 и nsp12), которая синтезирует на матрице vРНК+ субгеномные РНК отрицательной полярности (сРНК-) с разрывом цепи. Сигналом для переноса цепи является так называемая последовательность регуляции транскрипции (TRS — transcription regulation sequence), которая у SARS-CoV-2 имеет вид гексамера 5' ACGAAC 3'. Всякий раз, достигая TRS, RdRp может либо двигаться дальше вдоль матрицы vРНК+ (в направлении 3' → 5'), либо осуществить перенос точки синтеза к лидирующей последовательности (LS — leader sequence) в 5' UTR (рис. 4H). В том случае, если RdRp пропускает первые восемь TRS и достигает TRS в позиции 70–75, то результатом синтеза становится геном-

ная РНК негативной полярности (гРНК-) (рис. 4I). Затем RdRp, используя в качестве матрицы уже сРНК- и гРНК-, синтезирует, соответственно, субгеномные матричные РНК позитивной полярности (сгРНК+) (рис. 4J) и новые vРНК+ (рис. 4K), которые копируются nsp14 и nsp16. Клеточные рибосомы, связанные с шероховатым эндоплазматическим ретикулумом, используя в качестве матрицы сгРНК+, синтезируют структурные и регуляторные белки в соответствии с имеющимися ORF. Структурные и регуляторные белки SARS-CoV-2 накапливаются в цистернах шероховатого эндоплазматического ретикулума. Молекулы нуклеокапсидного N-белка связываются с vРНК+ и формируют нуклеокапсиды дочерних вирионов (рис. 4L). Нуклеокапсидный белок содержит сайт ядерной локализации (NLS — nuclear localization signal), который с точностью до двух аминокислотных замен совпадает с таковым для SARS-CoV, и может приводить к проникновению N-белка и/или нуклеокапсида в ядро, что не является обязательной стадией жизненного цикла вируса, но может играть свою роль в патогенезе [3, 68–69]. В отличие от большинства оболочечных вирусов, использующих цитоплазматическую мембрану клетки-хозяина, коронавирусы используют мембрану эндоплазматического ретикулума (рис. 4L). При этом молекулы S-белка тримеризуются и создают внешние пепломеры, а трансмембранный М-белок придаёт участку мембраны необходимую жёсткость. Регуляторные белки (получаемые как в результате протеолитического расщепления pp1a и pp1ab, так и в результате трансляции сгРНК+) встраиваются в мембрану цистерн и создают молекулярные комплексы, которые начинают менять свою конфигурацию и изгибать участки мембраны, захватывая нуклеокапсид, при возрастании содержания в цистернах ионов K⁺ и Na⁺. Эти катионы закачиваются внутрь цистерны двумя типами ионных каналов: пентамерами E-белка и тетрамерами гр3а-белка. Небольшие количества ионных каналов могут включаться в состав вирионов как артефакты процесса почкования. Если выпячивание мембраны цистерны не сопровождается захватом полноценного нуклеокапсида, то могут формироваться дефектные вирусные частицы. Дочерние вирионы транспортируются в просвет комплекса Гольджи и покидают хозяйскую клетку (рис. 4M) путём использования её секреторных механизмов [3].

Всё вышеизложенное позволяет сделать заключение, что жизненный цикл SARS-CoV-2 (рис. 4) представляет множество потенциальных мишеней для противовирусного вмешательства. Подходы к разработке противокоронавирусных препаратов включают: воздействие на вирус на этапах

проникновения вирусной частицы в клетку, репликации вирусной нуклеиновой кислоты, высвобождения вирионов из клетки, а также воздействие на клеточные мишени хозяина.

4. Взаимодействие растительных полифенолов с лекарственными мишенями SARS-CoV-2

Терапевтические средства против коронавирусов можно разделить на две группы: средства, нацеленные на жизненно важные структуры вируса, и лекарства, действующие на клетки человека, а также на иммунную, антиоксидантную и другие системы организма хозяина. Такие методы лечения, как вакцины и моноклональные антитела могут со временем терять свою эффективность в связи с мутациями вируса, в то время как лекарства, нацеленные на вирусные мишени и на рецепторы клеток хозяина, имеют более интересные перспективы.

К моменту наступления пандемии, вызванной SARS-CoV-2, эффективные специфические ингибиторы репродукции коронавирусов не были разработаны, хотя такие исследования уже давно проводились, и было показано, что ряд флавоноидов и их производных *in vitro* способны ингибировать репродукцию коронавирусов человека и животных [43].

В настоящее время поиск противовирусных веществ идет двумя путями:

1. Перепрофилирование имеющихся и скрининг вновь синтезированных соединений.
2. Направленный поиск природных биологически активных веществ, в большинстве случаев, с использованием компьютерного моделирования.

Лекарственное перепрофилирование фитомолекул, обладающих способностью ингибировать жизненно-важные белки вирусов, является прекрасной альтернативой на то время, пока создаются новые противовирусные лекарства, поскольку этот процесс экономичен и масштабируем за короткий промежуток времени. Понимание механизмов их связывания с SARS-CoV-19 может дать интересные результаты для разработки на этой основе лекарств против этого вируса [70]. Из-за сходства генома РНК SARS-CoV-2 и SARS-CoV, основных протеаз и первичного рецептора хозяина результаты исследований, проводившихся с SARS-CoV, по-видимому, можно в значительной степени экстраполировать на SARS-CoV-2.

4.1. Связывание полифенолов с S-белком.

При попадании коронавируса в организм поверхностные белки возбудителя связываются с членом суперсемейства лектинов С-типа, молекулой

CD209 (DC-SIGN), что способствует его проникновению в клетку [71]. В коронавирусах S-белок определяет тропизм вируса по его рецепторной специфичности и активности слияния мембран во время проникновения вируса в клетку [72]. S-белок SARS-CoV-2 содержит сайт расщепления, узнаваемый клеточной протеазой фурином. Он имеет два важных участка: S-1 и S-2. S-1 связывается с рецептором на поверхности клетки хозяина, а S-2 обеспечивает слияние мембран [73].

Ингибиторы проникновения коронавирусов делятся на три категории. Первая состоит из соединений, связывающихся с рецептором ACE2, вторая включает ингибиторы проникновения, связывающиеся с вирусом и предотвращающие его взаимодействие с рецепторами клеток хозяина; третий набор ингибиторов может препятствовать конформационным изменениям, предотвращая слияние SARS-CoV с клетками-мишенями [74].

Для проникновения в клетки вирусу необходимо расщепление S-белка протеазами по двум сайтам — S1/S2 и S2'. М. Hoffmann и соавт. [63] показали, что фурин расщепляет S-белок SARS-CoV-2 по сайту S1/S2, а ингибитор фурина блокирует расщепление. Авторы установили также, что сайт S1/S2 SARS-CoV-2 необходим для индуцированного вирусом слияния заражённых клеток с соседними и образования синцития. Они полагают, что ингибиторы протеаз, связанных с активацией S-белка, могут быть использованы для лечения COVID-19.

В 2004 г. китайские исследователи провели скрининг 121 экстракта из травянистых растений, произрастающих на территории Китая, и идентифицировали два соединения — лютеолин и кверцетин, ингибировавшие проникновение β-коронавируса SARS-CoV — ближайшего «родственника» SARS-CoV-2 — в клетки-мишени [75–77] и отличающиеся друг от друга одной гидроксильной группой. Эти флавоноиды присутствуют во многих наземных и морских растениях, в частности, в легко доступных фруктах и овощах [78]. В Китае и Японии лютеолин выпускается как биологически активная добавка (БАД) к пище, обладающая мощным антиоксидантным и противовоспалительным действием. В России проводятся исследования противовирусной активности лютеолина в форме препарата люромарин, получаемого из морской травы *Zostera asiatica* Miki, 1932 [79]. Лютеолин эффективно связывается с S2-субъединицей S-белка (рис. 4А), что нарушает его последующее взаимодействие с клеточными рецепторами (рис. 4В–С) и проникновение в клетку-мишень (рис. 4D) [75, 80].

С использованием метода *in silico* были найдены полифенольные соединения из кожуры граната (пуникалагин и пуникалин), ингибирующие активность фурина и других белков-мишеней, что делает их интересными для дальнейшей разработки противовирусных препаратов [81].

По данным Т. У. Но и соавт. [82], эмодин, содержащийся в корнях ревеня, способен эффективно конкурировать с S-белком за связывание с ACE2 в экспериментах *in vitro*. 50% ингибирующая концентрация составляет $IC_{50}=200$ мкМ [83]. В связи с этим эмодин рассматривается как одно из наиболее перспективных соединений для разработки лекарственных средств против COVID-19 с наименее ожидаемыми побочными эффектами и наиболее высокой целевой специфичностью [83].

Исследования методами молекулярного докинга и динамического моделирования позволили предсказать, что полифенолы из цитрусовых — тангеретин, гесперидин, нарингенин — и куркумы — куркумин — могут взаимодействовать с S-белком коронавирусов и препятствовать связыванию последнего с клеточными рецепторами [84–86]. Показано, что эпигаллокатехин галлат, содержащийся в большом количестве в зелёном чае, гербацетин из родиолы розовой [87], также обладают высокой степенью аффинности к спайковому гликопротеину SARS-CoV-2.

Н. J. Kwon и соавт. [88] обнаружили противовирусный эффект по отношению к вирусу эпидемической диареи свиней (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подвид *Pedacovirus*) у этаноловых экстрактов и пяти флоротаннинов, полученных из бурой водоросли *Ecklonia cava* Kjellman, 1885: флороглюцинола (1), экола (2), 7-флороэкола (3), флорофукофууроэкола (4) и диекола (5) [88].

Для определения противовирусной активности соединений *in vitro* были использованы две стратегии: блокирование связывания вируса с клетками (получение эффекта лечения одновременно с заражением) и ингибирование репликации вируса (получение эффекта после заражения). Применение первой схемы эксперимента позволило установить, что 2–5 компоненты обладают противовирусной активностью по отношению к вирусу ЭДС с IC_{50} в диапазоне от $10,8\pm 1,4$ до $22,5\pm 2,2$ мкМ. Соединения 2–5 полностью блокировали связывание вирусного белка с сиаловой кислотой при концентрациях менее 36,6 мкМ путём ингибирования гемагглютинации. Результаты использования второй схемы эксперимента показали, что эти соединения блокировали также репликацию вируса со значениями IC_{50} $12,2\pm 2,8$ и $14,6\pm 1,3$ мкМ, соответственно, путём ингибирования синтеза РНК и белка вируса, но не подавляли протеазу вируса.

Что касается цитотоксичности экстракта, то CC_{50} составляла 533,6 мкг/мл и колебалась от 374,4 до 579 мкМ для 4-го и 5-го соединений. Эксперименты проводили с использованием минимально токсичных (>90% жизнеспособности клеток) концентраций экстракта.

По активности ФТ распределялись следующим образом: диэкол ($16,6\pm 3,0$ мкМ) > 7 флоро-

глюциноэкол ($18,6\pm 2,3$ мкМ) > экол ($22,5\pm 2,3$ мкМ). Флороглюцинол был неактивен.

Активность ФТ связана с количеством гидроксильных групп. Таким образом, олигомеризация и существование циклопентанового кольца могут иметь значение для проявления противовирусной активности полифенолов по отношению к коронавирусам.

Авторы рекомендуют флорофукофууроэкол и диэкол из бурой водоросли *E. cava* как потенциальные препараты, которые действуют на важнейшие мишени вируса ЭДС и могут быть использованы в сельском хозяйстве (в качестве кормовых добавок), фармацевтической промышленности, а также для производства БАД к пище и продуктов функционального питания.

Таким образом, экспериментальными исследованиями доказано, что полифенольные соединения растений могут блокировать функции белка S коронавирусов, что нарушает проникновение возбудителя в клетки.

4.2. Блокирование полифенолами РНК-зависимой РНК-полимеразы. После заражения вирус проникает в клетку хозяина при помощи S-белка, прикрепляющегося к белку клетки-мишени ACE. В цитозоле вирус высвобождает содержимое — смесь белков и генетического материала. Для воспроизведения потомства возбудитель использует РНК. Механизм синтеза новой РНК осуществляется РНК-полимеразой, ферментом, образующим длинные цепи РНК. РНК-полимераза SARS-CoV-2, копирующая генетический материал вируса, обозначается как RdRP (РНК-зависимая РНК-полимераза). Блокирование этого фермента приводит к отмене репликации вируса, т. е. RdRP является подходящей мишенью для создания антикоронавирусных лекарств. Примером может быть ремдесивир — противовирусное средство, блокирующее РНК-полимеразу вируса Эбола и встраивающееся в копию РНК, чем предотвращается работа РНК-полимеразы вируса.

RdRP разных коронавирусов очень похожи. Например, RdRP SARS-CoV демонстрирует ~97% сходства последовательности с таковой SARS-CoV-2. Обращает на себя внимание тот факт, что не существует аналога человеческой полимеразы, похожей на последовательности RdRP CoV, т. е. ингибиторы RdRP могут служить терапевтической стратегией без риска перекрестов с человеческими полимеразами.

В настоящее время молекулярный докинг представляет собой мощный, рациональный, недорогой инструмент, играющий значительную роль в создании новых противовирусных препаратов. Используя этот метод, S. Singh и соавт. [70] проверили способность 100 природных полифенолов с потенциальными противовирусными свойствами, которые могут подавлять RdRP SARS-CoV-2,

и установили, что эпигаллокатехин-3-галлат, мирицетин и кверцетин обладают высокой аффинностью связывания с RdRP как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2. Кристаллическая структура TdRP была получена авторами из банка данных белков. При этом энергия связывания этих соединений с RdRP SARS-CoV-2 оказалась даже выше, чем у референс-препарата ремдесивира [70].

Используя молекулярный докинг, N.M. Abd El-Aziz и соавт. [89] также провели сравнительный анализ ингибирующего действия на RdRP SARS-CoV-2 ряда полифенольных соединений. В качестве препаратов сравнения были использованы ремдесивир и рибавирин. Все соединения были ранжированы в соответствии с показателем энергии связывания. В этом ряду препараты расположились в следующем порядке: ремдесивир>галловая кислота>кверцетин>кофеин>рибавирин>ресвератрол>нарингенин>бензойная кислота>олеуропеин>эллаговая кислота. Показатель энергии связи составил, соответственно: -8,51; -7,55; -7,17; -6,01; -5,79; -5,69; -5,54; -4,94 и -4,59 ккал/моль. Все протестированные полифенольные соединения образовали водородные связи с одной или двумя аминокислотами из нуклеотидтрифосфатного канала входа (NTP) в полимеразе SARS-CoV-2 за исключением кофеина и олеуропеина. Связывание ПФ с NTP полимеразы может влиять на проникновение субстрата и двухвалентных катионов в центральную полость активного центра, подавляя активность фермента. Более высокую аффинность связывания с RdRP проявили галловая кислота и кверцетин, что свидетельствует о возможности использования этих соединений в качестве ингибиторов фермента. При этом показатель связывания был близок к таковому лекарственного препарата. О положительных находках ингибиторов RdRP среди растительных полифенолов сообщают и другие авторы, отмечая при этом, что чаще всего эти соединения действуют одновременно и как ингибиторы основной протеазы, и S-протеина. Так, например, агатисфлавоин показал выраженный ингибирующий эффект по отношению к основной протеазе (-8,4 ккал/моль) и S-белку (-11,2 ккал/моль) [90]. Эти же авторы получили ещё 5 соединений, которые были идентифицированы как мощные ингибиторы основной протеазы, RdRP и S-белка. При этом все исследованные соединения не были канцерогенными и мутагенными.

4.3. Ингибирование полифенолами протеазной активности белков SARS-CoV-2. Протеолитические ферменты играют решающую роль в репликации коронавирусов (рис. 4F–G). В настоящее время внимание исследователей, обращено на поиск ингибиторов протеаз коронавирусов PL1pro, PL2pro и 3CLpro, которые содержатся в протеоме всех коронавирусов [91–92]. Коронавирусы с заблокированной протеазной активностью теряют способность к репликации в клетках. Важным до-

стижением науки можно считать тот факт, что недавно стала доступной кристаллическая структура протеазы 3CLpro, ещё обозначаемой как Mpro вместе с её ингибитором, что облегчило разработку структурно-специфических ингибиторов Mpro для борьбы с инфекцией COVID-19 [93]. Ингибирование этого фермента блокирует репликацию SARS-COV и усиливает противовирусный ответ [94]. Этот фермент является одним из белков, необходимых вирусу для размножения и быстрого распространения по организму. PLpro играет роль в созревании и высвобождении из клетки новых вирусных частиц, а также в ингибировании продукции интерферона I типа, синтезируемого клетками для защиты организма. Подавление синтеза интерферона происходит путём воздействия PLpro на ген ISG-15 в клеточных белках [95].

Исследование с применением молекулярного моделирования и виртуального скрининга позволило S. Bhatia и соавт. [87] среди 751 различных пищевых фенолов обнаружить шесть активных соединений (сангвиин, теафлавин галлат, теафлавин дигаллат, кемпферол, пуникалагин и протокатехцин), ингибиторов Mpro. Кроме того, производные сангвиина и теафлавина ингибировали S-гликопротеин SARS-CoV-2. Полифенолы зелёного (EGCG) и чёрного (теафлавин) чая оказались эффективными в качестве ингибиторов 3CLpro SARS-CoV-2 в зависимости от дозы с IC₅₀, соответственно, 7,58 мкг/мл и 8,44 мкг/мл. Оба соединения были нетоксичными. Более эффективным был полифенол зелёного чая EGCG. При этом полифенолы оказывали на 3CLpro SARS-CoV-2 не синергическое, а аддитивное действие. Авторы предлагают использовать в повседневной диете для повышения устойчивости организма к инфекции чёрный чай, богатый целебными полифенолами, поскольку он является экономичным и легко доступным источником этих полезных соединений [87, 96].

R. Ghosh и соавт. [97] исследовали восемь полифенолов, выделенных из зелёного чая, ранее проявивших ингибирующую активность против ряда вирусов. Все 8 полифенолов показали высокое сродство связывания с Mpro (от 7,1 до 9,0 ккал/моль). Однако только три из них (эпигаллокатехин галлат, эпикатехингаллат и галлокатехин-3-галлат) с высокой степенью аффинности взаимодействовали с одним или обоими каталитическими остатками (His41 и Cys145) Mpro. Авторы позиционируют эти три полифенола в качестве потенциальных ингибиторов SARS-CoV-2 и кандидатов в лекарственные препараты против COVID-19, хотя эпигаллокатехин галлат характеризуется низкой биодоступностью [98]. Максимальная переносимая доза этих полифенолов, выраженная в log мг/кг/день, находится в диапазоне от 0,438 до 0,506.

J.-Y. Park и соавт. [99] впервые в качестве ингибитора PLpro коронавируса SARS-COV исследовали

ФТ из морской водоросли *E.cava*. Из этанольного экстракта водоросли авторы получили 9 флоротаннинов. В экспериментах с применением бесклеточного анализа было установлено, что восемь ФТ (трифлоретол А, эккол, диоксинодегидроэкол, 2-флорэкол, 7-флорэкол, фукодифлорэтол, диэкол и флорофукофуроскол А) являются дозозависимыми конкурентными ингибиторами SARS-CoV-3CLpro. При этом показатель IC_{50} варьировал от $2,7 \pm 0,6$ (диэкол) до $164,7 \pm 10,8$ мкМ (трифлорэтол А). Лучший ингибирующий эффект проявил диэкол, обладающий двумя экологическими группами, связанными дифениловым эфиром.

В более поздней работе J.-Y. Park и соавт. [100] разработали ингибитор папаин-подобной протеазы MERS-CoV из наземного растения — бумажной шелковицы (*Broussonetia papyrifera* L).

D. Gentil и соавт. [101] нашли сильные ингибиторы Mpro, используя вычислительные методы и скрининг библиотеки морских природных продуктов. Среди природных веществ морского происхождения идентифицировано 17 потенциальных ингибиторов Mpro SARS-CoV-2. Наиболее многообещающие ингибиторы SARS CoV-2 Mpro в основном представлены флоротаннинами, выделенными из бурой водоросли *Sargassum spinuligerum* [102]. Однако и другие виды саргассовых водорослей, богатых флоротаннинами, включая флорэтоты, фухалолы и фукофлорэтоты, могут быть ингибиторами Mpro [103]. Авторы установили, что из всех изученных при помощи молекулярного докинга соединений три оказались флоротаннинами из бурой водоросли *E.cava*, которая была ранее описана как гидробионт со значительным числом полезных свойств (гипотензивные, антиоксидантные, противовирусные и пр.), а диэкол, полученный из неё, описан как мощный ингибитор Mpro SARS-CoV-1 с $IC_{50} = 2,7$ мкМ.

Несмотря на известные полезные свойства мёда, нет прямых доказательств его эффективности при COVID-19. В связи с этим, определённый интерес представляет работа M. A. I. Al-Natamleh и соавт. [104], в которой изложены вероятные механизмы действия биологически активных веществ, содержащихся в этом ценнейшем природном продукте в качестве антикоронавирусных соединений. Молекулярный докинг природных фенольных соединений мёда позволил установить, что кофейная кислота, фенетиловый эфир кофейной кислоты, галангин и хризин могут ингибировать 3CLpro и, таким образом, подавлять репликацию вируса. Такими же свойствами обладают гесперидин и розмариновая кислота, содержащиеся в мёде. При этом гесперидин был единственным соединением, которое может связываться с RBD S-белка SARS-CoV-2 и блокировать адгезию вируса на клетках-мишенях [104].

Однако исследования полифенольных соединений наземных растений в качестве антикоро-

навирусных агентов, несмотря на весьма обнадеживающие результаты, находятся ещё на стадии экспериментов [105].

4.4. Ингибиторы ионных каналов, формируемые белками SARS-CoV-2. Виропорины, или ионные каналы, формируемые вирусными белками (рис. 4L), являются одними из наиболее универсальных белковых мишеней вирусов [106].

Известно, что некоторые вирусы кодируют ионоселективные каналы, которые встраиваются в мембрану инфицированной клетки. В настоящее время описано всего 29 опасных для человека вирусов, в цикле репродукции которых принимают участие ионные каналы. В их число входит SARS-CoV-2, катион-селективный канал которого участвует в механизме высвобождения вируса. Соединения, ингибирующие ионные каналы, могут быть источниками для разработки новых терапевтических противокоронавирусных агентов.

S. Schwarz и соавт. [107] исследовали способность кемпферола и его производных блокировать канал тетрамеров gp3a-белка SARS-CoV. Наиболее эффективным оказался гликозид югландин с остатком арабинозы и эмодин, что позволило авторам рекомендовать эти соединения в качестве кандидатов на роль лекарственных средств, учитывая, что эти соединения отличаются высокой растворимостью.

4.5 Ингибирование нуклеокапсидного протеина. Помимо главной протеазы коронавируса интерес в качестве лекарственных мишеней представляет также нуклеокапсидный белок (N) коронавируса (рис. 4L), один из структурных белков вириона, участвующий в процессах транскрипции и сборки вирусных частиц. Нуклеокапсидный белок коронавируса инициирует продукцию провоспалительных цитокинов, блокирует реакции врождённого иммунитета и вызывает апоптоз инфицированных клеток [108]. В исследовании C. Roh [109] показано, что катехин галлат и галлокатехин галлат блокируют взаимодействие N-белка SARS со специфическими олигонуклеотидами.

Растительные полифенолы могут ингибировать сразу несколько жизненно важных белков коронавируса. Так, например, докинг-анализ показал, что гесперидин может подавлять 3CLpro, белок геликазу, S-белок, рецептор ACE2 и препятствовать взаимодействию S-белка с ACE2-рецептором (S-белок/ACE2) [110].

5. Взаимодействие полифенолов с рецепторами клеток хозяина

5.1 ACE2 рецептор — потенциальная мишень для скрининга средств терапии COVID-19. ACE2-рецептор, человеческая карбоксипептидаза,

трансмембранный белок 1 типа находится во многих тканях (лёгкие, сердце, кровеносные сосуды, почки, печень, эпителиальные клетки. ACE2 — ключевой фермент в физиологической ренин-ангиотензиновой системе, поскольку он гидролизует сосудосуживающий ангиотензин II с образованием вазодилатирующего ангиотензина [111]. ACE2 имеет внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксипептидазный сайт, а также короткий внутриклеточный C-концевой цитоплазматический хвост [112]. Белок ACE2 существует в двух формах — клеточной (связанной с мембраной) и циркулирующей (растворимой). Помимо влияния на кровяное давление, он подавляет воспаление, главным образом, в лёгочной ткани, участвует в транспорте аминокислот и поддерживает жизнедеятельность микробиома кишечника [111].

Рецептор ACE2 является транспортёром, местом входа коронавируса, в том числе SARS-CoV-2, в клетки-хозяева и является ещё одной привлекательной потенциальной мишенью для создания средств лекарственной терапии коронавирусных инфекций. Скрининг лигандов ACE2 с достаточно сильной аффинностью, способных ингибировать проникновение вируса, позволил выявить ряд полифенолов в качестве перспективных кандидатов для этой цели. Так, при помощи молекулярного докинга с использованием компьютерной модели белка S SARS-CoV-2, взаимодействующего с рецептором ACE2, удалось показать, что эриодиктиол — флавоноид, обнаруженный в *Eriodictyon californicum* (Yerba santa — «святая трава») проявляет высокую степень аффинности с частью рецептора ACE2 [113]. Ранее [114] было установлено, что другой полифенол из этого растения, стерубин, обладает противовоспалительным действием.

Другие авторы [115] при помощи цифровых методов обнаружили, что полифенолы катехин и куркумин могут связываться с ACE2 и S-белком вируса. При этом катехин связывается с S-белком и ACE2 с энергией связывания 10,5 ккал/моль и 8,9 ккал/моль, соответственно. Куркумин связывается с белком S и ACE2 с меньшей аффинностью — 7,9 ккал/моль и 7,8 ккал/моль, соответственно. Таким образом, эти два белка могут использоваться для терапевтического вмешательства при COVID-19.

Необходимо заметить, что, хотя эксперименты *in silico* оказывают большую помощь в выявлении лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции, необходимы исследования установленных лекарств *in vivo* и *in vitro*, чтобы доказать, влияют ли полифенолы на проникновение вируса в клетки.

Результаты, полученные К. Kuba и соавт. [116], объясняют на молекулярном уровне тяжесть

SARS-CoV-инфекций. При инфицировании коронавирусами S-белок вируса снижает экспрессию ACE2. При этом инъекции S-антигена мышам с инактивированным или нокаутированным ACE2 усугубляет острую лёгочную недостаточность *in vivo* у животных. Доказано также, что проникновение вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 блокируется растворимой формой ACE2 [117], т. е. растворимый рекомбинантный белок ACE2 является рецептором-ловушкой для S-белка и имеет терапевтический потенциал для широкого спектра показаний [118]. Ослабить тяжёлое повреждение лёгких можно путём введения рекомбинантного ACE2. Следует заметить, что взаимодействие S-белка с ACE2 SARS-CoV-2 в 10 раз сильнее, чем у SARS-CoV, что в определённой степени может объяснить более высокую инфекционность первого.

В качестве потенциального средства для лечения COVID-19 предлагают нарингенин, флавоноид цитрусового происхождения, поскольку он не только снижает активность рецептора ACE2, но и ингибирует основную протеазу и 3CLpro SARS-CoV-2, а также уменьшает воспалительную реакцию [119].

Механизмы взаимодействия полифенолов с ACE2 различны для разных соединений. Так, фенольные кислоты и флавоноиды ингибируют ACE2 путём взаимодействия с ионом цинка в активном центре. Другие соединения, например, ресвератрол и пирогаллол могут ингибировать ACE2 за счёт взаимодействия с аминокислотами в активном центре и тем самым блокировать каталитическую активность ACE2 [120]. Наиболее сильно ACE2 ингибируют кверцетин, кемпферол и рутин. Значения IC₅₀, полученные для флавоноидов, находятся в диапазоне от 0,41 до 1,4 мМ.

5.2. Полифенолы растений — ингибиторы трансмембранной сериновой протеазы II типа (TMPRSS2). Для проникновения в клетки, кроме рецептора ACE2, SARS-CoV-2 использует сериновую протеазу TMPRSS2 — критический фактор праймирования шиповидного белка S, что является обязательным этапом проникновения вируса в клетки хозяина, при котором происходит слияние мембран вируса и клетки и который облегчает процесс проникновения вируса [121–123]. S. Matsuyama и соавт. [124] установили, что экспрессия TMPRSS2 делает клетки чрезвычайно чувствительными к вирусу. В связи с этим поиск агентов, способных подавлять экспрессию этого фермента в клетках человека, является перспективной терапевтической стратегией [125]. Инактивировать экспрессию TMPRSS2 могут растительные полифенолы. Так, кемпферол способен инактивировать экспрессию фермента на 49,14 и 79,48% при использовании доз соединения 5 и 15 мкМ, соответственно [126]. K. Mouni и соавт. [127] установили, что стандартно-

зованный состав флавоноидов, включающий лютеолин, кверцетин и кемпферол, значительно ингибировал TMPRSS2. При этом при низких дозах биологически активных веществ они проявляли синергетический эффект. Однако, по мнению В. Bernaba и А. Pandiella [128], эффективность и безопасность этих соединений в клинических условиях у пациентов с COVID-19 до настоящего времени не ясны, поскольку клиническое применение флавоноидов при этой болезни, хоть и чрезвычайно перспективно, однако может ограничиваться способом введения, состоянием ЖКТ пациента, стадией болезни [123].

5.3. Геликаза (nsP13) SARS CoV — потенциальная мишень для разработки ингибиторов вируса. Геликазы — белки, разделяющие двухцепочечную нуклеиновую кислоту, встречаются как у про-, так и у эукариот, где они необходимы для реализации широкого спектра биологических процессов, таких как, репликация генома, рекомбинация и пр. [129–132]. Полифенолы растений и здесь находят точку приложения своих положительных свойств. Установлено, например, что флавоноиды мирицетин и скутеллареин, характеризующиеся выраженным противовоспалительным, антинейродегенеративным, противовирусным и пр. действием, являются эффективными ингибиторами геликазы. Однако эти исследования следует продолжать, т. к. многие моменты этого процесса ещё не ясны.

5.4. Нейропилин-1 (NRP-1) — новая потенциальная мишень для лекарственных воздействий. Две группы учёных независимо друг от друга установили, что S-белок вируса SARS-CoV-2 распознает не только рецептор ACE2, но и другой белок на поверхности человеческих клеток — нейропилин-1, что увеличивает агрессивность возбудителя по сравнению с другими коронавирусами. Присутствие этого белка способствует инфицированию клеток вирусом, а антитела к нейропилину-1 подавляют инфекцию [133, 134]. Экспрессия нейропиллина высока в клетках дыхательных путей, кровеносных сосудов и в нейронах. Оба коллектива учёных описали и экспериментально подтвердили возможность создания противовирусного лечения, основанного на ингибировании нейропиллина-1. NRP-1 связывается с фрагментом спайкового белка с высокой энергией связи — 1219,1 ккал/моль [135]. Авторы установили также, что гесперидин — основное флавоноидное соединение, содержащееся во фруктах (апельсинах, лимонах), блокирует NRP-1, что даёт возможность использовать его без опасения в составе сборов, поскольку это соединение нетоксично. Кроме того, гесперидин обладает антиоксидантной активностью и противовоспалительным действием, связанным с подавлением продукции противовоспалительных цитокинов

[136]. Гесперидин можно включать в терапию COVID-19 на ранней стадии заражения, что может уменьшить вирусную нагрузку, предотвратить тяжёлое прогрессирование болезни и ограничить передачу от человека к человеку [135].

5.5. Липидные рафты как мишени для ингибирования SARS-CoV-2. Липидные рафты представляют собой отдельные липидные домены во внешнем слое плазматической мембраны, богатые гликофинголипидами, холестерином, глицерилфосфатидилинозитол-заякоренными белками и сигнальными белками [137]. Они активно участвуют в различных молекулярных процессах в организме. Липидные рафты содержат множество рецепторов, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях и играют ключевую роль в регуляции воспаления [138]. Ряд вирусов (например, ВИЧ, вирус гриппа) используют липидные рафты хозяина в качестве «точки входа» из-за того, что рафты имеют высокую концентрацию рецепторов, используемых для связывания и направления патогена, а также связанный с ним механизм эндоцитоза, готовый к приёму облигатного внутриклеточного паразита. Липидные рафты служат также платформой для сборки патогенов (например, ВИЧ) и точкой выхода (вирусы Эбола, ВИЧ и ВГВ) [139]. Важной особенностью SARS-CoV и SARS-CoV-2 [140] является способность к передаче от клетки к клетке, что позволяет вирусу избегать контакта с антителом. Для передачи возбудителя от клетки к клетке путём образования каналов или синцития необходимы интактные липидные рафты [141]. В связи с этим нацеливание на липидные рафты хозяина может быть эффективной стратегией снижения инфекционности SARS-CoV-2. Преимущества этого метода лечения представлены в работе [142], где они сформулированы следующим образом:

- метод нацелен на элемент патогенеза, общий как для острой инфекции, так и остаточных явлений и сопутствующих заболеваний;

- липидные рафты представляют собой клеточный элемент, устойчивый к быстрому мутагенезу, в связи с чем предлагаемые методы лечения могут быть использованы и в будущих пандемиях;

- в данной стратегии используются и тестируются те лекарственные средства, которые используются для других болезней, где доказано, что терапевтические дозы данного лекарственного средства безопасны;

- данный метод можно использовать как самостоятельную терапию, так и в сочетании с другими терапевтическими подходами.

Однако, несмотря на успехи экспериментальных исследований, до сих пор ни одно лекарство, действующее, в основном, за счёт разрушения липидных рафт, не было одобрено для клиниче-

ского применения в качестве противовирусного средства.

Коронавирусы чувствительны к снижению холестерина в клеточных мембранах [143], поэтому истощение холестерина в этих клеточных структурах способствует снижению инфекционности вируса [144].

Что касается растительных полифенолов, то многие из них снижают уровень холестерина в организме. В частности, катехины и флавоноиды зелёного чая снижают содержание в крови общего холестерина и липопротеинов низкой плотности оказывая антиатерогенное действие и уменьшая риск развития атеросклероза [145].

Заключение

Полифенолы — уникальные соединения, содержащиеся в высоких концентрациях в наземных и морских растениях, что с учётом простоты культивирования и обработки делает эти объекты флоры привлекательными в качестве дешёвого источника фармацевтических субстанций — основы новых лекарственных препаратов, а также компонентов биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания. Эти вещества обладают множественной биологической активностью, т. е. являются мультивалентными биорегуляторами.

Полифенолы способны вмешиваться в разные этапы жизненного цикла коронавирусов, что характеризует их как многоцелевые препараты, действующие на жизненно важные белки возбудителя. Эти соединения блокируют первую стадию (прикрепление возбудителя к поверхности клетки) вирусной инфекции, предотвращают распространение вируса, способность развиваться и приобретать лекарственную устойчивость, а также в ряде случаев оказывают прямое антивирусное действие. Растительные полифенолы ингибируют вирусную репликацию путём блокирования жизненно важных ферментов вируса, подавляют процесс высвобождения из клетки вирусных частиц. Другие виды биологической активности полифенолов — противовоспалительная, антиоксидантная, иммуномодулирующая, антиоксидантная становятся жизненно важными в случае позднего выявления болезни, тяжёлого или осложнённого течения, где ведущую роль в патогенезе играют роль не вирусные, а реактивные процессы, присоединение бактериальной инфекции. Следует отметить тот факт, что полифенолы воздействуют на жизненно важные процессы, общие для тяжёлых вирусных воспалительных процессов, независимо от конкретной этиологии болезни — продукцию провоспалительных цитокинов, миграцию клеток в очаг воспаления и пр. Следовательно, полифенолы могут

быть основой для разработки лекарственных препаратов, эффективно воздействующих на врождённый иммунитет при разных вирусных инфекциях, а также при появлении новых генетических вариантов SARS-CoV-2.

Комбинирование таргетных технологий показало их многочисленные преимущества в борьбе с вирусными болезнями. Полифенолы у пациентов с COVID-19 могут использоваться в комбинации с официальными лекарственными препаратами, что даёт возможность уменьшать дозу синтетических терапевтических средств и тем самым снижать развитие побочных эффектов.

В настоящее время много работ посвящено проблеме использования растительных полифенолов в составе диеты для профилактики и лечения COVID-19. Так, G. Messina и соавт., [146] считают, что использование при этой болезни специальной диеты, обогащённой полифенолами/флавоноидами может уменьшить воспаление и заблокировать транслокацию NF-κB. Однако при этом необходимо учитывать низкую биодоступность этих веществ, высокий уровень их биотрансформации в кишечнике.

Тем не менее, по-видимому, флавоноиды могут применяться в комплексе терапевтических, а не профилактических мероприятий, поскольку большинство исследований свидетельствуют о прямом связывании флавоноидов с вирусными мишенями [20]. Что касается их биодоступности, то флавоноиды могут вводиться в организм не только пероральным путём, но и ингаляционным при помощи ингаляторов, небулайзеров и пр., в крайнем случае, внутривенным, чтобы избежать их разрушения в кишечнике, что значительно улучшит их фармакодинамические показатели.

Однако, несмотря на интересные и многообещающие результаты исследований, касающихся возможности использования полифенолов для профилактики и лечения коронавирусной инфекции, учёных, занятых этой проблемой подстерегает много трудностей. Например, казалось бы, активные молекулы против SARS-CoV-2 — диэкол, аментофлавонол, миррицин, кофейная кислота — характеризуются низкой биодоступностью и быстрым выведением из организма [147], что может обесценить их клиническую пользу при COVID-19. До настоящего времени вопрос о возможности применения полифенолов при коронавирусной инфекции остаётся открытым [128], поскольку об эффективности трудно судить по результатам исследований только *in silico* и *in vitro*. Необходимо детальное изучение эффективности этих соединений на животных и в клинических условиях. Должны быть отработаны безопасные дозы, схемы применения, время воздействия, фармакокинетика, состояние желудочно-кишечного тракта у пациентов.

Ещё одним ограничением их клинического применения является сложность структур полифенолов из-за разнообразия структурных связей и различных структурных и конформационных изомеров при одной и той же молекулярной массе, а также отсутствие аналитических стандартов.

Несмотря на все перечисленные трудности и нерешённые вопросы полифенолы, несомненно, должны найти свое место в качестве кандидатов для создания новых лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания для использования при коронавирусной инфекции. Эти вещества нетоксичны, обладают множественной биологической активностью, не вызывают привыкания, не онкогенны, не мутагенны, дешёвы в получении. Обращает на себя внимание тот факт, что для получения противокоронавирусных препаратов можно использовать и отходы сельскохозяйственного производства. Примером могут служить исследования А. Тито и соавт. [148], в результате которых получены полифенолы из кожуры граната. При этом было установлено, что в ко-

журы содержится больше полифенолов и пищевых волокон, чем в мякоти плода. Антиоксидантная активность ПФ кожуры также значительно выше. ПФ из кожуры оказывали ингибирующее действие на связывание гликопротеина SARS-CoV-2 и ACE2 и блокирование 3CL вируса до 80%. Эти эксперименты способствуют развитию новых идей о том, что можно использовать побочные продукты сельскохозяйственного производства в качестве основы для производства лекарств, БАД к пище и продуктов функционального питания.

Таким образом, исследования, проведённые учёными разных стран, показали, что полифенолы наземных растений и водорослей являются перспективными полифункциональными соединениями, обладающими большим потенциалом в качестве активных ингредиентов для создания новых фармацевтических субстанций антивирусной направленности.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-04-6021.

Литература/References

- История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020; 10(2): 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. [Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Russian Journal of Infection and Immunity. 2020; 10(2): 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. (in Russian)].
- World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (date of request: 07.01.2021).
- Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. 2013; 10: 49–54. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473. (in Russian)]
- John S.E. St., Tomar S., Stauffer S.R., Mesecar A.D. Targeting zoonotic viruses: structure-based inhibition of the 3C-like protease from bat coronavirus HKU4 – the likely reservoir host to the human coronavirus that causes Middle East respiratory syndrome (MERS). Bioorg Med Chem. 2015; 23 (17): 6036–6048. doi: 10.1016/j.bmc.2015.06.039.
- Gribova V.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A., Shcheglov B.O., Shchelkanov M.Yu. Cloud service for the differential clinical diagnostics of acute respiratory viral diseases (including those associated with highly contagious coronaviruses) with an application of methods of artificial intelligence. Yakut Medical Journal. 2020; 2: 44–47. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.13.
- Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. Epid Health. 2020; 42: e2020006. doi: <https://doi.org/10.4178/epih.e2020006>.
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020; 579 (7798): 265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses — a statement of the coronavirus study group. bioRxiv. 2020; id: 2020.02.07.937862. doi: 10.1101/2020.02.07.937862.
- Wong M.C., Cregeen S., Ajami N.J., Petrosino J.F. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. bioRxiv. 2020; id: 2020.02.07.939207. doi: 10.1101/2020.02.07.939207.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 51 (11 March 2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (date of request: 07.01.2021).
- World Health Organization. Weekly epidemiological update — 29 December 2020 URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020> (date of request: 07.01.2021).
- Bhatia S., Giri S., Lal A., Singh S. Identification of potential inhibitors of dietary polyphenols for SARS-CoV-2 M protease: an in silico study. Tropical Publ. Health. 2020; 1 (1): 21–29.
- Colunga Biancatelli R.M.L., Berrill M., Catravas J.D., Marik P.E. Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). Front. Immunol. 2020; 11: 1451. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451.
- Halliwel B. Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health? Cardiovasc. Res. 2007; 73 (2): 341–347. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.10004.
- Liu R.H. Dietary bioactive compounds and their health implications. Food Science. 2013; 78 (s1): A18–A25. doi: 10.1111/1750-3841.12101.
- Ottaviani J.L., Momma T.Y., Heiss C. et al. The stereochemical configuration of flavonols influences the level and metabolism of flavonols in humans and their biological activity *in vivo*. Free Radic. Biol. Med. 2011; 50: 237–244. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.010.
- Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C., Pouysegny L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities and synthesis. Angew Chem Int Ed Engl. 2011; 50 (3): 586–621.
- Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H. et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV-2 3CLpro inhibition. Bioorg Med Chem. 2020; 18 (22): 7940–7947. doi: 10.1016/j.bmc.2020.09.035.
- Xiao Z-P, Peng Z-Y, Peng M-G. et al. Flavonoids health benefits and their molecular mechanism. Mini Rev Med Chem. 2011; 11 (2): 169–177. doi: 10.2174/138955711794519546.
- Russo D. Flavonoids and the Structure-Antioxidant Activity Relationship. J Pharmacogn Nat Prod. 2018; 4: e109. doi: 10.4172/2472-0992.1000e109.
- Spagnuolo C., Moccia S., Russo G.L. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. Eur J Med Chem. 2018; 153: 105–115. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.001.
- Musarra-Pizzo M., Ginestra G., Smeriglio A. et al. The antimicrobial and antiviral activity of polyphenols from almond (*Prunus dulcis* L.) skin. Nutrients. 2019; 11 (10): 2355. doi: 10.3390/nu11102355.
- Ruiz-Ruiz J.K., Aldana G.C.E., Cruz A.I.C., Campos M.R.S. 9-antioxidant activity of polyphenols extracted from hop used in craft beer. Biotechnol Progress Beverage Consumption. 2020; 19: 283–310.
- Francisco V., Costa G., Neves B.M. et al. Anti-inflammatory activity of polyphenols on dendritic cells. In book: Polyphenols in Human Health and Disease. 2013; 373–392. doi: 10.1016/B978-0-012-398456-2.00028-1.

25. Mileo A.M., Nistico P., Miccadei S. Polyphenols: immunomodulatory and therapeutic implication in colorectal cancer. *Front Immunol.* 2019; 10: 729. doi: 10.3389/fimmu.2019.00729.
26. Hano C., Tungmunthum D. Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: oxidative stress, aging and age related disease. *Medicines (Basel).* 2020; 7 (5): 26. doi: 10.3390/medicines7050026.
27. Veckenstedt A., Güttner J., Běládi I. Synergistic action of quercetin and murine alpha/beta interferon in the treatment of Mengo virus infection in mice. *Antiviral Res.* 1987; 7 (3): 169–178. doi: 10.1016/0166-3542(87)90005-2.
28. Lee S., Lee H.H., Shin Y.S. et al. The anti-HSV-1 effect of quercetin is dependent on the suppression of ThR-3 in RAW264.7 cells. *Arch Pharm Res.* 2017; 40: 623–630. doi: 10.1007/s12272-017-0898-x.
29. Hung P.-Y., Ho B.-C., Lee S.-Y. et al. Houttuynia cordata targets the beginning stage of Herpes simplex virus infection. *PLoS ONE.* 2015; 10 (2): e0115475. doi: 10.1371/journal.pone.0115475.
30. Schwarz S., Sauter D., Wang K. et al. Kaempferol derivatives as antiviral drugs against. *Planta Med.* 2014; 80 (02/03): 177–182. doi: 10.1055/s-0033-1360277.
31. Lalani S., Poh C.L. Flavonoids as antiviral agents for enterovirus A71 (EV-A71). *Viruses.* 2020; 12 (2): 184. doi: 10.3390/v12020184.
32. Kang S.Y., Kang J.-Y., Oh M.-J. Antiviral activities of flavonoids isolated from the bark of *Rhus verniciflua* stokes against, fish pathogenic viruses *in vitro*. *J. Microbiol.* 2012; 50: 293–300. doi: 10.1007/s12275-012-2068-7.
33. Johari J., Kianmehr A., Bakar S.A. et al. Antiviral activity of baicalin and quercetin against the Japanese encephalitis virus. *Int J Mol Sci.* 2012; 13 (12): 16785–16795. doi: 10.3390/ijms131216785.
34. Леонова Г.Н., Шутукова А.Л., Лубова В.А., Майстровская О.С. Ингибирующая активность флавоноидов байкальского шлемника в отношении вируса клещевого энцефалита. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019; 168 (11): 611–614. [Leonova G.N., Shitikova A.L., Lubova V.A., Majstrovskaya O.S. Ingibiruyushchaya aktivnost' flavonoidov bajkal'skogo shlemnika v otnoshenii virusa kleshchevogo entsefalita. Bjuulleten' Eksperimental'noj Biologii i Meditsiny. 2019; 168 (11): 611–614. (in Russian)]
35. Song J.M., Seong B.L. Tea catechins as a potential alternative anti-infectious agent. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2007; 5 (3): 497–506. doi: 10.1586/14787210.5.3.497.
36. Xu J., Xu Z., Zheng W. A review of the antiviral role of green tea catechins. *Molecules.* 2017; 22 (8): 1337. doi: 10.3390/molecules22081337.
37. Tran J. Green tea: a potential alternative anti-infectious agent catechins and viral infection. *Advances in anthropology.* 2013; 3: 198–202. doi: 10.4236/aa.2013.34028.
38. Abba Y., Hassim H., Hamzah H., Noordin M.M. Antiviral activity of resveratrol against human and animal viruses. *Adv Virol.* 2015; 2015: 184241. doi: 10.1155/2015/184241.
39. Pandey A., Khan M.K., Hamurcu M., Gezgin S. Natural plant products: a less focused aspect for the COVID-19 viral outbreak. *Front Plant Sci.* 2020; doi: 10.3389/fpls.2020.568890.
40. Marinella M.A. A summary of selected phytonutrient dense foods: is there data? *Metronomic Phytonutrition: how daily, regular intake of plant-based foods may decrease cancer risk.* Anchorage A.K.: Beacon Publishing and Design; 2017: 120. doi: 1111/ijcp.13535.
41. Neves R., Lúcio M., Martins S. et al. Novel resveratrol nanodelivery systems based on lipid nanoparticles to enhance its oral bioavailability. *Int J Nanomedicine.* 2013; 8 (1): 177–187. doi: 10.2147/IJN.S37840.
42. Wells M.L., Potin, P., Craigie J.S. et al. Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. *J Appl Phycol.* 2017; 29: 949–982. doi: 10.1007/s10811-016-0974-5.
43. Santos S.A.O., Félix R., Pais A.C.S. et al. The quest for phenolic compounds from macroalgae: A review of extraction and identification methodologies. *Biomolecules.* 2019; 9: 847. doi: 10.3390/biom9120847.
44. Cotas J., Leandro A., Monteiro P. et al. Seaweed phenolics: from extraction to applications. *Mar Drugs.* 2020; 18 (8): 384. doi: 10.3390/md18080384.
45. Padua D., Rocha E., Garguilo D., Ramos A.A. Bioactive compounds from brown seaweeds: phloroglucinol, fucoxanthin and fucoidan as promising therapeutic agents against breast cancer. *Phytochemistry Letters.* 2015; 14: 91–98. doi: 10.1016/j.phytol.2015.09.007.
46. Moghaddam J.A., Davilla-Cespedes A.M., Kehraus S. et al. Cyclopropane-containing fatty acids from the marine bacterium *Labrenzia* sp. 011 with antimicrobial and GPR84 activity. *Mar Drugs.* 2018; 16 (10): 369. doi: 10.3390/md16100369.
47. Santhi L.S., Talluri V.P., Nagendra S.Y., Krishna R.E. Bioactive compounds from marine sponge associates: antibiotics from *Bacillus* sp. *Natural products Chemistry Res.* 2017; 05(06): 4. doi: 10.4172/2329-6836.1000266.
48. Riccio G., Lauritano C. Microalgae with immunomodulatory activities. *Mar Drugs.* 2020; 18 (1): 2. doi: 10.3390/md18010002.
49. Pedrosa R., Gaudencio S., Vasconcelos V. XVI international symposium on marine natural products. *Mar Drugs.* 2020; 18 (1): 40. doi: 10.3390/md18010040.
50. Malve H. Exploring the ocean for new drug developments: marine pharmacology. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2016; 8 (2): 83–91. doi: 10.4103/0975-7406.171700.
51. Kim E.B., Kwak J.H. Antiviral phlorotannin from *Esenia bicyclis* against human papilloma virus *in vitro*. *Planta Med.* 2015; 81-PW_22. doi: 10.1055/s-0035-1565646.
52. Eom S.-H., Moon S.-Y., Lee D.-S. et al. *In vitro* antiviral activity of dieckol and phlorofucofuroeckol-A isolated from edible brown alga *Eisenia bicyclis* against murine norovirus. *Algae.* 2015; 30 (3): 241–246. doi: 10.4490/algae.2015.30.
53. Yang H.B., Jung M.H., Avunje S. et al. Efficacy of algal *Ecklonia cava* extract against viral haemorrhagic septicemia virus (VHSV). *Fish Shellfish Immunol.* 2018; 72: 273–281. doi: 10.1016/j.fsi.2017.10.044.
54. Cho H.M., Doan T.P., Ha T.K. et al. Dereplication by high-performance liquid chromatography (HPLC) with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (qTOF-MS) and antiviral activities of phlorotannins from *Ecklonia cava*. *Mar Drugs.* 2019; 17 (3): 149. doi: 10.3390/md17030149.
55. Ryu Y.B., Jeong H.J., Yoon S.Y. et al. Influenza virus neuraminidase inhibitory activity of phlorotannins from edible brown alga *Ecklonia cava*. *J Agric Food Chem.* 2011; 59 (12): 6467–6473. doi: 10.1021/jf2007248.
56. Ahn M.J., Yoon K.D., Kim C.Y. et al. Inhibitory activity on HIV-1 reverse transcriptase and integrase of a carmalol derivative from a brown alga *Ishige ocamurae*. *Phytother Res.* 2006; 20: 711–713. doi: 10.1002/ptr.1939.
57. Wink M. Potential of DNA intercalating alkaloids and other plant secondary metabolites against SARS-CoV-2 causing COVID-19. *Diversity.* 2020; 12 (5): 175. doi: 10.3390/d12050175.
58. Liu J., Zheng X., Tong Q. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92 (5): 491–494. doi: 10.1002/jmv.25709.
59. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14: 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
60. Prasad S., Potdar V., Cherian S. et al. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2 // *The Indian Journal of Medical Research.* 2020; 151 (2–3): 241–243. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_577_20
61. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: 2020; 71. [Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment, and prophylaxis. Educational and methodological guide. Moscow: Department of Public Health of Moscow city, 2020; 71 (in Russian)]
62. Гарифуддинов Р.Р., Мавзютов Я.И., Алексеев Я.И. и др. Бетакоронавирусы человека и их высокочувствительная детекция с помощью ПЦР и прочих методов амплификации. *Биомика.* 2020; 12 (1): 121–179. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-7. [Garafuddinov R.R., Mavzjyutov A.R., Alekseev Ya.I. i dr. Betakoronavirusy cheloveka i ikh vysokochuvstvitel'naya detektsiya s pomoshch'ju PTsR i prochikh metodov amplifikatsii. *Biomika.* 2020; 12 (1): 121–179. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-7. (in Russian)]
63. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
64. Helal M.A., Shouman S., Abdelwaly A. et al. Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 9: 1–11. doi: 10.1080/07391102.2020.1822208.
65. Zamorano Cuervo N., Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife.* 2020; 9: id: e61390. doi: 10.7554/eLife.61390.
66. Perez-Miller S., Patek M., Moutal A. et al. *In silico* identification and validation of inhibitors of the interaction between neuropilin receptor 1 and SARS-CoV-2 spike protein. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.09.22.308783.
67. Mayi B.S., Leibowitz J.A., Woods A.T. et al. The role of neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (1): id: e1009153. doi: 10.1371/journal.ppat.1009153.

68. Forster P, Forster L, Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2020; 117 (17): 9241–9243. doi: 10.1073/pnas.2004999117.
69. Srinivasan S., Cui H., Gao Z. Structural Genomics of SARS-CoV-2 indicates evolutionary conserved functional regions of viral proteins. *Viruses.* 2020; 12 (4): 360. doi: 10.3390/v12040360.
70. Singh S., Fulbadu S.K., Kar P., Sadhukhan S. Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: an in-silico analysis. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 7: 1–16. doi: 10.1080/07391102.2020.1796810.
71. Liu Y, Liu J., Pang X. et al. The roles of direct recognition by animal lectins in antiviral immunity and viral pathogenesis. *Molecules.* 2015; 20: 2272–2295. doi: 10.3390/molecules20022272.
72. Bosch B.J., van der Zee R., de Haan C.A.M., Rottier P.J.M. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003; 77: 8801–8811. doi: 10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003.
73. Song W., Gui M., Wang X., Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog.* 2018; 14 (8): e1007236. doi: 10.1371/journal.ppat.1007236.
74. Keyaerts E., Vijgen L., Pannecouque C. et al. Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. *Antivir Res.* 2007; 75: 179–187. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.03.003.
75. Yi L., Li Z., Yuan K., Qu X. et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol.* 2004; 78: 11334. doi: 10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004.
76. Ngwa W., Kumar R., Thompson D., Lyerly W., Moore R., Reid T.E., Lowe H., Toyang N. Potential of flavonoid-inspired phytochemicals against COVID-19. *Molecules.* 2020; 25 (11): 2707. doi: 10.3390/molecules25112707.
77. Yang B., Dong Y., Wang F., Zhang Y. Nanoformulations to enhance the bioavailability and physiological functions of polyphenols. *Molecules.* 2020; 25 (20): 4613. doi: 10.3390/molecules25204613.
78. Зверев Я.Ф. Flavonoиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017; 15 (2): 4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11. [Zverev Ya.F. Flavonoidy glazami farmakologa. Osobennosti i problemy farmakokinetiki. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2017; 15 (2): 4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11. (in Russian)]
79. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. и др. Изучение активности препарата Льюромарин *in vitro* в отношении вируса клещевого энцефалита. *Антибиотики и химиотер.* 2010; 55 (7–8): 17–19. [Krylova N.V., Leonova G.N., Majstrovskaya O.S. i dr. Izuchenie aktivnosti preparata Ljyromarin *in vitro* v otnoshenii virusa kleshchevogo entsefalita. *Antibiotiki i Khimioter.* 2010; 55 (7–8): 17–19. (in Russian)]
80. Theoharides T.C. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors.* 2020; 46 (3): 306–308. doi: 10.1002/biof.1633.
81. Surucic R., Tubic B., Stojiljkovic M.P. et al. Computational study of pomegranate peel extract as potential inhibitors of SARS-CoV-2 virus internalization. *Mol Cell Biochem.* 2020; 16: 1–15. doi: 10.1007/s11010-020-03981-7.
82. Ho T.Y., Wu S.L., Chen J.C. et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antivir Res.* 2007; 74: 92–101. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.014.
83. Omolo C.A., Soni N., Fasiku V.O. et al. Update on therapeutic approaches and emerging therapies for SARS-CoV-2 virus. *Eur J Pharmacol.* 2020; 883: 173348.
84. Yamamoto M., Matsuyama S., Li X. et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 6532–6539. doi: 10.1128/AAC.01043-16.
85. Ubani A., Agwom E., Morenikeji O.R. et al. Molecular docking analysis of some phytochemicals on two SARS-CoV-2 targets. *BioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.31.017657. 03.31.017657.
86. Tallei T.E., Tumilaar S.G., Niode N.J. et al. Potential of plant bioactive compounds as SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and spike (S) glycoprotein inhibitors: a molecular docking study. *Preprints.* 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0102.v1.
87. Bhatia S., Giri S., Lal A., Singh S. Identification of potential inhibitors of dietary polyphenols for SARS-CoV-2 M protease: an in silico study. *Tropical Publ Health.* 2020; 1 (1): 21–29. <http://journals.hainmc.edu.cn/tph/home>
88. Kwon H.J., Ryu Y.B., Kim Y.M. et al. *In vitro* antiviral activity of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava* against porcine epidemic diarrhea coronavirus infection and hemagglutination. *Bioorg Med Chem.* 2013; 21: 4706–4713. doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.085.
89. Abd El-Aziz N.M., Shehata M.G., Awed O.M., El-Sohaimy S.A. Inhibition of COVID-19 RNA-dependent RNA polymerase by natural bioactive compounds: molecular docking analysis. doi: 10.21203/rs.3.rs-25850/v1. Preprint.
90. Rameshkumar M.K., Indu P., Arunagirinatan N. et al. Computational selection of flavonoid compounds as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease, RNA-dependent RNA-polymerase and spike proteins: a molecular docking study. *Saudi J. of Biological Sciences.* 2020. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.028.
91. Harcourt B. H., Jukneliene D., Kanjanahaluethai A. et al. Identification of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase products and characterization of papain-like protease activity. *J Virol.* 2004; 78 (24): 13600–13612. doi: 10.1128/JVI.78.24.13600-13612.2004.
92. Boopathi S., Poma A. B., Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020; 1–10. doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.
93. Jin Z., Du X., Xu Y. et al. Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020; 582: 289–293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y.
94. Скворцов В.С., Дружилковский Д.С., Веселовский А.В. Потенциальные ингибиторы протеазы 3CLpro вируса COVID-19: репозиционирование лекарств. *Biomedical Chemistry: Research and Methods.* 2020; 3 (1): e00124. doi: 10.18097/BMCRM00124. [Skvortsov V.S., Druzhilovskij D.S., Veselovskij A.V. Potentsial'nye inhibitory proteazy 3SLpro virusa COVID-19: repositcionirovanie lekarstv. *Biomedical Chemistry: Research and Methods.* 2020; 3 (1): e00124. doi: 10.18097/BMCRM00124. (in Russian)]
95. Rathnayake A.D., Zheng J., Kim Y. et al. 3C-like protease inhibitors block coronavirus replication *in vitro* and improve survival in MERS-CoV-infected mice. *Sci Transl Med.* 2020; 12 (557): eabc5332. doi: 10.1126/scitranslmed.abc5332.
96. Jang M., Park Y-I., Cha Y-E. et al. Tea polyphenols EGCG and theaflavin inhibit the activity of SARS-CoV-2 3CL-protease *in vitro*. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020. Article ID 5630838. doi: 10.1155/2020.5630838.
97. Ghosh R., Chakraborty A., Biswas A., Chowdhuri S. Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus SARS-CoV-2 main protease (Mpro) inhibitors — an in silico docking and molecular dynamics simulation study. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 1–13 doi: 10.1080/07391102.2020.1779818.
98. Anuar N., Teo Y., Joash T. The role of plant metabolites in drug discovery: current challenges and future perspectives. In: M.K.Swamy, M.S.Akhtar, ed. *Natural Bio-active Compounds, Vol 2: Chemistry, Pharmacology and Health Care Practices.* NY: Springer Publications. 2019; 25–51.
99. Park J.-Y., Kim J.H., Kwon J.M. et al. Dieckol, a SARS-COV 3CLpro inhibitor, isolated from the edible brown algae *Ecklonia cava*. *Bioorg Med Chem.* 2013; 21: 3730–3737. doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.026.
100. Park J.-Y., Yuk H.J., Ryu H.W. et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Chem.* 2017, 32, 504–512. doi: 10.1080/14756366.2016.1265519.
101. Gentil D., Patamia V., Scala A. et al. Putative inhibitors of SARS-CoV-2 main protease from a library of marine natural products: a virtual screening and molecular modeling study. *Mar Drugs.* 2020; 18 (4): 225. doi: 10.3390/md18040225.
102. Liu L., Heinrich M., Myers S., Dworjanyn S.A. Towards a better understanding of medicinal uses of the brown seaweed *Sargassum* in Traditional Chinese Medicine: a phytochemical and pharmacological review. *J Ethnopharmacol.* 2012; 142: 591–619. doi: 10.1016/j.jep.2012.05.046.
103. Li Y., Fu X., Duan D., Liu X., Xu J., Gao X. Extraction and identification of phlorotannins from the brown alga, *Sargassum fusiforme* (Harvey) Setchell. *Mar Drugs.* 2017; 15: 49. doi: 10.3390/md15020049.
104. Al-Hatamleh M.A.L., Hatmal M.M., Sattar K. et al. Antiviral and immunomodulatory effects of phytochemicals from honey against COVID-19: potential mechanisms of action and future directions. *Molecules.* 2020; 25 (21): 0. doi: 10.3390/molecules25210517.
105. Piccolella S., Crescente G., Faramarzi S. et al. Polyphenols vs. coronaviruses: how far has research moved forward? *Molecules.* 2020; 25 (18): 4103. <https://doi.org/10.3390/molecules25184103>
106. Shiryaev V.A., Klimochkin Yu.N. Heterocyclic viroporin inhibitors in the design of antiviral compounds. *Chem. Heterocyclic Comp.* 2020; 56 (6): 626–635. (in Russian) doi: 10.1007/s10593-020-02712-6

107. Schwarz S, Wang K, Yu W, Sun B, Schwarz W. Emodin inhibits current through SARS-associated coronavirus 3a protein. *Antivir. Res.* 2011; 90: 64–69. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.02.008
108. Дерябин О.Н., Завелевич М.П., Старосила Д.Б. и др. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные. *Ликарю-практику.* 2020; 3 (1) (137)-V/VI. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.178833. [Deryabin O.N., Zavelevich M.P., Starosila D.B. i dr. Prirodnye polifenoly kak ingibitory vzaimodejstviya koronavirusov s kletkami: obzor literatury i eksperimental'nye dannye. *Likarju-praktiku.* 2020; 3 (1) (137)-V/VI. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.178833. (in Russian)]
109. Roh C. A facile inhibitor screening of SARS coronavirus N protein using nanoparticle-based RNA-oligonucleotide. *Int J Nanomedicine.* 2012; 7: 2173–2179. doi: 10.2147/IJN.S31379.
110. Wu C., Liu Y., Yang Y. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020; 10 (5): 766–788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
111. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии. *Журнал микробиологии.* 2020; 97 (4): 339–345. doi: 1036233/0372-9311-2020-97-4-6. [Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotenzinprevrashchajushchij ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoy terapii. *Zhurnal Mikrobiologii.* 2020; 97 (4): 339–345. doi: 1036233/0372-9311-2020-97-4-6. (in Russian)]
112. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem.* 2005; 280 (34): 30113–9. doi: 10.1074/jbc.M505112000.
113. Micholas S., Jeremy C. S. Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. *ChemRxiv [Preprint].* 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11871402.
114. Fisher W, Currais A, Liang Z. et al. Old age-associated phenotypic screening for Alzheimer's disease drug candidates identifies sterubin as a potent neuroprotective compound from *Yerba santa*. *Redox Biology.* 2019; 21: 101089. doi: 10.1016/j.redox.2018.101089.
115. Jena A.B., Kanungo N., Nayak V. et al. Catechin and curcumin interact with corona (2019-nCoV/SARS-CoV2) viral S protein and ACE2 of human cell membrane: insights from computational study and implication for intervention. Preprint from Research Square. 2020. 10.21203/rs.3.rs-22057/v1.
116. Kuba K, Chaiy G, Dandapat J. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11: 875–879. doi: 10.1038/nm1267.
117. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond.)*. 2020; 134 (5): 543–545. doi: 10.1042/CS202001163.
118. Imai M, Iwatsuki-Horimoto, Hatta M. et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *PNAS.* 2020; 117 (28): 16587–16595. doi: 10.1073/pnas.2009799117.
119. Tutunchi H, Naeini F, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar M.J. Naringenin, a flavanone with antiviral and anti-inflammatory effects: a promising treatment strategy against COVID-19. *Phytother. Res.* 2020; 2: 10.1002/ptr.6781. doi: 10.1002/ptr.6781.
120. Shukor N.A.L., Gonzales G.B., Smagge G. Angiotensin-converting enzyme inhibitory effects by plant phenolic compounds: a study of structure activity relationships. *J. of agricultural and Food Chemistry.* 2013; 61 (48). doi: 10.1021/af404641v.
121. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S. A. Multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell.* 2020. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
122. Rabi F, Al Zoubi M. S., Kasasbeh G. A., Salameh D. M., Al-Nasser A. D. SARS-CoV-2/CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We know so far. *Pathogens.* 2020; 9 (3): 231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
123. Fuzimoto A., Isidoro C. The antiviral and coronavirus-host protein pathways inhibiting properties of herbs and natural compounds-additional weapons in the fight against the COVID-19 pandemic? *J Tradit Complement Med.* 2020. 10 (4): 405–419. doi: 10.1016/j.jctme.2020.05.003.
124. Matsuyama S., Nao N., Shirato K. et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020; 117 (13): 7001–7003. doi: 10.1073/pnas.2002589117.
125. Schlagenhauf P, Grubusch M. P., Maier J. D., Gautret P. Repurposing anti-malarials and other drugs for COVID-19. *Trav. Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101658. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101658.
126. Da J., Xu M., Wang Y. Kaempferol Promotes Apoptosis While Inhibiting Cell Proliferation via Androgen-Dependent Pathway and Suppressing Vasculogenic Mimicry and Invasion in Prostate Cancer. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2019; 1907698. doi: 10.1155/2019/1907698.
127. Mamouni K, Zhang S, Li X. et al. A novel flavonoid composition targets androgen receptor signaling and inhibits prostate cancer growth in pre-clinical models. *Neoplasia.* 2018; 20 (8): 789–799. doi: 10.1016/j.neo.2018.06.003.
128. Bernaba B., Pandiella A. Medicinal plants as sources of active molecules against COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 1189. doi: 10.3389/fphar.2020.01189.
129. Kornberg A. DNA replication. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1988; 951: 235–239.
130. Veaute X., Delmas S., Selva M., Jeusset J., Le Cam E., Matic I. UvrD helicase, unlike Rep helicase, dismantles RecA nucleoprotein filaments in *Escherichia coli*. *EMBO J.* 2005; 24: 180–189. doi: 10.1038/sj.emboj.7600485.
131. Jankowsky E., Gross C.H., Shuman S., Pyle A.M. Active disruption of an RNA-protein interaction by a DExH/D RNA helicase. *Science.* 2001; 291: 121–125. doi: 10.1126/science.291.5501.121.
132. Saha A., Wittmeyer J., Cairns B.R. Chromatin remodelling: the industrial revolution of DNA around histones. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7: 437–447. doi: 10.1038/nrm1945.
133. Daly J.L., Simonetti B., Klein K. et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020; 370 (6518): 861–865. doi: 10.1101/2020.06.05.134114.
134. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020; 370 (6518): 856–860. doi: 10.1126/science.abd2985.
135. Seadawy M.G., Shamel M., Ahmed A., Zekri A.R.N. *In silico* docking for inhibition neuropilin-1 (SARS-CoV-2 receptor) by some natural and approved drugs. doi: 10.1126/science.abd2985.
136. Zanzwar A.A., Badole S.L., Shende P.S., Hegde M.V., Bodhankar S.L. Cardiovascular effects of hesperidin: A flavanone glycoside. Polyphenols in human health and disease: Elsevier. 2014: 989–992.
137. Le Roy C., Wrana J.L. Clathrin-and-non-clathrin-mediated endocytic regulation of cell signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005; 6: 112–126.
138. Sorci-Thomas M.G., Thomas M.J. Microdomains, inflammation and atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 679–691. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306246.
139. Bukrinski M., Mukhamedova N., Sviridov D. Lipid rafts and pathogens: the art of deception and exploitation. *Lipid Res.* 2020; 61 (5): 601–610. doi: 10.1194/jlr.TRI19000391.
140. Mussarat F, Chouljenko V, Dahal A. et al. The anti-HIV drug nelfinavir mesylate (viracept) is a potent inhibitor of cell fusion caused by the SARS-CoV-2 spike (S) glycoprotein warranting further evaluation as an antiviral against COVID-19 infections. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 2087–2095. doi: 10.1002/jmv.25985.
141. Niyogi K, Hildreth J.E. Characterization of new syncytium-inhibiting monoclonal antibodies implicates lipid rafts in human T-cell leukemia virus type 1 syncytium formation. *J Virol.* 2001; 75 (16): 7351–7361. doi: 10.1128/JVI.75.16.7351-7361.
142. Sviridov D., Miller Y.I., Ballout R.A. Targeting lipid rafts- a potential therapy for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.574508.
143. Bender W.R., Hirshberg A.M.D., Coutifaris P.B.A. et al. Universal testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in 2 Philadelphia hospitals: carries prevalence and symptom development over 2 weeks. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2 (4): 100226. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100226.
144. Glende J., SchWegmann-Wessels K., Al-Falah M. et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S-protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology.* 2008; 381: 215–221. doi: 10.1016/j.virol.2008.08.026.
145. Cheng T.O. All teas are not created equal: the Chinese green tea and cardiovascular health. *Int J Cardiol.* 2006; 108 (3): 301–308. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.05.038.
146. Messina G., Polito R., Monda V. et al. Functional role of dietary intervention to improve the outcome Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (9): 3104. doi: 10.3390/ijms21093104.
147. Gorniak I., Bartoszewski R., Krolcizewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry Reviews.* 2019; 18 (2): 241–271.
148. Tito A., Colantuono A., Pirone L. et al. A pomegranate peel extract as inhibitor of SARS-CoV-2 spike binding to human ACE2 (*in vitro*): a promising source of novel antiviral drugs. doi: 10.3389/fchem.2021.638187.

Информация об авторах

Беседнова Наталия Николаевна — д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаб. иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Андрюков Борис Георгиевич — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Дальневосточный филиал НИИ военной медицины, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN-код: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., ученый секретарь медицинского объединения ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Федянина Людмила Николаевна — д. м. н., профессор Департамента Фундаментальной медицины Школы биомедицины ФГАО ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-9849-8358. ResearcherID: AAG-4121-2019. eLIBRARY SPIN-код: 9803-6837. Scopus Author ID: 24481010600

Макаренкова Илона Дамировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6450-840X. ResearcherID: B-6799-2018. eLIBRARY SPIN-код: 3213-4380. Scopus Author ID: 6507363521

Галкина Ирина Вячеславовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник Школы биомедицины ФГАО ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7000-5833. eLIBRARY SPIN-код: 7224-0756. Scopus Author ID: 7003393038

Щелканов Михаил Юрьевич — д. б. н., директор «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора; зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии с Международным научно-образовательным Центром биологической безопасности Школы биомедицины ФГАО ВО «Дальневосточный федеральный университет»; зав. лабораторией вирусологии ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN-код: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692

About the authors

Natalia N. Besednova — D. Sc. in medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123.

Boris G. Andryukov — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov; Far Eastern Branch of the Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698.

Tatyana S. Zaporozhets — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123.

Tatyana A. Kuznetsova — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN code: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979.

Sergey P. Kryzhanovskiy — D.Sc. in medicine, Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation.

Lyudmila N. Fedyanina — D.Sc. in medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-9849-8358. ResearcherID: AAG-4121-2019. eLIBRARY SPIN: 9803-6837. Scopus Author ID: 24481010600.

Ilona D. Makarenkova — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6450-840X. ResearcherID: B-6799-2018. eLIBRARY SPIN: 3213-4380. Scopus Author ID: 6507363521.

Irina V. Galkina — Ph.D. in medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7000-5833. eLIBRARY SPIN: 7224-0756. Scopus Author ID: 7003393038.

Mikhail Yu. Shchelkanov — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Far Eastern Federal University, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692

Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжёлых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности

С. В. ЯКОВЛЕВ^{1,2}, М. П. СУВОРОВА^{1,2}, А. О. БЫКОВ^{3,4}

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница № 40 ДЗ Москвы, Москва, Российская Федерация

Cefepime/Sulbactam — A New Innovative Antibiotic for In-Hospital Treatment of Severe Infections and The Implementation of Carbapenem-Replacement Strategy to Contain Antibiotic Resistance

SERGEY V. YAKOVLEV^{1,2}, MARGARITA P. SUVOROVA^{1,2}, ANDREY O. BYKOV^{3,4}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russia

Резюме

Цефепим/сульбактам — комбинированный антибиотик, состоящий из антипсевдомонадного цефалоспорино IV поколения цефепима и ингибитора бета-лактамаз сульбактама в соотношении 1:1. Антибиотик цефепим/сульбактам разработан в 2006 г., изучен на стадиях доклинических и клинических исследований, разрешён к медицинскому применению, и с 2019 г. производится в РФ. Цефепим обладает широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, сульбактам добавляет к антимикробному спектру цефепима двух клинически важных возбудителей — *Acinetobacter baumannii* и *Bacteroides fragilis*. Кроме того, сульбактам защищает цефепим от гидролиза бета-лактамазами класса A широкого и расширенного спектра, а сам цефепим стабилен к хромосомным бета-лактамазам класса C и частично стабилен к карбапенемазам класса D OXA типа. В исследованиях *in vitro* показано, что к цефепиму/сульбактаму чувствительны большинство клинических штаммов ESBL-продуцирующих *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., а также часть штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам в результате продукции карбапенемаз класса D. Эффективность и безопасность цефепима/сульбактама изучена в трёх клинических исследованиях. У больных с острым внебольничным пиелонефритом клиническая и бактериологическая эффективность препарата составила 97,9 и 97,6%. В многоцентровом исследовании MARCI-19 клиническая эффективность цефепима/сульбактама у больных с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией и ИВЛ-ассоциированной пневмонией составила 78,4, 90,3 и 80,7% соответственно. В сравнительном исследовании изучена эффективность цефепима/сульбактама и карбапенемов при тяжёлых нозокомиальных инфекциях (у 84% пациентов был сепсис или септический шок). Клиническая эффективность цефепима/сульбактама и карбапенемов была высокой и достоверно не различалась (71 и 62%), также как и бактериологическая эффективность — 87 и 73%, при этом у большинства больных были выделены типичные госпитальные возбудители, характеризовавшиеся полирезистентностью или экстремальной резистентностью к антибиотикам (наиболее часто — *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*). На фоне применения карбапенемов выделение карбапенеморезистентных бактерий было отмечено достоверно чаще (74,5%), чем на фоне цефепима/сульбактама (20,0%), $p=0,0001$. Риск суперинфекции был также достоверно выше при применении карбапенемов, чем цефепима/сульбактама (53,3 и 22,2%, $p=0,001$). При тяжёлых инфекциях цефепим/сульбактам применяли в дозе 4 г (2 г + 2 г) каждые 12 ч или 2 г (1 г + 1 г) каждые 8 ч. В настоящее время цефепим/сульбактам следует рассматривать как надёжную опцию лечения тяжёлых инфекций в стационаре в качестве карбапенем-замещающей стратегии с целью снижения рисков селекции карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Трубетская, д. 8, стр. 2, ПМГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация, 119048. E-mail: antimicrob@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 8/2 Trubetskaya st., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119048 Russia. E-mail: antimicrob@yandex.ru

Ключевые слова: цефепим/сульбактам; ингибиторозащищённые цефалоспорины; полирезистентные возбудители; селекция резистентности; карбапенем-замещающая стратегия

Для цитирования: Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжёлых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотер.* 2021; 66: 3–4: 82–98. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-82-98.

Abstract

Cefepime/sulbactam is a combined antibiotic consisting of the 4th generation cephalosporin cefepime and the beta-lactamase inhibitor sulbactam in 1:1 ratio. Cefepime/sulbactam antibiotic was developed in Russia in 2006, it had passed pre-clinical and clinical studies, was approved for medical use, and has been produced in Russia since 2019. Cefepime has a wide spectrum of antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms, sulbactam adds two clinically important pathogens to the antimicrobial spectrum of cefepime — *Acinetobacter baumannii* and *Bacteroides fragilis*. In addition, sulbactam protects cefepime from hydrolysis by class A broad- and extended-spectrum beta-lactamases, and cefepime itself is stable against class C chromosomal beta-lactamases and partially stable to OXA-type class D carbapenemases. *In vitro* studies have shown that most clinical strains of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp. are sensitive to cefepime/sulbactam, as well as some strains of *K.pneumoniae* and *A.baumannii* that are resistant to carbapenems as a result of the production of class D carbapenemases. The efficacy and safety of cefepime/sulbactam have been determined in three clinical studies. Clinical and bacteriological efficacy of the drug was 97.9% and 97.6% in patients with acute community-acquired pyelonephritis. In the MAXI-19 multicenter study, the clinical efficacy of cefepime/sulbactam in patients with intra-abdominal infections, nosocomial pneumonia, and ventilator-associated pneumonia was 78.4, 90.3, and 80.7%, respectively. A comparative study examined the efficacy of cefepime/sulbactam and carbapenems in severe nosocomial infections (84% of patients had sepsis or septic shock). Clinical efficacy of cefepime/sulbactam and carbapenems was high and did not significantly differ (71% vs. 62%), as well as the bacteriological efficacy — 87% vs. 73%, while typical hospital pathogens characterized by MDR or XDR were identified in the majority of patients (most often — *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *E.coli*). During treatment with carbapenems, carbapenem-resistant bacteria were detected significantly more often (74.5%, most often *A.baumannii* — 44.7%, *K.pneumoniae* — 38.3%), compared to cefepime/sulbactam (20.0%, *P.aeruginosa* and *K.pneumoniae*, both at 15.5%), $P=0.0001$. The risk of superinfection was also significantly higher with carbapenems than with cefepime/sulbactam (53.3% vs. 22.2%, $P=0.001$). For severe infections, cefepime/sulbactam was administered at a dose of 4 g (2 g + 2 g) every 12 hours or 2 g (1 g + 1 g) every 8 hours. Currently, cefepime/sulbactam should be considered as a reliable option for the treatment of severe infections in the hospital as a carbapenem-replacement strategy to reduce the risks of selection of carbapenem-resistant gram-negative bacteria.

Keywords: cefepime/sulbactam; beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination; multi-drug resistant pathogens; extensively-drug resistant pathogens; selection of resistance; carbapenem-replacement strategy; carbapenem-sparing strategy.

For citation: Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Bykov A. O. Cefepime/sulbactam – a new innovative antibiotic for in-hospital treatment of severe infections and the implementation of carbapenem-replacement strategy to contain antibiotic resistance. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4: 82–98. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-82-98.

Открытие антибиотиков в середине XX века и последующее внедрение их в медицинскую практику привело к значительному снижению летальности при наиболее тяжёлых и распространённых инфекционных заболеваниях (пневмония, эндокардит, менингит, туберкулёз, сепсис), а также снижению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями, такими как острая ревматическая лихорадка, гонорея, сифилис. Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причём особую остроту и драматизм ситуация приобрела в XXI веке, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «доантибиотической эры» [1].

Проблема антибиотикорезистентности имеет важное значение для общества, не только медицинское, но и социально-экономическое. Инфекции, вызванные устойчивыми микробами, отли-

чаются более длительным течением, требуют prolongation сроков госпитализации на 6–13 сут, в 5 раз повышают риск летального исхода [2–4].

В 2017 г. ВОЗ приняла стратегию по сдерживанию антибиотикорезистентности, усилению системы контроля за применением антимикробных препаратов, внедрению в клиническую практику новых препаратов [5]. Эксперты ВОЗ также обозначили приоритеты в создании и внедрении в практику новых антимикробных препаратов [6], где на первом месте по важности («критическая необходимость» — «Critical Priority») указали антибиотики для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными энтеробактериями, которые устойчивы к цефалоспорином, а также карбапенеморезистентные *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В свою очередь, в Российской Федерации были приняты несколько важных нормативных документов, обозначивших стратегию борьбы с антибиотикорезистентностью, прежде всего, Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2018 г. [7]. Таким образом, политика сдерживания антибио-

тикорезистентности, а также разработка и производство новых отечественных антибактериальных препаратов стало стратегическим направлением государственной политики. Первым отечественным антибиотиком, разработанным в РФ с целью преодоления устойчивости грамотрицательных бактерий, обозначенных в приоритетном списке ВОЗ [6], является препарат цефепим/сульбактам.

Антибиотик цефепим/сульбактам разработан в 2006 г. [8] и изучен отечественными специалистами на всех этапах — от идеи, доклинических и клинических исследований, до технологического процесса производства. Препарат одобрен Минздравом РФ для медицинского применения 20.12.2018 г. Цефепим/сульбактам производится на фармацевтическом предприятии на территории России и применяется в медицинских организациях России под торговым названием Максиктам-АФ.

Характеристика цефепима/сульбактама и химическая структура

Цефепим/сульбактам — комбинированный антибиотик в соотношении 1:1, состоящий из антипсевдомонадного цефалоспоринона IV поколения цефепима и суицидного ингибитора бета-лактамаз сульбактама, представляющего собой сульфон пенициллина. На большинство чувствительных микробов антибиотик действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки, необратимо ингибируя синтез пептидогликана на пенициллинсвязывающих белках.

Цефепим имеет в своей химической структуре метоксиимид-аминогетероциклическую группу в положении 7β цефемового кольца и имеет положительно заряженную четвертичную аммониевую группу при 3 положении метилен-дигидротиазинового части цефемового кольца. Цефепим является цвиттерионом, не несущим заряда. Это происходит в результате нейтрализации положительно заряженной 3-четвертичной аммониевой группы отрицательным зарядом карбоновой кислоты. Такая конфигурация молекулы связана с высокой растворимостью в воде и быстрым проникновением в бактериальную клетку через отрицательно заряженные пориновые каналы в цитоплазматической мембране. Различные заместители в 3 положении цефемовой молекулы улучшают антибактериальную активность и фармакокинетические свойства, расширяют спектр (рис. 1) [9]. По сравнению с цефалоспоринонами III поколения цефепим характеризуется более высокой активностью против *Enterobacteriales*, большей стабильностью к бета-лактамазам классов А и С, и повышенной активностью против грамположительных бактерий —

стафилококков (сравнимой с активностью цефазолина) и стрептококков (сравнимой с активностью аминопенициллинов).

Сульбактам является полусинтетическим сульфеном пенициллановой кислоты. Он действует как «суицидный» ингибитор в отношении бета-лактамаз. Сульбактам, являясь бета-лактамом, по существу лишен антимикробной активности, за исключением двух микроорганизмов — *Acinetobacter baumannii* и *Bacteroides fragilis*, в отношении которых проявляет собственную активность от умеренной до высокой. Спектр ингибирующей бета-лактамазы активности сульбактама близок тазабактаму и клавулановой кислоте, хотя сульбактам в целом проявляет более низкую активность, в особенности в отношении энзимов TEM-1 и SHV-1 [10]. Наряду с этим, есть данные, что сульбактам активнее клавулановой кислоты в отношении большинства хромосомных бета-лактамаз [11].

Можно привести несколько аргументов в качестве обоснования разработки комбинации цефепима с сульбактамом, а не другим ингибитором бета-лактамаз [8]:

1. В данной комбинации наблюдается идеальное совпадение параметров фармакокинетики цефепима и сульбактама (период полувыведения 1,3 и 2 ч, объём распределения около 20 л, связь с белками плазмы 20–38%, отсутствие метаболизма и одинаковый путь выведения через почки), что является необходимым условием достижения синергизма действия против бактерий.

2. Сульбактам, в отличие от клавулановой кислоты, не является индуктором хромосомных бета-лактамаз класса С бактериями группы *Enterobacter* — *Serratia* — *Citrobacter* — *Morganella* и не провоцирует устойчивость к цефалоспоринонам в процессе терапии, что может снижать эффективность лечения инфекций комбинированных препаратов с клавулановой кислотой [12–14].

3. Сульбактам обладает собственной природной активностью против актуального возбудителя нозокомиальных инфекций *A.baumannii*, что позволяет использовать антибиотик в ОРИТ.

4. Сульбактам характеризуется большей стабильностью в процессе производства и в растворе, что позволяет гарантировать сохранение активности препарата при хранении и во время введения в инфузионном растворе.

Также можно привести важный аргумент в пользу выбора цефепима в качестве основного антибиотика комбинации. Дело в том, что цефепим, в отличие от других цефалоспоринов, не гидролизует бета-лактамазами класса С, характеризуется более высокой активностью против грамположительных микробов, а также, как и цефтазидим, плохо гидролизует наиболее рас-

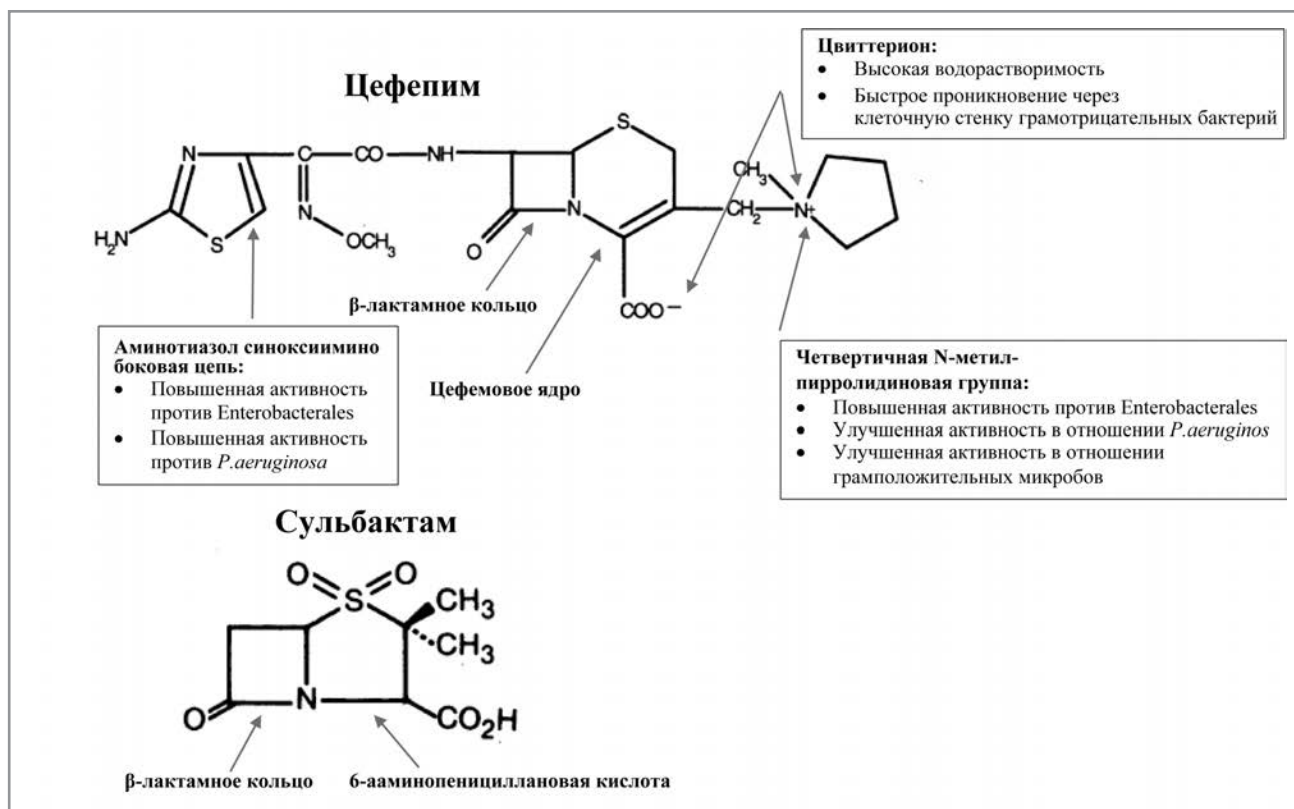


Рис. 1. Химическая структура цефепима и сульбактама и группы в структурной формуле цефепима, отвечающие за некоторые его антимикробные свойства [9]

Fig. 1. Chemical structure of cefepime and sulbactam, as well as groups in the structural formula of cefepime, which are responsible for some of its antimicrobial properties [9].

пространённой в нашей стране карбапенемазой класса D OXA-48.

Антимикробная активность

Цефепим/сульбактам характеризуется широким спектром антимикробной активности [9, 15]. На большинство чувствительных микробов антибиотик действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки, необратимо ингибируя синтез пептидогликана на пенициллин-связывающих белках.

Среди грамположительных бактерий к цефепиму/сульбактаму проявляют чувствительность *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину), *Streptococcus pneumoniae* (в т. ч. устойчивые к пенициллину), стрептококки групп А, В, С, G, включая *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *viridans group Streptococci*, некоторые стрептококки группы D — *S. bovis*, а также анаэробные микроорганизмы *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium perfringens*.

Цефепим/сульбактам активен против большинства грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Enterobacterales*

(*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Citrobacter freundii*, *Campylobacter jejuni*; *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*), *Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp., включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, а также анаэробов — *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella* spp. Большинство указанных микроорганизмов чувствительно к комбинации за счёт собственной активности цефепима. Сульбактам добавляет к спектру активности цефепима *Acinetobacter baumannii* (который природно устойчив к цефалоспорином) и *Bacteroides fragilis* [16], за счёт связывания сульбактама с пенициллин-связывающими белками 2-го типа этих микроорганизмов.

Более того, добавление сульбактама к цефепиму в соотношении 1:1 существенно повышает чувствительность грамотрицательных бактерий к цефепиму. Так, значения МПК₉₀ *E. coli* для цефепима составили 128 мг/л, а для комбинации с сульбактамом в 16 раз меньше — 8 мг/л. Сходные данные по снижению МПК₉₀ при добавлении сульбактама к цефепиму получены для *K. pneumoniae* (32 и 16 мг/л), *P. mirabilis* (32 и 2 мг/л),

Таблица 1. Критерии чувствительности микроорганизмов к цефепиму/сульбактаму (критерии EUCAST 2021 года по цефепиму)

Table 1. Criteria for the sensitivity of microorganisms to cefepime/sulbactam (EUCAST 2021 criteria for cefepime)

Микроорганизмы	Пограничные величины МПК, мг/л		Пограничные значения диаметра зон, мм	
	S \leq	R $>$	S \geq	R $<$
<i>Enterobacteriales</i>	1	4	27	24
<i>Acinetobacter baumannii</i> ¹	—	—	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,001	8	50	21
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25	0,25	28	28
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	4	20	20
<i>Aeromonas</i> spp.	1	4	27	24
<i>Staphylococcus</i> spp.	*	*	*	*
<i>Streptococci</i> groups A, B, C, G	**	**	**	**
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2	***	***
<i>Streptococci</i> group viridans	0,5	0,5	25	25

Примечание. ¹ — Критерии чувствительности отсутствуют, так как EUCAST рассматривает этот микроорганизм, как природно устойчивый к цефалоспорином. В то же время распределение МПК цефепима для диких штаммов *A. baumannii* показывает, что около 50% штаммов имеют МПК ≤ 8 мг/л, то есть попадают в диапазон нерезистентных для грамотрицательных бактерий [17]. * — Критерии для цефепима отсутствуют. Эксперты EUCAST предлагают проводить скрининг по цефокситину. В случае чувствительности к цефокситину это следует расценивать как чувствительность к цефалоспорином, включая цефепим, кроме цефиксима, цефтазидима, цефтазидима/авибактама, цефтибутена и цефтолозана/тазобактама, которые не должны применяться для лечения стафилококковых инфекций. ** — Самостоятельные критерии для цефепима отсутствуют. Правила EUCAST предлагают расценивать штаммы, чувствительные к бензилпенициллину, как чувствительные к цефепиму в обычной дозе. *** — Эксперты EUCAST предлагают проводить скрининг чувствительности к бета-лактамам по диску с оксациллином. При чувствительности к оксациллину (зона >20 мм) следует расценивать как чувствительность к цефепиму в обычной дозе.

Note. ¹ — No susceptibility criteria are available as EUCAST considers this organism to be naturally resistant to cephalosporins. At the same time, the distribution of MIC of cefepime for wild *A. baumannii* strains shows that about 50% of the strains have MIC of ≤ 8 mg/L, that is, they fall into the range of nonresistant to gram-negative bacteria [17]. * — There are no criteria for cefepime. EUCAST experts suggest screening for cefoxitin. In case of sensitivity to cefoxitin, this should be regarded as susceptibility to cephalosporins, including cefepime, except for cefixime, ceftazidime, ceftazidime/avibactam, ceftibuten, and ceftolozan/tazobactam, which should not be used to treat staphylococcal infections. ** — There are no independent criteria for cefepime. EUCAST regulations suggest that strains sensitive to benzylpenicillin should be considered sensitive to cefepime at the usual dose. *** — EUCAST experts suggest screening for beta-lactam sensitivity using the oxacillin disk. In case of sensitivity to oxacillin (area > 20 mm), it should be regarded as sensitivity to cefepime at the usual dose.

E. cloacae, *P. stuartii*, *S. marcescens* (256 и 2 мг/л), *A. baumannii* (256 и 16 мг/л), *P. aeruginosa* (32 и 16 мг/л) [8].

К комбинации цефепима и сульбактама природно устойчивы энтерококки, метициллинорезистентные стафилококки, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*, *Legionella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*.

Оценку чувствительности к цефепиму/сульбактаму следует проводить, используя критерии цефепима для всех микроорганизмов, кроме *A. baumannii*. Критерии чувствительности EUCAST к цефепиму представлены в табл. 1. В отношении *A. baumannii* критерии чувствительности цефепима отсутствуют, так как EUCAST расценивает этот микроорганизм как природно устойчивый к цефалоспорином. Однако это положение можно принять с определённым допущением. Дело в том, что анализ распределения МПК цефепима для диких штаммов *A. baumannii* показывает, что

около 50% штаммов имеют МПК ≤ 8 мг/л, то есть попадают в диапазон нерезистентных для грамотрицательных бактерий [17]. Наряду с этим, сульбактам обладает природной активностью против *A. baumannii*, однако критерии чувствительности в базе данных EUCAST отсутствуют. В то же время анализ распределения МПК сульбактама для диких штаммов ацинетобактера показывает, что 65% имеют значения МПК ≤ 8 мг/л [17], что формально позволяет отнести их к категории чувствительных к сульбактаму.

Также отсутствуют критерии чувствительности к цефепиму для стафилококков. Но эксперты EUCAST предлагают проводить скрининг *S. aureus* дисками к цефокситину, и в случае чувствительности к цефокситину трактовать это как чувствительность к цефепиму и другим антистафилококковым бета-лактамам (оксациллину, цефазолину). Таким образом, EUCAST расценивает цефепим (а соответственно, и цефепим/сульбактам) как эф-

Таблица 2. Сравнительная антимикробная активность цефепима и цефепима в комбинации с сульбактамом (1:1) в отношении клинических штаммов грамотрицательных бактерий [18]

Table 2. Comparative antimicrobial activity of ceftazidime and ceftazidime/sulbactam combination (1:1) against clinical strains of gram-negative bacteria [18]

Микроорганизмы	МПК ₅₀ , мг/л		МПК ₉₀ , мг/л		% устойчивых штаммов	
	цефепим	цефепим/СБ	цефепим	цефепим/СБ	цефепим	цефепим/СБ
<i>Escherichia coli</i>	0,03	0,03	0,25	0,25	5,8	1,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> non-ESBL	0,06	0,03	2	1	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	8	8	64	16	24	10
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,12	0,12	8	4	6	2
<i>Serratia marcescens</i>	0,25	0,25	16	8	9,8	5,9
<i>Acinetobacter baumannii</i> IMI-S	8	1	16	8	8,8	1,4
<i>Acinetobacter baumannii</i> IMI-R	32	2	64	16	60	16,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	16	16	10	6

Примечание. ESBL — Extended spectrum beta-lactamases (бета-лактамазы расширенного спектра); IMI-S — чувствительный к имипенему; IMI-R — устойчивый к имипенему.

Note. ESBL — Extended spectrum beta-lactamases; IMI-S — sensitive to imipenem; IMI-R — resistant to imipenem.

фективный антистафилококковый антибиотик, в отличие от цефтазидима, цефтазидима/авибактама, цефтолозана/тазобактама, цефиксима и цефтибутена.

В работе F-D. Wang и соавт. [18] изучена антимикробная активность цефепима и цефепима в комбинации с сульбактамом в соотношении 1:1, а также уровень резистентности наиболее актуальных грамотрицательных возбудителей инфекций (табл. 2). Наиболее значимое снижение МПК после добавления сульбактама к цефепиму отмечено для штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующей ESBL (снижение МПК₉₀ в 4 раза), *A. baumannii*, устойчивого к имипенему (снижение МПК₅₀ в 16 раз и МПК₉₀ в 4 раза, снижение количества резистентных штаммов с 60 до 16%). Для других энтеробактерий снижение МПК произошло в меньшей степени, для *Paeruginosa* добавление сульбактама не повышало активность цефепима. Следует отметить, что значения МПК₅₀ для всех изученных микробов попадали в диапазон чувствительности (≤ 8 мг/л). По сравнению с цефепимом/сульбактамом активность комбинации цефоперазон/сульбактам была значительно ниже против всех изученных микроорганизмов, особенно в отношении карбапенеморезистентного *A. baumannii*, ESBL-продуцирующей *K. pneumoniae* и *E. cloacae*. Авторы делают вывод, что комбинация цефепима и сульбактама может быть высокоэффективной в клинической практике при лечении инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями, и особенно карбапенеморезистентным *A. baumannii*.

В работе A. Devesci с соавт. [19] изучены антимикробные эффекты комбинации цефепима и сульбактама в отношении 10 клинических штаммов *A. baumannii*. МПК цефепима для этих штаммов составили 16–64 мг/л, а сульбактама — 32–1024 мг/л. Для комбинации цефепима и сульбактама значения МПК были существенно ниже, и все попадали

в диапазон чувствительных — от 2 до 4 мг/л, при этом для 6 из 10 штаммов комбинация сульбактама с цефепимом проявляла синергизм. Авторы подчеркивают перспективность комбинации цефепим/сульбактам для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*.

В другой работе [20] изучили активность *in vitro* цефепима, сульбактама и их комбинации в отношении 32 штаммов *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам, за счёт продукции карбапенемазы OXA-23; все штаммы также продуцировали ESBL и Amp-C цефалоспорины. При добавлении сульбактама к цефепиму средние значения МПК₅₀ снизились с 32 до 8 мг/л, а МПК₉₀ со 128 до 16 мг/л, при этом для 33,3% штаммов комбинация двух антибиотиков демонстрировала синергизм, 58,3% штаммов — частичный синергизм, 8,4% — аддитивный или индифферентный эффект; антагонизма не выявлено ни в одном случае.

В интересной экспериментальной работе французских микробиологов M. Roussel-Delvallez с соавт. [21] изучена бактерицидная активность и кинетика бактериального киллинга ESBL-продуцирующей *K. pneumoniae* (10 штаммов с разными ESBL) имипенема, цефепима и цефепима в комбинации с сульбактамом. Имипенем по сравнению с цефепимом характеризовался более высокой бактерицидной активностью и более стойким киллингом. Однако после добавления сульбактама к цефепиму различия в киллинге бактерий между этой комбинацией и имипенемом были нивелированы: имипенем и цефепим/сульбактам приводили к быстрому бактерицидному эффекту с 4-кратным снижением \log_{10} количества бактерий через 6 ч в экспозиции без последующего возобновления роста через 24 ч. Эти результаты экспериментально обосновывают возможность применения цефепима/сульбактама для лечения инфекций, вызванных ESBL-продуцен-

тами, причём следует ожидать равную эффективность этой комбинации и карбапенемов.

В недавно опубликованной работе авторов из Великобритании [22] изучена антимикробная активность цефепима и цефепима/сульбактама против полирезистентных грамотрицательных бактерий, а также проведено фармакодинамическое моделирование вероятности достижения эффекта. Добавление сульбактама к цефепиму приводило к снижению МПК₉₀ с 32 до 4 мг/л в отношении ESBL-продуцирующих штаммов *K.pneumoniae* (*bla*_{SHV}, CTX-14/15, OXA-1); в отношении карбапенеморезистентных штаммов снижались значения МПК₅₀ с 256 до 32 мг/л, но не МПК₉₀ — 256 мг/л. Наиболее отчётливый положительный эффект присоединения сульбактама к цефепиму был продемонстрирован для штаммов *A.baumannii*, продуцирующих карбапенамазу OXA-23: средние значения МПК₅₀ снизились с 256 до 8 мг/л, а МПК₉₀ с 256 до 64 мг/л. Фармакодинамическое моделирование показало, что 48% всех штаммов и 73% карбапенеморезистентных штаммов *A.baumannii* могут быть надёжно подавлены комбинацией цефепима и сульбактама. Авторы делают вывод, что цефепим/сульбактам может быть надёжной опцией терапии инфекций, вызванных полирезистентными (в том числе карбапенеморезистентными) грамотрицательными бактериями и является оптимальным кандидатом для реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности.

Потенциал цефепима/сульбактама при лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентной *K.pneumoniae* показан в работе E. Mata-gasi-Kaga с соавт. [23]. Авторы изучили антимикробную активность цефепима, цефепима/сульбактама и карбапенемов в отношении 40 клинических штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенамазу класса D OXA-48 и устойчивых к карбапенемам. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ снижались, соответственно, в 16 и 32 раза при добавлении сульбактама к цефепиму, и значения МПК₅₀ оказались в диапазоне чувствительности — 4 мг/л (рис. 2). Авторы подчёркивают перспективы использования комбинации цефепима и сульбактама в клинической практике против карбапенеморезистентных энтеробактерий, продуцирующих карбапенамазу класса D. Хорошая активность комбинированного антибиотика

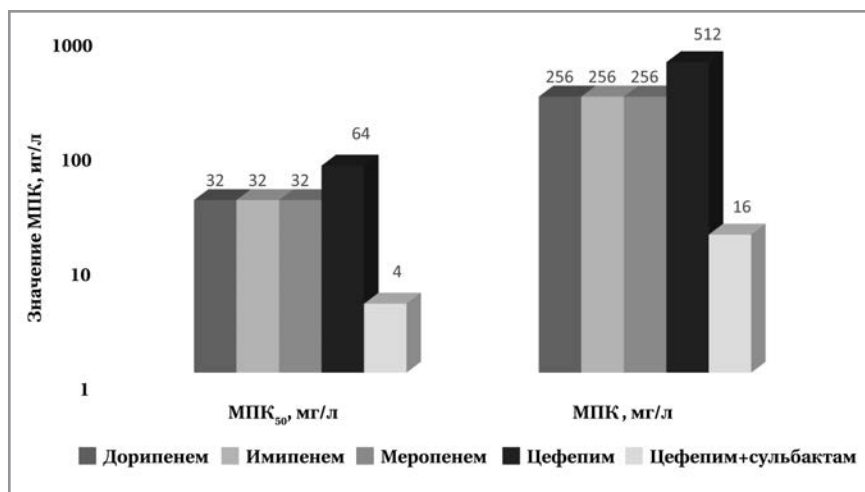


Рис. 2. Антимикробная активность (значения МПК₅₀ и МПК₉₀) карбапенемов, цефепима и цефепима/сульбактама против 40 клинических штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенамазу OXA-48

Fig. 2. Antimicrobial activity (MIC₅₀ and MIC₉₀ values) of carbapenems, cefepime and cefepime/sulbactam against 40 clinical *K.pneumoniae* strains producing OXA-48 carbapenemase.

связана, с одной стороны, слабым гидролизом цефепима карбапенамазами класса D, а также частично ингибирующей активностью сульбактама против карбапенамазы OXA-48 — с другой.

Таким образом, комбинация цефепима и сульбактама преодолевает устойчивость, связанную с продукцией различных бета-лактамаз:

- Класса А
 - PC-1 стафилококков;
 - широкого спектра (TEM-1, 2 и SHV-1) *Enterobacteriales*;
 - расширенного спектра — ESBL (CTX-M-15, TEM 3-26, SHV 2-6).
- Класса С
 - хромосомные цефалоспорины AmpC, FOX-1

Частично цефепим/сульбактам проявляет активность против карбапенамаз класса D — OXA-48 из-за слабого гидролиза цефепима этой карбапенамазой и возможной активностью ингибитора; по крайней мере указанная комбинация характеризуется меньшими значениями МПК по сравнению с цефепимом.

Фармакокинетика

Как было отмечено ранее, цефепим и сульбактам характеризуются сходными параметрами фармакокинетики. Основные фармакокинетические параметры цефепима и сульбактама приведены в табл. 3.

Максимальные концентрации цефепима и сульбактама достигаются сразу после в/в болюсного введения и составляют 60–70 мкг/мл для обоих препаратов. Оба антибиотика в умеренной

Таблица 3. Фармакокинетические параметры цефепима и сульбактама [9, 15–16, 24]
Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefepime and sulbactam [9, 15–16, 24]

Параметры	Цефепим	Сульбактам
C_{\max} в крови после введения 1 г, мкг/мл	67–75	60
C_{\max} в крови после введения 2 г, мкг/мл	133–190	НД
Связь с белком, %	16–20	38
Объём распределения (Vd), л	18	28
$T_{1/2}$, ч	1,8–2,0	1–1,3
Метаболизм	Не более 6%, неактивные метаболиты – N-метилпирролидин N-оксид, 7-эпимер цефепима и N-метил пирролидин	Нет
Выведение с мочой	81–86% в неизменённом виде, остальное количество — с желчью и с мочой в виде неактивных метаболитов	85% в неизменённом виде
Выведение с желчью	Около 10%	Около 3%
Проникновение в ликвор при менингите, %	33	34

степени связаны с альбуминов плазмы — 20 и 38%, и объём распределения составляет 18 л для цефепима (что характерно для цефалоспориновых антибиотиков) и немного больше — 28 л для сульбактама. Цефепим в небольшом количестве метаболизирует в печени с образованием неактивных метаболитов, оба препарата в основном выводятся почками, в меньшей степени — с желчью; период полувыведения составляет 1 и 2 ч для цефепима и сульбактама. Цефепим и сульбактам хорошо распределяются в организме человека и в большинстве тканей достигается терапевтический уровень концентраций, включая органы брюшной полости и малого таза (исключение — предстательная железа), поджелудочную железу, печень и желчевыводящие пути, почки, лёгкие и бронхи. Показатель проникновения в спинномозговую жидкость при менингите составляет около 33% для цефепима и сульбактама, что также делает возможным достижение терапевтических концентраций в ликворе.

Клинические исследования цефепима/сульбактама

Эффективность и безопасность цефепима/сульбактама изучена в трёх клинических исследованиях (1 предрегистрационное III фазы и 2 пострегистрационных), два исследования сравнительных и 1 несравнительное (табл. 4).

В предрегистрационном исследовании III фазы, проведённом по методологии non-inferiority, изучена эффективность и переносимость цефепима/сульбактама (препарат Максиктам-АФ, Рузфарма) в сравнении с цефепимом (препарат Максипим, Bristol-Myers Squibb) у пациентов с острым внебольничным пиелонефритом [25]. Цефепим/сульбактам назначали в суточной дозе 4 г — по 2 г (1+1 г) с интервалом 12 ч, цефепим — в дозе 2 г с интервалом 12 ч, средняя длительность лечения составила 7,7 дней. Оба антибиотика показали равную клиническую эффективность, что

подтвердило задачу non-inferiority. Следует отметить высокую клиническую и бактериологическую эффективность цефепима/сульбактама — соответственно, 97,9 и 97,6%. Побочные эффекты были зарегистрированы только у 1 пациента при применении исследуемого антибиотика (бактериальный вагиноз).

В пострегистрационном многоцентровом исследовании IV фазы МАКСИ-19 [26] 140 пациентов с различными инфекциями (37 — с абдоминальной инфекцией, 72 — с нозокомиальной пневмонией, 31 — с ИВЛ-ассоциированной пневмонией) получали цефепим/сульбактам в суточной дозе от 4 до 8 г в течение в среднем 9,6 дней, в 72% — в режиме монотерапии. Большая часть пациентов (82%) находились в ОРИТ, что подразумевает высокий риск колонизации полирезистентными микроорганизмами. Следует подчеркнуть тяжесть включённых в исследование пациентов: APACHE II в среднем 15,5 баллов, SOFA — 5,4 балла, Мангеймский индекс перитонита — 24,3 балла. Клиническая эффективность цефепима/сульбактама у тяжёлых пациентов составила 85%, суперинфекция наблюдалась только у 1,4% пациентов; серьёзных побочных эффектов зарегистрировано не было. Наибольшая клиническая эффективность цефепима/сульбактама наблюдалась при нозокомиальной пневмонии (90,3%), несколько ниже была при ИВЛ-ассоциированной пневмонии (80,7%) и абдоминальной инфекции (78,4%).

В открытом, рандомизированном одноцентровом исследовании изучили сравнительную эффективность цефепима/сульбактама и карбапенемов у пациентов с различными нозокомиальными инфекциями или инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи [27]. Большинство пациентов находились в ОРИТ и находились в тяжёлом состоянии в результате инфекции (сепсис или септический шок у 84% пациентов, SOFA — 5 баллов, прокальцитонин — 12,9 нг/мл) и тяжёлого основного заболевания или коморбидности: среднее значение APACHE II составило 13,2 балла,

Таблица 4. Клинические исследования антибиотика цефепим/сульбактам
Table 4. Clinical studies of ceftepime/sulbactam antibiotic

Исследования	Журавлева М.В. и соавт., 2018 [25]	МАКСИ-19, 2020 [26]	Суворова М.П. и соавт., 2020 [27]
Вид исследования	Предрегистрационное, III фазы	Пострегистрационное, IV фазы	Пострегистрационное
Дизайн	Открытое, рандомизированное, многоцентровое, сравнительное, non-inferiority	Открытое, рандомизированное, многоцентровое, несравнительное	Открытое, рандомизированное, одноцентровое, сравнительное
Количество центров	6	14	1
Число пациентов, получавших цефепим/сульбактам	49	140	45
Средний возраст пациентов, лет	40,7	60,8	60,6
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная и нозокомиальная	Нозокомиальная и ИСМП
Отделения	Урология, терапия	ОРИТ — 82%, остальные — хирургия, терапия	ОРИТ — 80%, остальные — хирургия, терапия
Диагнозы инфекции	Острый пиелонефрит	Абдоминальная инфекция, нозокомиальная пневмония, НПивл	Разные
Тяжесть инфекции и пациентов	НД	APACHE II — 15,5 баллов, SOFA — 5,4 балла, Мангеймский индекс перитонита — 24,3 балла, прокальцитонин — 1,9 нг/мл	APACHE II — 13,2 балла, SOFA — 5,3 балла, индекс коморбидности Charlson — 4,2; сепсис — 51,1%, септический шок — 33,3%, прокальцитонин — 12,9 нг/мл
Антибиотики сравнения	Цефепим	НЕТ	Карбапенемы
Моно- или комбинированная терапия	Монотерапия	72% монотерапия	78% монотерапия
Средняя длительность терапии, дни (\pm SD)	7,7 \pm 1,0	9,6 \pm 3,5	7,5 \pm 0,6
Суточная доза	4 г	4 г — 68%; 6 г — 3%; 8 г — 29%	4–8 г, в среднем 6,4 \pm 2,0 г
Возбудители инфекции	<i>E.coli</i> — 63%, <i>E.faecalis</i> — 8,2%, <i>K.pneumoniae</i> — 6,1%	НД	<i>A.baumannii</i> — 26,4%, <i>K.pneumoniae</i> — 22,6%, <i>E.coli</i> — 17,0%, <i>Paeruginosa</i> — 11,3, <i>S.aureus</i> и <i>P.mirabilis</i> — по 7,5%
Клиническая эффективность	Выздоровление — 97,9%	Выздоровление — 85,0%	Выздоровление или улучшение: цефепим/сульбактам — 71,1%, карбапенемы — 61,7% ($p=0,383$)
Эрадикация возбудителя, %	97,6	НД	Цефепим/сульбактам — 87,5, карбапенемы — 73,0 ($p=0,176$)
Суперинфекция, %	0	1,4%	Цефепим/сульбактам — 22,2, карбапенемы — 53,3 ($p=0,001$)
Исходы заболевания	Выписка — 100%	Выписка — 81,4%, смерть — 15,0%	Выписка: цефепим/сульбактам — 53,3%, карбапенем — 40,4%; смерть: цефепим/сульбактам — 46,7%, карбапенем — 59,6% ($p=0,296$)
Нежелательные лекарственные реакции, %	2,1	0	Цефепим/сульбактам — 15,6%, карбапенемы — 10,6%

индекс коморбидности Charlson — 4,2 балла. Пациенты получали цефепим/сульбактам в суточной дозе от 4 до 8 г (в среднем 6,4 г) при средней длительности лечения 7,5 дней. Препаратами сравнения у 47 пациентов, сходных по тяжести заболевания, были карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем, дорипенем) в стандартной дозе. У 78% больных цефепим/сульбактам применяли в монотерапии, а карбапенемы — у 83%. Остальные пациенты получали цефепим/сульбактам или кар-

бапенем в комбинации с другим антибиотиком (наиболее часто с полимиксином или тигециклином или ванкомицином).

Клиническая эффективность цефепима/сульбактама и карбапенемов была высокой и достоверно не различалась (71 и 62%), также как и бактериологическая эффективность — 87 и 73%, при этом у большинства больных были выделены типичные госпитальные возбудители, характеризовавшиеся полирезистентностью или экстре-

мальной резистентностью к антибиотикам (наиболее часто — *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *E.coli*).

Частота развития побочных эффектов на фоне применения цефепима/сульбактама и карбапенемов достоверно не различалась. Документированная антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *C.difficile*, наблюдалась у 2 пациентов при применении цефепима/сульбактама (4,4%), и у 5 пациентов (10,6%) на фоне карбапенемов; досрочная отмена терапии потребовалась в двух случаях диареи на фоне карбапенемов и в одном случае на фоне цефепима/сульбактама. Другие побочные эффекты чаще наблюдались при применении цефепима/сульбактама и характеризовались желудочно-кишечными симптомами (тошнота, боли в животе и диарея при исключении клостридиальной этиологии); указанные симптомы были лёгкими или умеренно-выраженными, не требовали отмены терапии и проходили после завершения лечения.

Однако, основной целью данного исследования было установить экологическую безопасность лечения цефепимом/сульбактамом и карбапенемом, то есть оценить риски выделения карбапенеморезистентных бактерий после начала лечения и частоту суперинфекции. На фоне применения карбапенемов выделение карбапенеморезистентных бактерий было отмечено достоверно чаще (74,5%, наиболее часто *A.baumannii* — 44,7%, *K.pneumoniae* — 38,3%), чем на фоне цефепима/сульбактама (20,0%, *Paeruginosa* и *K.pneumoniae* по 15,5%), $p=0,0001$. Риск суперинфекции был также достоверно выше при применении карбапенемов, чем цефепима/сульбактама (53,3 и 22,2%, $p=0,001$). В результате, пациенты, получавшие цефепим/сульбактам, достоверно меньший срок находились в ОРИТ после начала лечения — 10,7 и 16,3 дней, $p=0,037$, а также была тенденция к меньшим срокам стационарного лечения — 16,2 и 21,4 дней, соответственно, $p=0,059$. При применении цефепима/сульбактама по сравнению с карбапенемами был достоверно меньший относительный риск развития суперинфекции (RR=0,402, 95% ДИ 0,220–0,735) и выделения карбапенеморезистентных бактерий (RR=0,269, 0,146–0,493). В результате исследования был сделан вывод об экологической безопасности и большей надёжности лечения цефепимом/сульбактамом по сравнению с карбапенемами.

Рекомендации по применению и дозированию цефепима/сульбактама

В инструкции по медицинскому применению цефепима/сульбактама указаны следующие показания:

- инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит;

- инфекции мочевыводящих путей как осложнённые, включая пиелонефрит, так и неосложнённые;

- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- септицемия;
- фебрильная нейтропения.

Цефепим/сульбактам может применяться у взрослых и детей старше 2 мес. У детей, в отличие от взрослых пациентов, дополнительно в качестве показания включён бактериальный менингит, но исключены абдоминальные инфекции и воспалительные заболевания органов малого таза. Как все бета-лактамы цефепим и сульбактам могут применяться у беременных женщин (категория FDA B) в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Цефепим/сульбактам может назначаться в суточных дозах от 4 (2+2 г) до 8 г (4+4 г), предпочтительный путь введения — внутривенно болюсно или в виде 2-часовой инфузии.

Рекомендованное дозирование цефепима/сульбактама приведено в табл. 5. Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

При крайне тяжёлых инфекциях (сепсисе с полиорганной недостаточностью, септическом шоке) оптимально сначала ввести нагрузочную дозу цефепима/сульбактама 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) в виде болюса, а затем сразу начать 2-часовую инфузию 2 или 4 г в зависимости от выбранного режима дозирования — по 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) каждые 8 ч или по 4 г (2 г цефепима + 2 г сульбактама) каждые 12 ч [28].

У детей старше 2 мес. и массой тела менее 40 кг при среднетяжёлых инфекциях рекомендуемая доза цефепима/сульбактама составляет 50 мг/кг по цефепиму каждые 12 ч, при тяжёлых инфекциях дозу следует увеличить до 50 мг/кг по цефепиму каждые 8 ч. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг/сут, а цефепима — максимальную суточную дозу у взрослых 6 г.

Пациентам с нарушением функции почек требуется корректировка дозы цефепима и сульбактама. Режим дозирования зависит от степени нарушения функции почек, тяжести инфекции и чувствительности микроорганизмов. Рекомендуемые максимальные суточные дозы цефепима/сульбактама в зависимости от клиренса креатинина:

- > 60 мл/мин — по 4 г (2 г цефепима + 2 г сульбактама) каждые 12 ч;
- 30–60 мл/мин — по 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) каждые 8 ч;

Таблица 5. Рекомендации по дозированию цефепима/сульбактама в соотношении 1:1 (1 флакон содержит 1 г цефепима + 1 г сульбактама) у взрослых с нормальной функцией почек и детей с массой тела >40 кг
Table 5. Recommendations for dosing cefepime/sulbactam in a 1:1 ratio (1 vial contains 1 g of cefepime + 1 g of sulbactam) in adults with normal renal function and children weighing > 40 kg

Инфекции	Режим дозирования	Примечания
Инфекции мочевыводящих путей	2 г (1 г + 1 г) каждые 12 ч	По инструкции антибиотик можно вводить в/в и в/м, но предпочтительным является в/в введение
Другие нетяжёлые внебольничные инфекции: пневмония и ХОБЛ, инфекции абдоминальные и малого таза, инфекции кожи и мягких тканей	2 г (1 г + 1 г) каждые 12 ч или 2 г (1 г + 1 г) каждые 8 ч	
Тяжёлые нозокомиальные инфекции: пневмония, включая НПивл, инфекции брюшной полости и малого таза (перитонит, холангит, деструктивный панкреатит, эндометрит, в т.ч. послеродовый, сальпингоофарит), инфекции мягких тканей и области хирургического вмешательства	2 г (1 г + 1 г) каждые 8 ч или 4 г (2 г + 2 г) каждые 12 ч	Антибиотик можно вводит болюсно, но с позиции фармакодинамики более оптимальным является инфузионное введения в течение 2 ч, что повышает вероятность достижения эффекта в отношении малочувствительных микроорганизмов
Сепсис и септический шок; фебрильная нейтропения	4 г (2 г + 2 г) каждые 12 ч	На основании фармакодинамических исследований целесообразно ввести нагрузочную дозу 2 г в виде болюса, а затем сразу начать в/в 2-часовую инфузию 4 г антибиотика
Менингит у детей с массой тела >40 кг	4 г (2 г + 2 г) каждые 12 ч + дополнительная доза цефепима 2 г	Пример: 06:00 – 4 г цефепима/сульбактама, 14:00 – 2 г цефепима, 22:00 – 4 г цефепима/сульбактама

- 11–29 мл/мин — по 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) каждые 12 ч;
- <11 мл/мин — по 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама) каждые 24 ч.

У пациентов, которым проводится программный гемодиализ суточная доза цефепима/сульбактама не должна превышать 2 г (1 г цефепима + 1 г сульбактама), причём в день диализа препарат следует вводить по окончании диализа (при гемодиализе в течение 3 ч из организма удаляется приблизительно 68 % введённой дозы цефепима). При амбулаторном перитониальном диализе препарат можно использовать в исходных рекомендованных дозах по цефепиму: 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции, с интервалами между введениями — 48 ч.

В случае проведения продлённой заместительной почечной терапии в ОРИТ (вено-венозная гемофильтрация или вено-венозная гемодиализация) цефепим/сульбактам следует применять в обычной суточной дозе 6 или 8 г, так как цефепим выводится с гемодиализатом [29].

Приготовленный для в/в введения раствор можно хранить при комнатной температуре в течение 24 ч, а в холодильнике — до 48 ч. Изменение цвета не влияет на активность препарата.

Рекомендованная длительность лечения составляет 7–10 дней; при тяжёлых инфекциях может потребоваться более продолжительное лече-

ние. В случае лечения фебрильной нейтропении обычная продолжительность терапии составляет 7 дней или до выхода пациента из агранулоцитоза.

Место цефепима/сульбактама в лечении инфекций в стационаре

Антибиотик цефепим/сульбактам предназначен для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций различной локализации, вызванных полирезистентными микроорганизмами, в том числе устойчивыми к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам. Эффективность цефепима/сульбактама документирована в клинических исследованиях в эмпирическом режиме, а также обоснована данными *in vitro* и клинически подтверждена при целенаправленной терапии в случаях установленного возбудителя. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) [30] назначение ингибиторозащищённого цефалоспорино широкого спектра цефепима/сульбактама обосновано и рекомендуется в качестве первой линии эмпирической терапии у пациентов II типа¹ (внебольничные инфекции с риском полирезистентных возбудителей, главным образом, ESBL-продуцирующих энтеробактерий) и IIIа типа² (нозокомиальные инфекции без риска

¹ Факторы риска полирезистентных возбудителей при внебольничных инфекциях у пациентов II типа стратификации: применение антибиотиков или госпитализация в предшествующие 3 мес., лечение программным гемодиализом, лица из учреждений длительного пребывания.

² Критерии отнесения пациента с нозокомиальной инфекцией к IIIа типу: нахождение вне ОРИТ или в ОРИТ менее 5 сут, общая длительность госпитализации менее 10 дней, ранее в эту госпитализацию не получал антибиотики.

Paeruginosa и карбапенемаз). Также цефепим/сульбактам может применяться у пациентов IIIb типа³, но только в комбинации с полимиксином и/или тигециклином при отсутствии эффекта от предшествующей терапии.

Следует обсудить тактические вопросы назначения цефепима/сульбактама в качестве средства эмпирической терапии и обосновать его применение при различных инфекциях.

- *Внебольничная пневмония среднетяжёлого и тяжёлого течения.* При этом заболевании традиционно рекомендуются незащищённые цефалоспорины или респираторные фторхинолоны (однако применение последних в последнее время ограничено из-за их токсичности), так как основные возбудители — *S.pneumoniae*, *H.influenzae* — обычно чувствительны к этим антибиотикам. Цефепим/сульбактам может рассматриваться для лечения осложнённой пневмонии (абсцесс, деструкция лёгочной ткани, эмпиема плевры), а также в первой линии терапии у пациентов с серьёзной коморбидностью (сахарный диабет, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность, хроническая алкогольная интоксикация, а также малоподвижные больные), так как в этом случае возрастает значение грамотрицательных возбудителей, прежде всего, *K.pneumoniae*, *E.coli*, часто продуцирующие ESBL. Особое показание для назначения цефепима/сульбактама — лёгочная бактериальная суперинфекция у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (наиболее частый возбудитель — *S.aureus* и энтеробактерии), что приводится в Российских методических рекомендациях [31], начиная с 4-й версии.

- *Нозокомиальная пневмония и ИВЛ-ассоциированная пневмония.* Цефепим/сульбактам может рассматриваться как препарат первой линии терапии у больных с нозокомиальной пневмонией, развившейся в отделениях терапевтического, неврологического и хирургического профиля. По клиническим данным, эффективность цефепима/сульбактама при нозокомиальной пневмонии в монотерапии составила 90% [26]. У пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией назначение цефепима/сульбактама обосновано в ранние сроки пребывания в ОРИТ (до 5 сут); при более поздней НПивл назначение цефепима/сульбактама обосновано в комбинации с другим антибиотиком (полимиксин или тигециклин, или фосфомицин) с учётом данных локального микробиологического мониторинга. Такая комбинация обоснована, учитывая что цефепим/сульбактам активен против некоторых грамотрицательных микроорганизмов, которые устойчивы к полимиксину и тигециклину (*Proteus mirabilis*, *P.vulgaris*, *Providencia spp.*, *Serratia*

marcescens, *Morganella morganii*). Также следует помнить, что полимиксин не активен против грамположительных микробов, а фосфомицин — против *A.baumannii*. Клиническая эффективность цефепима/сульбактама при НПивл составила 81% [26].

- *Инфекционное обострение хронического бронхита/ХОБЛ.* Назначение цефепима/сульбактама обосновано у больных ХОБЛ 2-го типа (частота обострений 3–4 раза в год и/или возраст >65 лет, и/или тяжёлая коморбидность, и/или выраженная бронхообструкция с показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ от 35 до 50%) — в этом случае преобладающими возбудителями будут грамотрицательные бактерии — *H.influenzae* и энтеробактерии, и особенно обострению 3-го типа ОФВ₁/ФЖЕЛ <35%) у больных с тяжёлой ХОБЛ и бронхоэктазами. В этой ситуации следует помнить о вероятной этиологической роли *Paeruginosa* в обострении.

- *Осложнённые инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит.* Назначение цефепима/сульбактама обосновано пациентам с внебольничным пиелонефритом, имеющим факторы риска полирезистентных возбудителей (ESBL) — прежде всего, предшествующее стационарное лечение и приём антибиотиков в ближайшие 3 мес., а также пациентам с нозокомиальными инфекциями верхних и нижних отделов мочевыводящих путей, в том числе катетер-ассоциированными. Клиническая эффективность цефепима/сульбактама при внебольничном пиелонефрите в рандомизированном исследовании составила 97,6%, а эрадикация возбудителя достигнута у 97,6% пациентов.

- *Абдоминальные инфекции (вторичный перитонит, в том числе послеоперационный).* У госпитализированных пациентов назначение цефепима/сульбактама целесообразно у пациентов с факторами риска полирезистентных возбудителей (ESBL-продуцирующие энтеробактерии), такими как предшествующее стационарное лечение и приём антибиотиков в ближайшие 3 мес., проживание в учреждениях длительного ухода и перевод из другого стационара. Следует ожидать более надёжный клинический эффект цефепима/сульбактама по сравнению с ингибиторозащищёнными аминопенициллинами у пациентов с тяжёлой коморбидностью — циррозом печени, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью. Оправдано применение цефепима/сульбактама в качестве средства стартовой эмпирической терапии больных с деструктивным панкреатитом (инфицированный панкреонекроз). В соответствии с рекомендациями СКАТ цефепим/сульбактам, наряду с тигециклином и эр-

³ Критерии отнесения пациента с нозокомиальной инфекцией к IIIa типу: нахождение в ОРИТ более 5 сут, общая длительность госпитализации более 10 дней, ранее в эту госпитализацию пациент получал антибиотики.

Таблица 6. Возможности ингибиторозащищённых бета-лактамов в сравнении с карбапенемами по преодолению устойчивости *Enterobacterales*, связанной с продукцией бета-лактамаз

Table 6. Potential of inhibitor-protected beta-lactams in comparison with carbapenems to overcome the resistance of *Enterobacterales* associated with the production of beta-lactamases

	Цефалоспорины			Карбапенемазы		
	Класс А – широкого спектра (TEM-1,2, SHV-1)	Класс А – расширенного спектра – ESBL (CTX-M)	Класс С – AmpC	Класс А – KPC	Класс D – OXA-48	Класс В – NDM, VIM
Цефепим/сульбактам	+	+	+	0	±	0
Цефоперазон/сульбактам	+	+	0	0	0	0
Цефотаксим/сульбактам	+	+	0	0	0	0
Цефтазидим/авибактам	+	+	+	+	+	0
Цефтолозан/тазобактам	+	+	0	0	0	0
Пиперациллин/тазобактам	+	+	0	0	0	0
Ампициллин/сульбактам	+	±	0	0	0	0
Имипенем, меропенем	+	+	+	0	0	0

Примечание. «+» — высокая стабильность к бета-лактамазам и надежный клинический эффект; «±» — вариабельная стабильность, клинический эффект плохо предсказуем; «0» — антибиотик эффективно гидролизует ферментами, эффект маловероятен.

Note. «+» — High stability against beta-lactamases and reliable clinical effect; «±» — Variable stability, clinical effect is unpredictable; «0» — The antibiotic is effectively hydrolyzed by the enzymes, clinical effect is unlikely.

тапенемом, рассматривается в качестве средства первой линии терапии послеоперационного перитонита (IIIb тип стратификации). При инфекциях желчевыводящих путей следует учитывать возможную роль в этиологии энтерококков и комбинировать цефепим/сульбактам с фторхинолоном, ванкомицином или линезолидом. При абдоминальных инфекциях комбинировать цефепим/сульбактам с метронидазолом не целесообразно, так как сульбактам обладает собственной активностью против грамотрицательных анаэробов, прежде всего, *Bacteroides fragilis*. Клиническая эффективность цефепима/сульбактама при вторичном перитоните составила 78%, по данным многоцентрового исследования.

- *Инфекции малого таза — эндометрит, сальпингоофарит, пельвиоперитонит, в том числе в случае послеродовых осложнений.* При острой инфекции цефепим/сульбактам может назначаться в монотерапии, при хронических процессах — в комбинации с доксициклином, учитывая возможную роль атипичных микробов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*), наряду с грамотрицательными бактериями.

- *Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей.* Назначение цефепима/сульбактама обосновано при некротических инфекциях мягких тканей (флегмона, целлюлит, пиомиозит, фасциит), при этом оптимально его комбинированное применение с клиндамицином или респираторным фторхинолоном. Также обосновано назначение цефепима/сульбактама в первой линии эмпирической терапии нозокомиальных инфекций мягких тканей — послеоперационная раневая инфекция, инфици-

цированные пролежни или трофические язвы, диабетическая стопа, учитывая, что спектр активности этого антибиотика охватывает всех актуальных возбудителей — *S.aureus*, *S.pyogenes*, *Enterobacterales*, *Paeruginosa*, *Clostridium* spp.

- *Сепсис внебольничный и нозокомиальный при риске инфицирования полирезистентными возбудителями.* Назначение цефепима/сульбактама в эмпирической терапии тяжёлых инфекций обосновано широким антимикробным спектром и его возможностями преодолевать различные механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий. В табл. 6 приведена сравнительная характеристика ингибиторозащищённых бета-лактамов и карбапенемов по преодолению устойчивости *Enterobacterales*, связанной с продукцией бета-лактамаз. Самой высокой стабильностью к бета-лактамазам, в том числе карбапенемазам, закономерно обладает цефтазидим/авибактам, но следующим по потенциальной эффективности антибиотиком является цефепим/сульбактам. В этом аспекте цефепим/сульбактам превосходит другие ингибиторозащищённые цефалоспорины и пиперациллин/тазобактам и не уступает карбапенемам. Клинические данные подтверждают высокую эффективность цефепима/сульбактама при тяжёлых инфекциях, осложнённых сепсисом или септическим шоком — выздоровление или улучшение отмечено у 71% больных, эрадикация возбудителя — у 87,5% [27].

Важное значение препарата цефепим/сульбактам в клинической практике заключается в том, что он предназначен заменить карбапенемы в стартовой эмпирической терапии нозокомиальных инфекций и тяжёлых внебольничных инфек-

ций, в том числе у пациентов в ОРИТ. Эта тактика способствует уменьшению использования карбапенемов в стационаре и снижению «карбапенемового прессинга», что является важным звеном в снижении риска селекции микроорганизмов — продуцентов карбапенемаз. В различных работах была показана прямая зависимость между объёмом потребления карбапенемов и частотой выделения карбапенеморезистентных *Enterobacterales*, *Paeruginosa* и *A.baumannii* в стационаре [32–34]. Кроме того, ограничительная политика назначения карбапенемов в отдельных стационарах приводила к снижению частоты карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий [35–36].

В настоящее время ингибиторозащищённые бета-лактамы широкого спектра рассматриваются в качестве оптимальных кандидатов для замены карбапенемов с целью снижения карбапенемового прессинга и снижения риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными бактериями [37–41]. Использование вместо карбапенемов для лечения инфекций, вызванных ESBL-продуцентами, ингибиторозащищённых бета-лактамов широкого спектра приводит к экологически благоприятному эффекту — снижению частоты выделения продуцентов карбапенемаз, при этом без потери клинической эффективности лечения таких инфекций. Ингибиторозащищённые бета-лактамы широкого спектра, в т. ч. цефепим/сульбактам могут быть использованы в таких ситуациях вместо карбапенемов, учитывая их активность против БЛРС-продуцирующих бактерий и эффективность, не уступающую карбапенемам при этих инфекциях, что документировано как в клинических исследованиях [42–44], так и в систематических обзорах и метаанализах [45–47]. Возможность эффективного лечения цефепимом/сульбактамом инфекций, вызванных ESBL-продуцирующими энтеробактериями, документирована в нескольких работах [18, 21, 22].

Наряду с ESBL-продуцентами, в двух работах показана возможность эффективного применения цефепима/сульбактама при инфекциях, вызванных *K.pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу класса D OXA-48 [22, 23], которая является самой распространённой карбапенемазой в стационарах России. Однако это перспективное применение цефепима/сульбактама требует подтверждения в клинических исследованиях.

Важная область целенаправленного назначения цефепима/сульбактама — нозокомиальные инфекции, вызванные вторым по частоте возбудителем в ОРИТ *A.baumannii*, что является очень актуально, учитывая, что против этого возбудителя есть только ещё два потенциально эффективных антибиотика — полимиксин и тигециклин. Хорошую активность *in vitro* цефепима/сульбактама

против ацинетобактера, устойчивого к карбапенемам, показали несколько исследователей [18–20, 22]. Следует отметить, что также фармакодинамическое моделирование прогнозирует высокую эффективность антибиотика (>50%) против *A.baumannii*, устойчивого к карбапенемам в результате продукции карбапенемазы класса D OXA-23 [22]. В отечественном методическом документе по лечению инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, приводятся рекомендации по комбинированной терапии цефепимом/сульбактамом и полимиксином в случае карбапенеморезистентного *A.baumannii* [48].

Заключение

Новый инновационный комбинированный бета-лактамы антибиотик цефепим/сульбактам разработан и изучен в нашей стране и с 2019 г. применяется в клинической практике. С цефепимом/сульбактамом клиницисты связывают определённые надежды в клиническом решении проблемы лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Новый антибиотик проявляет активность против наиболее актуальных возбудителей инфекций в стационаре, в том числе полирезистентных, таких как энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и устойчивые к цефалоспорином, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, в том числе устойчивые к карбапенемам. Добавление сульбактама к цефепиму существенно повышает активность последнего против грамотрицательных бактерий и снижает частоту устойчивых штаммов, а также добавляет принципиально новое и важное качество — активность против *A.baumannii*, что даёт возможность эффективного применения нового антибиотика в ОРИТ.

Эффективность цефепима/сульбактама *in vitro* документирована в нескольких зарубежных исследованиях и подтверждена в клинике в трех рандомизированных отечественных исследованиях. Позиция цефепима/сульбактама при лечении инфекций в стационаре определена рекомендациями СКАТ — у пациентов II и IIIa типов стратификации по риску антибиотикорезистентности в качестве средства 1-й линии эмпирической терапии, а также у пациентов IIIb типа в комбинации с другими антибиотиками. При инфекциях в ОРИТ, вызванных *A.baumannii*, цефепим/сульбактам является одной из трёх опций терапии и рекомендован в первой линии целенаправленной терапии в комбинации с полимиксином или тигециклином, тем более, что *in vitro* выявлен чёткий синергизм между сульбактамом и полимиксином в отношении ацинетобактера [19, 49].

Кроме того, крайне важное стратегическое свойство цефепима/сульбактама в современной медицине заключается в том, что антибиотик в меньшей степени по сравнению с незащищёнными цефалоспоридами и карбапенемами вызывает селекцию устойчивых микробов, что способствует улучшению микробной экологии в стационаре, и его применение может уменьшить частоту назначений карбапенемов и снизить риски селекции карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий.

Литература/References

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. (Assesed at http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1).
2. http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf.
3. Roberts R.R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and social costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1175–1184.
4. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисева Е.В., Ковеленов С.В. и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотер. 2016; 61 (5–6): 32–42. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelenov S.V. i chleny issledovatel'skoj gruppy ERGINI. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI study. *Antibiotiki i Khimioter*. 2016; 61 (5–6): 32–42. (in Russian)]
5. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. ВОЗ, 2016 г. (доступно на сайте www.who.int). [Global nyj plan dejstvij po bor'be s ustojchivost'ju k protivomikrobnym preparatam. VOZ, 2016 g. (dostupno na sajte www.who.int).]
6. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO, February 27, 2017. (<https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>)
7. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года, № 2045-п. [Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnnoj rezistentnosti v Rossijskoj Federatsii na period do 2030 goda. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 goda, № 2045-p. (in Russian).]
8. Средство для лечения инфекционных болезней, вызванных множественноустойчивыми бактериями. Патент на изобретение, №2377985, Россия, год публикации 2010, № заявки 2006145753/15. [Sredstvo dlya lecheniya infekcionnykh boleznej, vyzvannykh mnozhestvenno-ustojchivymi bakteriyami. Patent na izobretenie, №2377985, Rossiya, god publikatsii 2010, № zayavki 2006145753/15. (in Russian)]
9. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Цефалоспориновые антибиотики 4-го поколения. Цефепим. М.: Дипак, 2005; 112. [Yakovlev S.V., Yakovlev V.P. Tsefalosporinovyie antibiotiki 4-go pokoleniya. Tsefepim. Moscow: Dipak, 2005; 112. (in Russian)]
10. Bush K. Beta-lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clin Microbiol Rev*. 1988 Jan; 1 (1): 109–123. doi: 10.1128/cmr.1.1.109.
11. Акар Ж.Ф. Распространение бета-лактамаз среди патогенных микроорганизмов. Антибактериальное действие комбинированного препарата ампициллин/сульбактама (уназина). Антибиотики и химиотер. 1991; 36 (1): 5–8. [Akar Zh.F. Rasprostranenie beta-laktamaz sredi patogennykh mikroorganizmov. Antibakterial'noe dejstvie kombinirovannogo preparata ampitsillin/sul'baktama (unazina). *Antibiotiki i khimioter*. 1991; 36 (1): 5–8. (in Russian)]
12. Buynak J.D. Understanding the longevity of the beta-lactam antibiotics and of antibiotic/beta-lactamase inhibitor combinations. *Biochem Pharmacol*. 2006; 71: 930–940.
13. Tompson K.S., Moland E.S. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 3548–3554.
14. Burgess D.S., Hall R.G. *In vitro* killing of parenteral beta-lactams against standart and high inocula of ESBL and non-ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diafn Microbiol Infect Dis*. 2004; 49: 41–46.
15. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1994 Mar; 47 (3): 471–505. doi: 10.2165/00003495-199447030-00007.
16. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Цефоперазон. Цефоперазон/сульбактам. Антибиотики группы цефалоспоринов. М.: Дипак. 2008; 184. [Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. Tsefoperazon. Tsefoperazon/sul'bakam. Antibiotiki gruppy tsefalosporinov. Moscow: Dipak. 2008; 184. (in Russian)]
17. https://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/
18. Wang F-D., Lin M-L., Lee W-S., Liu C-Y. *In vitro* activities of beta-lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against Gram-negative bacteria. *Intern J Antimicrob Agents*. 2004; 23: 590–595.
19. Deveci A., Coban A.Y., Acicbe O., Tanyel E., Yaman G., Durupinar B. *In vitro* effects of sulbactam combinations with different antibiotic groups against clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Chemother*. 2012 Oct; 24 (5): 247–252. doi: 10.1179/1973947812Y.0000000029.
20. Tong W., Wang R., Chai D., Li Z., Pei F. *In vitro* activity of cefepime combined with sulbactam against clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Nov; 28 (5): 454–456. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.008.
21. Roussel-Delvallez M., Wallet F., Dao A., Marti V., Sirot D., Beaucaire G., Courcol R. Bactericidal activity of three beta-lactams alone or in combination with a beta-lactamase inhibitor and two aminoglycosides against *Klebsiella pneumoniae* harboring extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect*. 1998; 4 (10): 570–576. doi: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00039.x.
22. Wareham D.W., Momin M.H.E.A., Phee L.M., Hornsey M., Standing J.F. Cefepime/sulbactam as an enhanced antimicrobial combination therapy for the treatment of MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jan 1; 75 (1): 135–139. doi: 10.1093/jac/dkz420.
23. Mataraci-Kara E., Yilmaz M., Özbek-Çelik B. *In Vitro* Synergistic Effect and Mutant Prevention Concentrations of Cefepime Alone or in Combination with Sulbactam Against OXA-48-positive *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Curr Microbiol*. 2020 Sep; 77 (9): 2137–2142. doi: 10.1007/s00284-020-02094-0.
24. Kucers' The use of antibiotics. Ed. By M.L.Grayson, Sixth edition. Hodder Arnold, an Hachette UK Company, 2010.
25. Журавлева М.В., Василюк В.Б., Горелов Д.С., Фарapoнова М.В., Шуньков В.Б., Курнаков А.М. и др. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (5): 41–45. [Zhuravleva M.V., Vasil'yuk V.B., Gorelov D.S., Faraponova M.V., Shun'kov V.B., Kurnakov A.M. i dr. Otkrytoe randomizirovannoe sravnitel'noe issledovanie po izucheniyu effektivnosti i bezopasnosti tsefepima/sul'baktama i tsefepima dlya lecheniya ostrogo pielonefrita. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2018; 27 (5): 41–45. (in Russian)]
26. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О., Журавель С.В., Попугаев Е.В., Кулагина Л.Ю. и соавт. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Максиктам-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). Антибиотики и химиотер. 2020, 65 (11–12): 49–58. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O., Zhuravel' S.V., Popugaev E.V., Kulagina L.Jyu. i soavt. An open-label, Multicenter Observational Study of the Effectiveness of the Cefepime/Sulbactam Antibiotic (Maxictam®-AF) in Patients with Intra-

- Abdominal Infection, Nosocomial Pneumonia or Ventilator-Associated Pneumonia (Study MAXI-2019). *Antibiotiki i Khimioter.* 2020, 65 (11–12): 49–58. (in Russian)]
27. Суворова М. П., Быков А. О., Яковлев С. В., Проценко Д. Н., Сычев И. Н., Мирзахамидова С. С., Бурмистрова Е. Н. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжёлых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; 3: 59–69. [Suvorova M. P., Bykov A. O., Yakovlev S. V., Protsenko D. N., Sychev I. N., Mirzakhmidova S. S., Burmistrova E. N. Effektivnost', bezopasnost' i risk selektsii rezistentnoj mikroflory pri lechenii tyazhelykh infektsij v stacionare preparatom s dejstvuyushchimi veshchestvami tsefepim + [sul' baktam] po sravneniyu s preparatami karbapenemov. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2020; 3: 59–69. (in Russian)]
 28. Al-Shaer M.H., Neely M.N., Liu J., Cherabuddi K., Venugopalan V., Rhodes N.J., Klinker K., Scheetz M.H., Peloquin C.A. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Cefepime in Critically Ill Patients and Guidance for Initial Dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Aug 20; 64 (9): e00745–20. doi: 10.1128/AAC.00745-20.
 29. Al-Shaer M.H., Philpott C.D., Droegge C.A., Courter J.D., Healy D.P., Droegge M.E., Ernst N.E., Mueller E.W., Peloquin C.A. Cefepime population pharmacokinetics and target attainment in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Mar 15; AAC.00144-21. doi: 10.1128/AAC.00144-21.
 30. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018; 156. (доступно www.antimicrob.net). [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy meditsinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii / Pod red. S.V. Yakovleva, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. (dostupno www.antimicrob.net). (in Russian)]
 31. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Министерство здравоохранения РФ. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MP_COVID-19_\(v.10\).pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MP_COVID-19_(v.10).pdf). [Vremennye metodicheskie rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 10 (08.02.2021). Ministerstvo zdravookhraneniya RF. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MR_COVID-19_\(v.10\).pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MR_COVID-19_(v.10).pdf). (in Russian)]
 32. Eljaaly K., Enani M.A., Al-Tawfiq J.A. Impact of carbapenem versus non-carbapenem treatment on the rates of superinfection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother.* 2018 Nov; 24 (11): 915–920. doi: 10.1016/j.jiac.2018.08.004.
 33. Hayajneh W.A., Al-Azzam S., Yusef D., Lattiyak W.J., Lattiyak E.A., Gould I., López-Lozano J.M., Conway B.R., Conlon-Bingham G., Aldeyab M.A. Identification of thresholds in relationships between specific antibiotic use and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) incidence rates in hospitalized patients in Jordan. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jan 19; 76 (2): 524–530. doi: 10.1093/jac/dkaa463.
 34. Lim C.L.L., Chua A.Q., Teo J.Q.M., Cai Y., Lee W., Kwa A.L. Importance of control groups when delineating antibiotic use as a risk factor for carbapenem resistance, extreme-drug resistance, and pan-drug resistance in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2018 Nov; 76: 48–57. doi: 10.1016/j.ijid.2018.05.017.
 35. Pakyz A.L., Oinonen M., Polk R.E. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May; 53 (5): 1983–1986. doi: 10.1128/AAC.01535-08.
 36. Yusef D., Hayajneh W.A., Bani Issa A., Haddad R., Al-Azzam S., Lattiyak E.A., Lattiyak W.J., Gould I., Conway B.R., Bond S., Conlon-Bingham G., Aldeyab M.A. Impact of an antimicrobial stewardship programme on reducing broad-spectrum antibiotic use and its effect on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in hospitals in Jordan. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jan 19; 76 (2): 516–523. doi: 10.1093/jac/dkaa464. PMID: 33219679.
 37. Rodríguez-Baño J. The times they are a-changin': carbapenems for extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 5095–5096. doi:10.1128/AAC.01333-15.
 38. Harris P.N., Tambyah P.A., Paterson D.L. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis.* 2015; 15 (4): 475–485.
 39. Corcione S., Lupia T., Maraolo A.E., Mornese Pinna S., Gentile I., De Rosa F.G. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Dec; 32 (6): 663–673. doi: 10.1097/QCO.0000000000000598.
 40. Wilson A.P.R. Sparing carbapenem usage. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Sep 1; 72 (9): 2410–2417. doi: 10.1093/jac/dkx181.
 41. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антимикробной терапии. *Антибиотики и химиотер.* 2020; 65 (5–6): 41–69. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infektsii, vyzvannye karbapenemorezistentnymi enterobakteriyami: epidemiologiya, klinicheskoe znachenie i vozmozhnosti optimizatsii antimikrobnoy terapii. *Antibiotiki i Khimioter.* 2020; 65 (5–6): 41–69. (in Russian)]
 42. Gutiérrez-Gutiérrez B., Pérez-Galera S., Salamanca E., de Cueto M., Calbo E., Almirante B. et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jun 20; 60 (7): 4159–4169. doi: 10.1128/AAC.00365-16.
 43. Harris P., Yin M., Jurene R. et al. Comparable outcomes for β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream infections caused by cefotaxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Res Infect Control.* 2015; 4: 14–24.
 44. Ko J.-H., Lee R.N., Joo E.-J. et al. Appropriate non-carbapenems are not inferior to carbapenems as initial empirical therapy for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a propensity score weighted multicenter cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017, online version, <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3133-2>.
 45. Muhammed M., Flokas M.E., Detsis M., Alevizakos M., Mylonakis E. Comparison between carbapenems and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in the treatment for bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: A Systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4 (2): ofx099. doi: 10.1093/ofid/ofx099.
 46. Sfeir M., Askin G., Christos P. Beta-lactam/ beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: Systematic review and meta-analysis. *Intern J Antimicrob Agents* 2018; 52 (5): 554–570.
 47. Son S.K., Lee N.R., Ko J.-H. et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (10): 2631–2642.
 48. Белобородов В.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Полушин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020; 17: 1: 52–83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dehnych A.V., Zamjatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabuhov V.V., Polushin Ju.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Jedel'shtejn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii «Diagnostika i antimikrobnaja terapija infektsij, vyzvannykh polirezistentnyimi mikroorganizmami». *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2020; 17: 1: 52–83. (in Russian)]
 49. Bian X., Liu X., Feng M., Bergen B., Li J., Chen Y. et al. Enhanced bacterial killing with colistin/sulbactam combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2021 Feb; 57 (2): 106–271. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106271.
 50. Алехин А.В., Арутюнов Г.П., Багненко С.Ф., Баялиева А.Ж., Журавлева М.В., Каприн А.Д., Котенко О.Н., Крылов В.В., Мирошниченко Ю.В., Молчанов И.В., Натаров С.В., Петрайкина Е.Е., Полушин Ю.С., Проценко Д.Н., Скопец А.А., Сидоренко С.В., Щеголев А.В., Хубутия М.Ш., Юдин С.М., Яковлев С.В. Резолюция совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащитных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва. *Антибиотики и химиотер.* 2019; 64 (1–2): 34–36. [Alekhin A.V., Arutyunov G.P., Bagnenko S.F., Bayaliev A.Zh., Zhuravleva M.V., Kaprin A.D., Kotenko O.N., Krylov V.V., Miroshnichenko Yu.V., Molchanov I.V., Natarov S.V., Petraykina E.E., Polushin Ju.S., Protsenko D.N., Skopets A.A., Sidorenko S.V., Shchegolev A.V., Khubutiya M.Sh., Iyudin S.M., Yakovlev S.V. Council of experts resolution on the use of inhibitor-protected beta-lactams in the treatment of community-acquired and nosocomial infections 11 February, 2019, Moscow. *Antibiotiki i Khimioter.* 2019; 64 (1–2): 34–36. (in Russian)]

Информация об авторах

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7606-8608

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0002-1389-6454

Быков Андрей Олегович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог ГКБ №40 ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5244-7769

About the authors

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Margarita P. Suvorova — Ph. D. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Andrey O. Bykov — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Рецензия на монографию А. В. Олескина, Б. А. Шендерова, В. С. Роговского «Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин. Роль нейромедиаторов». Издательство Московского университета 2020; 286, 16 илл.

Review of the monograph A. V. Oleskin, B. A. Shenderov, V. S. Rogovsky «The sociality of microorganisms and relationships in the microbiota-host system. The role of neurotransmitters». Moscow University Publishing House 2020; 286, 16 ill.

Рецензируемая монография представляет собой научный труд, подготовленный профессорами Олескиным Александром Владимировичем и Шендеровым Борисом Аркадьевичем, а также к. м. н. Роговским Владимиром Станиславовичем.

В книге рассматриваются общие черты социальных систем на различных организационно-эволюционных уровнях. Авторы подчёркивают, что они не ставят прямой знак равенства между бактериальными социальными системами и системами высших организмов. Однако оба вида социальных систем рассматриваются в рамках унитарного этологического подхода.

Микробные взаимодействия между микробными клетками и между микробами и организмом хозяина связаны с продукцией биологически ценных пробиотических препаратов и укреплением физического и психического здоровья человека. Эта область исследований игнорировалась вплоть до самого конца XX века. В данной монографии микроорганизмы интерпретируются как способные к коммуникации живые организмы с достаточно развитой социальной организацией, наиболее ярко проявляющейся в создании спаянных межклеточным биополимерным матриксом биоплёнок. Микробиота заселяет всевозможные ниши организма-хозяина и в особенности желудочно-кишечный тракт.

Исследования популяционной организации и межклеточной коммуникации у микроорганизмов помогают наладить диалог микробиологии с цитологией и этологией и допускают плодотворное применение в медицине и фармакологии.

Книга содержит 4 главы.

Первая глава посвящена классификации микробных типов социального поведения с этологической точки зрения на антагонистическое и лояльное поведение и подразделению этих двух основных типов на подтипы, такие как агрессия, избегание, принадлежность и сотрудничество (включая его бактериальную вариацию, называемую «роением»). В этой же главе рассматриваются стратегии передачи регуляторных сигналов, включая постоянную и дистанционную связь, и соответствующие механизмы. Большое внимание уделяется последним данным о структуре сигнальных агентов с точки зрения процессов, зависящих от плотности популяции. Коммуникационные сигналы микроорганизмов, включая и «quorum sensing» — феромоны, играют весьма важную роль не только в «общении» микробных клеток, но и в диалоге между ними и организмом-хозяином. Особый интерес представ-

ляет раздел, посвящённый бактериальной матрице. Впервые обобщена и систематизирована информация о структуре этого уникального микробного сообщества. Раздел 1.4 посвящён аналогичным особенностям микробных биосоциальных систем и многоклеточных организмов. Однако авторы прямо не задаются вопросом, почему прокариоты никогда не формировали истинные многоклеточные организмы в течение 1,5 млрд лет, в течение которых они были единственными формами жизни на Земле.

Ещё одно важное сравнение проводится между бактериальной колонией и нервной системой. Это позволяет авторам обратиться к основной теме работы: микробной продукции соединений, выполняющих нейрорхимические функции в высших организмах, их роли в поддержании целостности суперорганизма хозяина-микробиоты и способности микробиоты влиять на поведение человека через синтез этих регуляторных соединений. Системе «хозяин-микробиота» уже более века уделяется большое внимание. Об этом свидетельствует стремительный рост числа соответствующих публикаций, в том числе научно-популярных. Однако, несмотря на то что путь был проложен другими учёными, авторам рецензируемой книги удалось представить основную информацию в сжатой, простой и интересной форме. Именно это и должно помочь целевой аудитории, в том числе студентам и молодым учёным, сформировать экологическое мировоззрение. Наши современные знания о химической связи бактерий и других организмов ограничены набором избранных биологически активных веществ; их число постепенно увеличивается, но всё ещё довольно ограничено. Тем не менее, все виды взаимодействия организма с окружающей средой можно рассматривать как коммуникативные сигналы, посылаемые другим организмам. Выделяя различные низкомолекулярные сигнальные вещества и в то же время специфически реагируя на «хозяйские» сигналы, микроорганизмы постоянно взаимодействуют с нервной системой (включая головной мозг) и иммунной системой организма-хозяина, и этот постоянный диалог может как стабилизировать его соматическое и психическое состояние здоровья, так и вести к его серьёзным нарушениям. Примером таких сигналов являются звуковые волны, потоки жидкости, излучение или отражение света в различных диапазонах длин волн, включая инфракрасные и ультрафиолетовые волны, генерация электрических импульсов и тактильные взаимодействия. Поэтому неудивительно, что все метаболиты, продуцируемые

бактериями, представляют собой коммуникативные сигналы. Именно производя такие метаболиты, бактерии сообщают окружающим о своем присутствии, местоположении, количестве клеток, намерениях, метаболическом состоянии и стадии развития каждой клетки и всей популяции. Каждый метаболит — это «слово» в сообщении, посылаемом другим организмам. Однако эволюционные траектории различных видов бактерий, а тем более высших организмов, расходились; «словарь» разнообразных форм жизни увеличивался и совершенствовался. В результате в современном мире существует большое количество различных диалектов. «Заимствованные слова» из бактериальных языков приобрели новые значения, и, наконец, некоторые основные метаболиты стали использоваться в качестве гормонов и нейромедиаторов. Именно эти метаболиты имеют первостепенное значение с точки зрения эволюции систем регуляции и коммуникации в природе, и авторы уделяют им особое внимание в *главе III*.

Кишечная микробиота, перерабатывая эндогенные источники, возвращает все необходимые компоненты. Именно благодаря этой ежедневной рециркуляции частично или полностью покрывается хронический дефицит многих важнейших нутриентов. До 500 г пищевых и эндогенных субстратов ежедневно подвергаются микробной метаболизации в пищеварительном тракте человека. Представители комменсальной и симбиотической микробиоты продуцируют более двух десятков только различных антимикробных субстанций, способных расщеплять многие растительные компоненты, поступающие с пищей (полифенолы, полисахариды, олигосахариды и т. д.) до биологически активных молекул, которые активно участвуют в различных функциях и реакциях человека, обеспечивая организм хозяина витаминами, короткоцепочечными жирными кислотами, а также пептидами, биогенными аминами и аминокислотами, многие из которых являются нейромедиаторами или участвуют в их синтезе.

Психическое состояние организма, особенно при стрессе, оказывает длительное влияние на кишечную микробиоту. Стресс увеличивает проницаемость кишечника и модулирует рост как непатогенных, так и патогенных бактерий через эффекты дофамина, адреналина и норадреналина, продуцируемые хозяином. Важно, что адреналин и норадреналин также модулируют экспрессию генов бактериальной вирулентности. Нормализации существенного для человеческого организма взаимодействия по оси мозг–кишечник–микробиота способствуют полезные микроорганизмы — пробиотики, включая психобиотики, прямо влияющие на психику и поведение человека. В списке эволюционно-консервативных сигналов, которыми обменивается микробиота и организм-хозяин, немаловажную роль играют нейроактивные соединения (нейромедиа-

торы). Участие симбиотической и оппортунистической микробиоты в многочисленных физиологических функциях, биохимических, иммунных и поведенческих реакциях осуществляется за счёт множества подобных соединений (пептиды, аминокислоты, биогенные амины, летучие жирные кислоты, газовые субстанции и др.). Кишечный микробиом является ключевым компонентом этой оси. Кишечные бактерии могут связываться с мозгом различными путями, включая гипоталамо — гипофизарно — надпочечниковую ось, иммунную модуляцию, метаболизм триптофана и выработку различных нейроактивных соединений. Эти метаболиты также представляют собой потенциально ценные микробные продукты с точки зрения биомедицины, о чем речь пойдёт в *четвёртой главе книги*.

Авторы достаточно компетентны в этой обширной области исследований, поскольку в течение нескольких десятилетий участвовали в разработке ряда пробиотических препаратов, таких как Мутафлор, Актифлор, которые эффективны в терапии, являются альтернативой антибиотикам при существующей в медицине проблеме полирезистентности возбудителей опасных инфекций. Исследования популяционной организации и межклеточной коммуникации у микроорганизмов помогают наладить диалог микробиологии с цитологией и этологией и допускают плодотворное применение в медицине и фармакологии.

Данный научный труд представляет собой превосходную монографию и современный энциклопедический словарь, лаконично представляющий весь объем знаний по соответствующим областям исследований и может быть рекомендована как учебное пособие для студентов биологических и медицинских специальностей.

Книга издана в 2020 г. в издательстве Московского университета тиражом 300 экземпляров, изложена на 286 страницах, иллюстрирована 16 рисунками.

Рецензируемая монография по своей актуальности, детальности является впечатляющей и своевременной. Как справедливо подтверждают соавторы, большая заслуга издания этого фундаментального труда принадлежит профессору Борису Аркадьевичу Шендерову. Благодаря его энергии, настойчивости, организационному таланту и трудолюбию этот актуальный и очень нужный труд увидел свет.

С прискорбием сообщаем о безвременной кончине соавтора этой книги профессора Шендерова Бориса Аркадьевича — известного учёного с мировым именем в области клинической и молекулярной экологии, с энциклопедическим кругозором, очень доброжелательного человека, всегда готового поделиться своими знаниями в осмыслении научных задач, оказать помощь в научном познании и реализации полученных результатов исследований.

Автор рецензии

Стоянова Лидия Григорьевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

About the author

Lidia G. Stoyanova — D. Sc. in biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Противовирусный препарат

МНН Риамиловир

ТРИАЗАВИРИН®



ТРИАЗАВИРИН - оригинальный препарат группы азолоазинов. Препарат этиотропного действия широкого спектра противовирусной активности.

Механизм действия: ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов.

- Обладает высокой противовирусной эффективностью.
- Хорошо переносится пациентами.
- Безопасен по показателям мутагенности и риску канцерогенеза.
- Отнесен к малотоксичным лекарственным средствам IV класса по острой, подострой и хронической токсичности.
- Не оказывает алергизирующего и иммунотоксичного действия.

www.triazavirin.ru

МАКСИКТМ®-АФ

МОЩНЫЙ ОТВЕТ ТЯЖЕЛЫМ ГОСПИТАЛЬНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

Цефепим 1000 мг + Сульбактам 1000 мг



- Уникальная комбинация Цефепима и Сульбактама^{1,4}
- Направлен на борьбу с полирезистентными возбудителями, включая БЛРС-продуценты, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*¹
- Рекомендован для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций²
- Способствует бережному использованию карбапенемов, не нарушая экологию стационара^{2,3}

РАЗРАБОТАНО И ПРОИЗВЕДЕНО
В РОССИИ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорины + ингибитор бета-лактамаз. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Показания: инфекционно-воспалительные заболевания у взрослых, вызванные чувствительными к цефепиму + сульбактаму микроорганизмами: инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит; инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей; воспалительные заболевания органов малого таза; септицемия; фебрильная нейтропения. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства при проведении полостных хирургических операций. Инфекционно-воспалительные заболевания у детей старше 2-х месяцев, вызванные чувствительными к цефепиму + сульбактаму микроорганизмами: пневмония; инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные; инфекции кожи и мягких тканей; септицемия; фебрильная нейтропения; бактериальный менингит. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефепиму, а также к другим цефалоспорином, пенициллинам, другим бета-лактамам, антибиотикам, аргинину, сульбактаму. Детский возраст до 2 месяцев. Способ применения и дозы: препарат применяется внутривенно, внутримышечно. Дозы и путь введения зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента. Внутривенное введение рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока. Препарат можно вводить болюсно или в виде инфузий в течение не менее 30 минут. Взрослые и дети с массой тела более 40 кг с нормальной функцией почек: при легкой и средней тяжести (0,5 -1 г в/в или в/м каждые 12 часов), тяжелые инфекции (2 г в/в каждые 12 часов), очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции (2 г в/в каждые 8 часов). Пациентам, получающим цефепим + сульбактам в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение цефепима. Дети от 2-х месяцев с массой тела до 40 кг: при инфекциях кожи и мягких тканей, мочевых путей, пневмонии рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг цефепима каждые 12 часов в течение 10 дней. В случае тяжелых инфекций – каждые 8 часов. Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г. Продолжительность лечения в среднем составляет 7-10 дней. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Срок годности: 3 года. РУ: ЛП-005253. Производитель: ООО «Русфарма». Перед назначением лекарственного препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ. Информация для специалистов здравоохранения. Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ. ЛП-005253. 2. Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащитных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия, 2019, №1-2, С. 34-36. 3. Sfeir MM, Askin G, Christos P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: systematic review and meta-analysis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2018;52(5):554-570. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021. 4. Патент на изобретение №2377985. 2006 г. Электронная версия <http://bd.patent.ru/2377000-2377999/pat/servlet/04bb.html> (дата посещения 17.07.2019).

ООО «АлФарма»
127238, г. Москва, проезд Нижних Икхорский 3-й,
дом 1А, эт. 4, пом. X, ком. 12

на правах рекламы

AP
ALPHARMA

М-СР-010/РМ-02 2020