

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

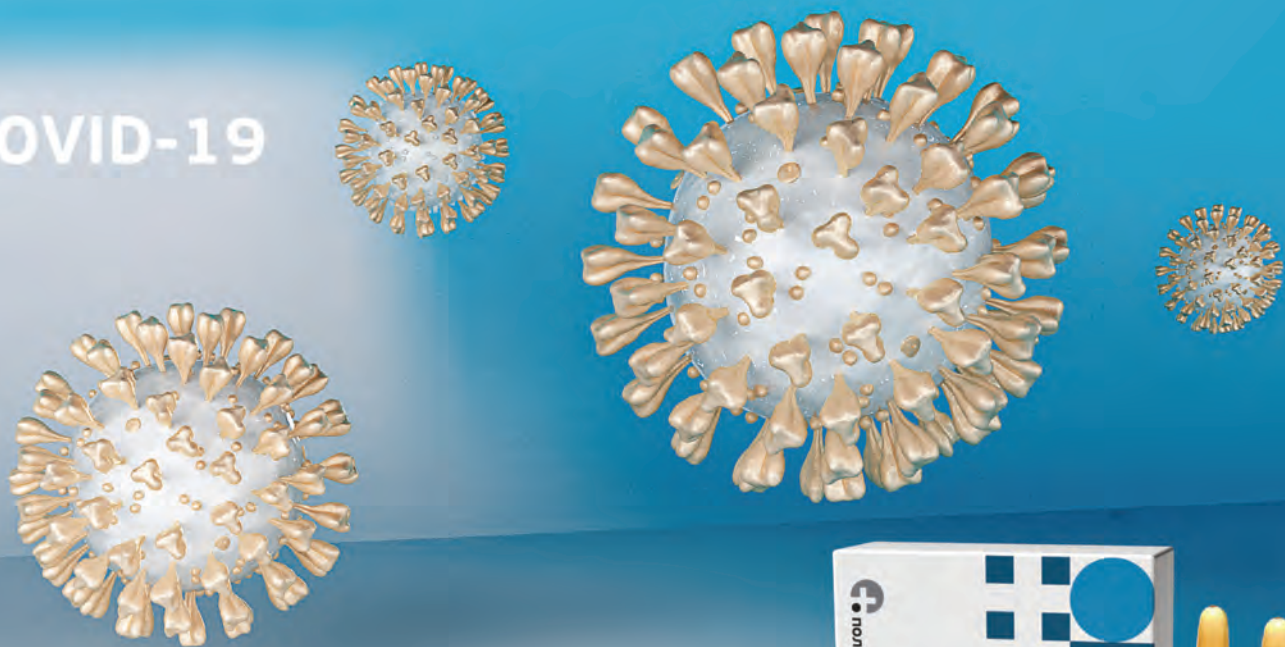
Том 67



1-2'2022

Научно-практический журнал

COVID-19



КОГДА ОДНОГО СУКЦИНАТА НЕДОСТАТОЧНО

Цитофлавин®

Жизнь продолжается!



1. Цитофлавин - эффективный оригинальный нейропротектор с уникальным составом ^{1,2}

2. У больных с ОНМК на фоне COVID-19 рекомендовано проводить нейропротекцию препаратом Цитофлавин 20-30 мл внутривенно ³

3. Применение препарата Цитофлавин позволяет улучшить результаты лечения и эффективность реабилитации ^{4,5,6}

4. Для повышения эффективности медикаментозной реабилитации с помощью препарата Цитофлавин целесообразно придерживаться ступенчатой схемы его назначения ^{5,7}

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЦИТОФЛАВИН.

² Афанасьев В. В., Баранцевич Е. Р., Вишневецкая Т. П. Азбука нейроцитопротекции, Издательский дом СТЕЛЛА, Санкт-Петербург. 2016

³ Молочков А. В., Терпигорев С. А., Белоусова Е. А. и др. Особенности комплексного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): методические рекомендации по ведению стационарных пациентов // Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): с 91-142

⁴ Шаповалов К. Г., Цыденпилгов Г.А., Лукьянов С. А. и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции // Экспериментальная и клиническая фармакология 2020 т.83 №10 с. 40-43

⁵ Кондратьев А. Н., Александрович Ю. С., Дрягина Н.В. и др. Методика двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации больных с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19: пособие для врачей /СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 2020. — 24 с

⁶ Оленская Т.Л. Инновационные методы реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах у пациентов после пневмонии COVID-19. «Медицинский совет» №4, 2021

⁷ Ковальчук В.В., Зуева И.Б., Баранцевич Е.Р. и др. Пациент после инсульта. Особенности ведения и принципы реабилитации // Эффективная фармакотерапия, Неврология. Спецвыпуск «Вторая столица» 2018 (24)

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №100. Реклама. Регистрационный номер ЛС-001767 от 13.09.2011

Раствор для внутривенного применения Рег. № 003135/01 от 29.06.2016

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

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 67

1–2'2022

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Нагатинская ул., д. За, Москва, 117105.
Тел.: 89254723038
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Зав. редакцией к. б. н. 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: февраль 2022

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:
Ph. D. in biology 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: february 2022

Free price

ISSN 0235-2990

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 67

1–2'2022

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 статьи

Коленчукова О. А., Беленюк В. Д.
Активность фагоцитов в ответ на воздействие штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к действию метициллина

Агеевец В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А., Чулкова П. С., Гостев В. В., Агеевец И. В., Голикова М. В., Алиева К. Н., Гладин Д. П., Сидоренко С. В.
Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп

Клинические исследования и практика

Рачина С. А., Захаренков И. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Синопальников А. И., Архипенко М. В., Гордеева С. А., Лебедева М. С., Портнягина У. С., Дятлов Н. В.
Практика антибактериальной терапии тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых в многопрофильных стационарах России

Кароли Н. А., Апаркина А. В., Григорьева Е. В., Магдеева Н. А., Никитина Н. М., Смирнова Н. Д., Ребров А. П.
Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах

Лукьянова Ю. Л., Лукьянов С. А., Шаповалов К. Г.
Нейропротективная терапия неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 с симптомами церебральной венозной дисциркуляции

Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Черкасова М. В., Верижникова Ж. Г., Коротаева Т. В.
Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные)

Федотова М. М., Мальчук В. Н., Чурилин В. А., Запывалова А. А., Яковлева Д. О., Олениус Д. Д., Каменщикова А. М., Федосенко С. В., Федорова О. С.
Применение антибактериальных препаратов и осведомлённость о проблеме антибиотикорезистентности среди студентов медицинского университета

Обзоры

Алсовэиди А. К. М., Караваяева О. А., Гулий О. И.
Методы и подходы для определения антибиотиков

Андрюков Б. Г., Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С.
Мобильные генетические элементы прокариот и их роль в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий

Experimental Research

4 Kolenchukova Olga A., Belenuk Vasily D.
Phagocyte Activity in Response to Exposure to Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Strains

9 Ageevets Vladimir A., Sulian Ofeliia S., Avdeeva Alisa A., Chulkova Polina S., Gostev Vladimir V., Ageevets Irina V., Golikova Maria V., Alieva Kamilla N., Gladin Dmitry P., Sidorenko Sergey V.
Comparative Activity of Carbapenem Antibiotics Against Gram-Negative Carbapenemase Producers of Different Groups

Clinical Research and Practice

16 Rachina Svetlana A., Zakharenkov Ivan A., Dekhnich Natalia N., Kozlov Roman S., Sinopalnikov Alexander I., Archipenko Marina V., Gordeeva Svetlana A., Lebedeva Marina S., Portnyagina Ulyana S., Dyatlov Nikita V.
The Practice of Antibiotic Therapy of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults in Russian Multidisciplinary Hospitals

24 Karoli Nina A., Aparkina Alena V., Grigoryeva Elena V., Magdeeva Nadezhda A., Nikitina Natalia M., Smirnova Natalia D., Rebrov Andrey P.
Antibacterial Therapy of Patients With COVID-19 During the Outpatient and Hospital Stages

32 Lukyanova Julia L., Lukyanov Sergey A., Shapovalov Konstantin G.
Neuroprotective Therapy for Neurological Complications of the Novel Coronavirus Infection COVID-19

39 Baranova Marina M., Muravyeva Natalia V., Belov Boris S., Cherkasova Mariya V., Verizhnikova Zhanna G., Korotaeva Tatiana V.
Immunogenicity, Safety, and Clinical Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients With Spondyloarthritis (Preliminary Data)

45 Fedotova Marina M., Malchuk Victoria N., Churilin Vladimir A., Zapvalova Alevtina A., Yakovleva Darya O., Olenius Danil D., Kamenshchikova Alena M., Fedosenko Sergey V., Fedorova Olga S.
The Use of Antibacterial Drugs and Awareness About the Antibiotic Resistance Problem Among the Students of a Medical University

Reviews

53 Alsowaidi Ali Kadhim Mohammed, Karavaeva Olga A., Guliy Olga I.
Methods and Approaches for Antibiotics Detection

62 Andryukov Boris G., Besednova Natalya N., Zaporozhets Tatyana S.
Mobile Genetic Elements of Prokaryotes and Their Role in the Formation of Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria

* 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.

Активность фагоцитов крови в ответ на воздействие штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к действию метициллина

*О. А. КОЛЕНЧУКОВА^{1,2}, В. Д. БЕЛЕНЮК²

¹ Институт биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета Минобрнауки РФ, Красноярск, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН, Красноярск, Российская Федерация»

Phagocyte Activity in Response to Exposure to Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Strains

*OKSANA A. KOLENCHUKOVA^{1,2}, VASILY D. BELENUK²

¹ Institute for Fundamental Biology and Biotechnologies of Siberian Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; Krasnoyarsk, Russian Federation

² Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Krasnoyarsk, Russian Federation

Резюме

Исследование посвящено изучению фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и эозинофилов крови при воздействии метициллинорезистентных штаммов бактерии *Staphylococcus aureus*. Объектами исследования служили нейтрофильные гранулоциты, моноциты и эозинофилы крови, выделенные у здоровых людей и штаммы бактерии *S. aureus*, резистентные и чувствительные к метициллину (MRSA и MSSA). Функции фагоцитоза (фагоцитарное число и фагоцитарный индекс) оценивали с помощью FITC-меченых бактерий. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (BeckmanCoulter, USA) цельной периферической крови. Исследование фагоцитоза показало, что в ответ на MRSA процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз, и среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно, увеличивается относительно чувствительных штаммов. В ответ на воздействие MRSA фагоцитарный индекс в большей степени повышен у моноцитов с фенотипом CD14⁺CD16⁻, при этом фагоцитарное число выше в неклассических популяциях моноцитов CD14⁺CD16⁺ и CD14^{low}CD16⁺. Таким образом, можно отметить, что классический тип моноцитов CD14⁺CD16⁻ быстрее активируется на MRSA, но эффективность фагоцитоза снижена. Эозинофилы крови также активно реагируют на MRSA. Таким образом, при индукции MRSA установлены изменения в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и эозинофилов периферической крови. В результате приобретения резистентности к антибиотикам изменяется рецепторный аппарат бактерий вследствие модификации клеточной стенки.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты; моноциты; эозинофилы; фагоцитоз; *Staphylococcus aureus*; метициллинорезистентность

Для цитирования: Коленчукова О. А., Беленюк В. Д. Активность фагоцитов в ответ на воздействие штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к действию метициллина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 1–2: 4–8. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-4-8.

Abstract

The research focuses on the study of phagocyte activity of blood neutrophilic granulocytes, monocytes, and eosinophils under the exposure to methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* bacteria. The subjects of the research were represented by blood neutrophilic granulocytes, monocytes, and eosinophils, isolated from healthy people, as well as methicillin-resistant and methicillin-sensitive *S. aureus* bacteria strains (MRSA and MSSA). Phagocytosis functions (phagocytic number and phagocytic index) were estimated by FITC-labeled bacteria. The analysis of stained cells was performed using FC-500 flow cytometer (Beckman Coulter, USA) for whole peripheral blood. Phagocytosis research resulted in the following findings. In response to MRSA, the percentage of neutrophils involved in phagocytosis and average number of bacteria being present inside the cells increase as compared to those within sensitive strains. In response to MRSA exposure, the phagocytic index is higher in monocytes with CD14⁺CD16⁻ phenotype. At the same time, phagocytic number is higher in non-classic populations of monocytes CD14⁺CD16⁺ and CD14^{low}CD16⁺. Moreover, it should be noted that the classical type of monocytes CD14⁺CD16⁻ tends to be activated faster in regard to MRSA, but phagocytosis efficiency is lowered. Blood eosinophils also actively respond to MRSA. Thus, changes in functional activity

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Партизана Железняка 3 Г, г. Красноярск, Российская Федерация, 660022.
E-mail: Kalina-chyikova@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 3 G Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022 Russian Federation. E-mail: Kalina-chyikova@mail.ru

of neutrophilic granulocytes, monocytes, and eosinophils in peripheral blood were established during MRSA induction. The bacterial receptor apparatus changes due to the modification of cellular wall as a result of acquired resistance to antibiotics.

Keywords: *neutrophilic granulocytes; monocytes; eosinophils; phagocytosis; Staphylococcus aureus; methicillin resistance*

For citation: Kolenchukova O. A., Belenuk V. D. Phagocyte activity in response to exposure to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 1–2: 4–8. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-4-8.

Введение

Фагоцитоз является одной из главных систем защиты организма от чужеродных агентов и играет важную роль при гнойно-воспалительных заболеваниях, особенно при стафилококковой инфекции. Фагоциты первыми мобилизуются в очаг воспаления, и от их функциональной активности зависит элиминация возбудителя [1, 2]. Активированные клетки являются мощными эффекторами и запускают механизмы каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления.

На протяжении долгого времени *Staphylococcus aureus* известен как один из основных возбудителей широкого спектра инфекций у человека — от лёгких инфекций кожи до тяжёлой бактериемии, особенно опасен метициллинорезистентный стафилококк (MRSA) [3–5]. По результатам исследования микробиологического профиля отделения хирургической реанимации и интенсивной терапии за 2019 г., MRSA выявлен в 70% случаев [6]. У бактерий развитие устойчивости к антибиотикам связано с синтезом ферментов, разрушающих препарат, что в свою очередь ведёт к изменению клеточной проницаемости, перестройке метаболических процессов и рецепторного аппарата [7, 8]. Фагоциты оснащены богатым набором рецепторов, которые позволяют чутко и дифференцированно реагировать на малейшие изменения в бактериальной клетке [9].

Клеточные мембраны фагоцитов опосредуют взаимосвязь с экстрацеллюлярным окружением. На них экспрессируется комплекс адгезионных молекул и рецепторов к различным лигандам [8–10]. Несмотря на интенсивность исследований в данном направлении, остаётся всё ещё малоизученным весь спектр происходящих внутриклеточных событий, связанных с изменением фенотипических характеристик и функционирования фагоцитов при воздействии бактериальных агентов, в том числе чувствительных и резистентных к действию антибиотиков.

Таким образом, целью исследования является изучение фагоцитарного ответа нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и эозинофилов при воздействии метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*.

Материал и методы

Объектами исследования служили нейтрофильные гранулоциты, моноциты и эозинофилы крови, выделенные у 35 практически здоровых людей в возрасте от 25 до 45 лет и штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к действию оксациллина (метициллина) (MRSA). В качестве контроля использовались штаммы *S. aureus*, чувствительные к действию метициллина (MSSA) в аналогичной концентрации. Для выявления устойчивости штаммов *S. aureus* использовали метод скрининга: использовали агар Мюллера–Хинтон, содержащий 4% NaCl и 6,0 мкг/мл оксациллина. Микробную взвесь готовили методом прямого суспендирования из нескольких однотипных изолированных колоний стафилококков в стерильном физиологическом растворе и доводили до мутности 0,5 по МакФарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Инокуляцию чашек с агаром проводили с помощью стерильного ватного тампона. Культуру наносили на ограниченную поверхность (диаметром 10–15 мм). Штаммы *S. aureus* инкубировали при температуре 35°C в течение полных 24 ч. После инкубации чашки просматривали. Появление видимого роста на месте нанесения культуры считали проявлением устойчивости данного штамма к оксациллину (метициллину). Исследование проводили при обязательном контроле роста испытуемых культур на агаре Мюллера–Хинтон с 4% NaCl без оксациллина (культуры наносили также как на агар с оксациллином). Параллельно с исследуемыми культурами тестировали также контрольные штаммы метициллиночувствительных и метициллинорезистентных стафилококков.

Исследование фагоцитоза в цельной периферической крови оценивали методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител (BeckmanCoulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) в следующей панели: FITC/CD14-PE/CD45-PC7/CD16-PC5. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [11]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 клеток. Функции фагоцитоза оценивали с помощью MRSA и MSSA, меченых FITC. Конъюгацию бактерий проводили следующим образом: смывы с твёрдых сред разводили бикарбонатным буфером (pH 9,0) до концентрации 1 млн/мл, затем в равном объёме добавляли FITC, растворённый в ДМСО (1 мкг/мл), инкубировали в темноте в течение 1 ч и троекратно отмывали. К 50 мкл венозной гепаринизированной крови добавляли 10 мкл суспензии меченых бактерий и инкубировали 30 мин при температуре 37°C, затем отмывали и докрашивали моноклональными АТ. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (BeckmanCoulter, США). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (BeckmanCoulter, USA) [11, 12].

Описание выборки производили с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 и Q75). Достоверность различий между показателями зависимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 6.1 (StatSoftInc., 2007).

Показатели фагоцитарной активности клеток крови при воздействии штаммов *Staphylococcus aureus*
Indicators of phagocytic activity of blood cells under the influence of *Staphylococcus aureus* strains

Показатели	MSSA	MRSA	p
Нейтрофильные гранулоциты			
ФИ общей популяции, %	84,1 (67,4–94,2)	90,1 (82,6–91,4)	
ФЧ общей популяции	8,7 (5,8–39,5)	52,8 (12,3–99,1)	<0,001
ФИ функционально активных клеток, (%)	5,2 (3,5–14,2)	39,4 (12,3–58,5)	<0,001
ФЧ функционально активных клеток	121,0 (112,0–143,0)	123,0 (88,1–144,0)	
ФИ функционально неактивных клеток, %	78,2 (67,5–84,4)	45,0 (33,8–75,0)	<0,001
ФЧ функционально неактивных клеток	1,8 (1,6–2,3)	1,9 (1,7–2,6)	
Моноциты			
ФИ общей популяции, %	12,4 (6,8–21,4)	34,9 (13,1–44,9)	<0,001
ФЧ общей популяции	103,0 (64,1–128,0)	55,7 (36,4–73,7)	<0,001
ФИ CD14 ^{low} CD16 ⁺ , %	30,8 (22,2–40,0)	42,1 (27,6–60,0)	=0,002
ФИ CD14 ⁺ CD16 ⁺ , %	33,3 (15,6–50,0)	50,0 (25,0–69,4)	=0,009
ФЧ CD14 ⁺ CD16 ⁺	261,0 (128,0–364,0)	67,1 (37,7–178,0)	<0,001
ФИ CD14 ⁺ CD16 ⁻ , %	12,0 (5,8–18,2)	36,5 (12,5–48,6)	<0,001
ФЧ CD14 ⁺ CD16 ⁻	63,5 (46,0–82,5)	50,8 (31,6–58,7)	<0,001
Эозинофилы			
ФИ общей популяции, %	21,6 (12,2–39,6)	30,2 (15,8–54,8)	=0,014
ФЧ общей популяции	27,6 (12,7–60,7)	32,6 (15,2–49,0)	

Результаты и обсуждение

При исследовании фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов в отношении MRSA относительно MSSA было обнаружено повышение фагоцитарного числа общей популяции клеток и фагоцитарного индекса нейтрофилов с высокой функциональной активностью, при этом снижен фагоцитарный индекс клеток с низкой функциональной активностью (табл.).

Оценка активности общей популяции моноцитов в ответ на воздействие MRSA относительно MSSA показала снижение фагоцитарного числа, при этом фагоцитарный индекс достоверно повышался. При исследовании субпопуляционного состава моноцитов при воздействии штаммов MRSA относительно MSSA обнаружено увеличение фагоцитарного индекса субпопуляций CD14^{low}CD16⁺-моноцитов и CD14⁺CD16⁺-клеток в 1,5 раза, субпопуляций CD14⁺CD16⁻-моноцитов в 3 раза, при этом фагоцитарное число субпопуляций моноцитов CD14^{low}CD16⁺-, CD14⁺CD16⁺- и CD14⁺CD16⁻ были снижены (в 1,4; 1,5; 4 раза, соответственно).

Оценка активности эозинофилов в ответ на воздействие штаммов MRSA относительно MSSA показало увеличение фагоцитарного индекса общей популяции клеток.

Золотистый стафилококк относится к грамположительной микрофлоре, имеет форму кокков диаметром 0,5–1,5 мкм, относится к факультативным анаэробам и является условно-патогенным микроорганизмом. Многие бактерии выработали механизмы защиты от опсонизации и последующего фагоцитоза нейтрофилами [3, 13]. У штаммов *S. aureus* компонентами клеточной стенки, снижающими эффективность фагоцитоза или препятствующих ему, являются пептидогликаны и белок А [5, 14].

Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов находится в непосредственной зависимости от количества и плотности распределения на поверхности клеточной мембраны таких рецепторов, как CD11b/CD18 (рецептор комплемента, CR3), CD16 (Fc-рецептор III типа), CD32 (FcγRIIA), CD95 (Fas/APO1) — проапоптогический маркер (Fas-рецептор), CD64 (FcγRI) [1, 3, 15].

При исследовании фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов в ответ на воздействие MRSA и MSSA было обнаружено разделение на две субпопуляции клеток с высокими и низкими показателями светорассеивания. Субпопуляции нейтрофилов различаются по экспрессии на своей поверхности рецепторов CD64, CD32, CD11b, осуществляющих различные функции: фагоцитарную и регуляторную [1]. Анализируя результаты исследования, можно отметить различия, полученные при индукции нейтрофильных гранулоцитов устойчивыми и чувствительными штаммами *S. aureus*. Так, в ответ на MRSA процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз и среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно, увеличивается относительно чувствительных штаммов.

Следует отметить, что моноциты периферической крови, долгое время рассматриваемые в качестве единой группы клеток, на основании функциональной активности и экспрессии некоторых поверхностных антигенов подразделяются на несколько различных популяций [8, 9]. Так, циркулирующие моноциты можно разделять по фенотипическим характеристикам как минимум на две популяции, различающиеся по уровням экспрессии поверхностных молекул — компонента рецепторного комплекса для бактериального липополисахарида CD14 и высокоаффинного рецептора Fcγ CD16. Клетки, несущие на

своей поверхности только CD14, принято называть «классическими моноцитами», так в норме они составляют до 95% от общего числа циркулирующих моноцитов. Тогда как моноциты, обладающие фенотипом CD14⁺CD16⁺, определяются как «неклассические» или «провоспалительные» [1]. Увеличение количества последних имеет место при различных патологических процессах, включающих сепсис, острые и хронические воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии и т. д. В ряде случаев выделяют дополнительную группу моноцитов с фенотипом CD14⁺CD16⁺, которые принято называть «промежуточными» [8]. Исследование показало, что в ответ на воздействие MRSA активируются и захватывают бактериальные частицы в большей степени классические моноциты с фенотипом CD14⁺CD16⁻. При этом неклассические субпопуляции моноцитов CD14⁺CD16⁺ и CD14^{low}CD16⁺ также принимают участие в фагоцитозе. Необходимо отметить, что именно популяция моноцитов с фенотипом CD14^{low}CD16⁺ обладает повышенной способностью мигрировать через эндотелий и дифференцироваться в дендритные клетки, которые инициируют развитие адаптивного иммунитета [9]. В то же время замечено снижение фа-

гоцитарного числа при воздействии MRSA относительно MSSA именно в классических моноцитах с фенотипом CD14⁺CD16⁻. Таким образом, можно отметить, что классический тип моноцитов быстрее активируется и начинает поглощать MRSA. При этом моноциты субпопуляций CD14⁺CD16⁺ и CD14^{low}CD16⁺ при низкой скорости фагоцитируют активнее.

Таким образом, установлены изменения в фагоцитарной реакции нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, а также в активности эозинофилов периферической крови при индукции MRSA относительно MSSA. В результате приобретения устойчивости к антибиотикам изменяется рецепторный аппарат бактерий вследствие модификации клеточной стенки.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Автор 1 Коленчукова О. А. — постановка проблемы, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Беленюк В. Д. — выполнение методик.

Литература/References

1. Flack C.E., Zurek O.W., Meishery D.D. Differential regulation of staphylococcal virulence by the sensor kinase SaeS in response to neutrophil-derived stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 May 13; 111 (19): e2037–45. doi: 10.1073/pnas.1322125111. Epub 2014 Apr 29.
2. Frank U., Muters N.T., Bieber C.P. Comparison of livestock-associated and health care-associated MRSA-genes, virulence, and resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Aug; S0732–8893 (16): 30255–3. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.016. Epub 2016 Aug 26.
3. Chen Y., Lu S., Zhang Y. et al. TLR2 agonist Pam3CSK4 enhances the antibacterial functions of GM-CSF induced neutrophils to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2019; 130: 204–212. doi: 10.1016/j.micpath.2019.02.030. Epub 2019 Mar 15.
4. Lewis M.L., Sureward B.G.J. Neutrophil evasion strategies by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. *Cell Tissue Res*. 2018 Mar; 371 (3): 489–503. doi: 10.1007/s00441-017-2737-2.
5. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul; 28 (3): 603–661. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
6. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Бондарь В.Ю. Анализ антибиотикорезистентности клинических штаммов стафилококков, выделенных от пациентов кардиохирургического стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18 (S2): 19–20. [Granichnaya N.V., Zajtseva E.A., Bondar' V.Yu. Analiz antibiotikorezistentnosti klinicheskikh shtammov stafilokokkov, vydelennykh ot patsientov kardiokhirurgicheskogo stacionara. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2016; 18 (S2): 19–20. (in Russian)]
7. Rungelrath V., DeLeo ER. *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, and the interaction with human neutrophils. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Feb 20; 34 (6): 452–470. doi: 10.1089/ars.2020.8127.

Информация об авторах

Коленчукова Оксана Александровна — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), Научно-исследователь-

8. Shahkarami F., Rashki A., Ghalehnoo Z. Susceptibility and plasmid profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S.aureus*. *Microbiol*. 2014 Jul; 7 (7): e16984. doi: 10.5812/ijmm.16984. Epub 2014 Jul 1.
9. Löffler B., Tuchscher L., Niemann S. et al. *Staphylococcus aureus* persistence in non-professional phagocytes. *Int J Med Microbiol*. 2014 Mar; 304 (2): 170–6. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.11.011.
10. Swe P.M., Fischer K. A scabies mite serpin interferes with complement-mediated neutrophil functions and promotes staphylococcal growth. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Jun 19; 8 (6): e2928. doi: 10.1371/journal.pntd.0002928. eCollection 2014 Jun.13.
11. Mulcahy M.E., McLoughlin R.M. Making the Most of the host; targeting the autophagy pathway facilitates. *Front Immunol*. 2021 Jun 16; 12: 667387. doi: 10.3389/fimmu.2021.667387. eCollection 2021.
12. Pozzi C., Lofano G., Mancini F. et al. Phagocyte subsets and lymphocyte clonal deletion behind ineffective immune response to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Rev*. 2015 Sep; 39 (5): 750–763. doi: 10.1093/femsre/fuv024.
13. Krogh A.Kh., Haaber J., Bochsén L. et al. Aggregating resistant *Staphylococcus aureus* induces hypocoagulability, hyperfibrinolysis, phagocytosis, and neutrophil, monocyte, and lymphocyte binding in canine whole blood. *Vet Clin Pathol*. 2018; 47 (4): 560–574. doi: 10.1111/vcp.12679.
14. Spaan A.N., Sureward B.G., Nijland R. et al. Neutrophils versus *Staphylococcus aureus*: a biological tug of war. *Annu Rev Microbiol*. 2013; 67: 629–650. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155746.
15. Коленчукова О.А., Сарматова Н.И. Механизмы воздействия устойчивых к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus* на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов. Антибиотики и химиотер. 2014; 59 (11–12): 20–23. [Kolenchukova O.A., Sarmatova N.I. Mekhanizmy vozdeystviya ustojchivykh k metitsillinu shtammov *Staphylococcus aureus* na funktsional'noe sostoyanie nejtrofil'nykh granulotsitov. *Antibiotiki i Khimioter*. 2014; 59 (11–12): 20–23. (in Russian)]

About the authors

Oksana A. Kolenchukova — D. Sc. in biology, Associate Professor, Institute for Fundamental Biology and Biotechnologies of Siberian Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Krasnoyarsk, Russian Federation

ский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Российская Федерация

Беленюк Василий Дмитриевич — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Российская Федерация

Vasily D. Belenuk — Junior Researcher, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Krasnoyarsk, Russian Federation

Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп

В. А. АГЕЕВЕЦ¹, О. С. СУЛЯН^{1,2}, А. А. АВДЕЕВА²,
П. С. ЧУЛКОВА¹, В. В. ГОСТЕВ^{1,3}, И. В. АГЕЕВЕЦ¹, М. В. ГОЛИКОВА⁴,
К. Н. АЛИЕВА⁴, Д. П. ГЛАДИН⁵, *С. В. СИДОРЕНКО^{1,3}

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный институт ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Comparative Activity of Carbapenem Antibiotics Against Gram-Negative Carbapenemase Producers of Different Groups

VLADIMIR A. AGEEVETS¹, OFELIA S. SULIAN^{1,2}, ALISA A. AVDEEVA², POLINA S. CHULKOVA¹,
VLADIMIR V. GOSTEV^{1,3}, IRINA V. AGEEVETS¹, MARIA V. GOLIKOVA⁴,
KAMILLA N. ALIEVA⁴, DMITRY P. GLADIN⁵, *SERGEY V. SIDORENKO^{1,3}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Резюме

Быстрое распространение среди грамотрицательных бактерий устойчивости к карбапенемам, обусловленной продукцией карбапенемаз, требует поиска путей её преодоления. Активность недавно зарегистрированного в России карбапенема биापенема в отношении продуцентов различных карбапенемаз была изучена в сравнении с другими антибиотиками этой группы. Среди продуцентов карбапенемаз NDM-типа клиническую чувствительность к биапенемену проявляли 77,8% изолятов, для меропенема и имипенема этот показатель составил, соответственно, 50,3 и 21,1%. Среди продуцентов карбапенемаз OXA-48-типа чувствительность к биапенемену, имипенемену и меропенемену составила, соответственно, 82,6, 60,9 и 65,2%. Продуценты карбапенемаз KPC-типа в 100% случаев были устойчивы ко всем карбапенемам. Очевидно, что внедрение биапенема позволит существенно расширить возможности терапии тяжёлых инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз.

Ключевые слова: антибиотики; биапенем; карбапенемазы

Для цитирования: Агеевец В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А., Чулкова П. С., Гостев В. В., Агеевец И. В., Голикова М. В., Алиева К. Н., Гладин Д. П., Сидоренко С. В. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 1–2: 9–15. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15.

Abstract

The rapid spread of gram-negative bacteria resistance to carbapenems due to the production of carbapenemases requires new treatment options. The activity of carbapenem antibiotic biapenem, recently registered in Russia, against producers of various carbapenemases was studied in comparison with other antibiotics of this group. Among NDM-type carbapenemase producers, 77.8% demonstrated clinical susceptibility to biapenem; 50.3% and 21.1% of isolates were susceptible to meropenem and imipenem, respectively. Among the producers of OXA-48-type carbapenemases, 82.6%, 60.9%, and 65.2% of isolates demonstrated susceptibility to biapenem, imipenem, and meropenem, respectively. Producers of KPC-type carbapenemases were 100% resistant to all carbapenems. The introduction of biapenem will significantly expand the possibilities of treating severe infections caused by carbapenemase producers.

Keywords: antibiotics; biapenem; carbapenemase

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул Профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022.
E-mail: sidorserg@gmail.com

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 9 Professora Popova st., St. Petersburg, 197022 Russian Federation. E-mail: sidorserg@gmail.com

Введение

Карбапенемные антибиотики представляют собой бициклические бета-лактамы, отличающиеся от других представителей этой группы (пенициллинов и цефалоспоринов) наличием в положении 1-го атома углерода, а не серы. Имипенем (N-формимидоилтиенамицин) был первым карбапенемом, разрешённым к применению в 1987 г., он является производным природного антибиотика тиенамицина. Химическая модификация тиенамицина понадобилась для повышения его стабильности в водной среде. Однако имипенем оказался высокочувствительным к разрушению почечной дигидропептидазой-1, для ингибции этого фермента в состав лекарственной формы включают ингибитор — циластатин. Последующие карбапенемы в значительной степени лишены указанных недостатков [1]. Кроме имипенема, в Российской Федерации зарегистрированы меропенем, эртапенем, дорипенем, а в 2021 г. был зарегистрирован биапенем. В других странах зарегистрированы панипенем, сулопенем, ритипенем и тебипенем, последние два предназначены для орального применения. Клинические испытания проходит бенапенем.

Роль карбапенемных антибиотиков в этиотропной терапии инфекционных болезней трудно переоценить. Благодаря крайне широкому спектру действия, охватывающему практически всех возбудителей инфекционных болезней человека, и способности преодолевать механизмы резистентности бактерий карбапенемы в течение 20 лет оставались наиболее надёжными средствами лечения широкого круга тяжёлых, прежде всего, госпитальных инфекций. Однако начиная с середины 2000-х годов значение этой группы антибиотиков начало постепенно снижаться из-за распространения резистентности, прежде всего, обусловленной продукцией бактериями ферментов карбапенемаз [2, 3]. В зависимости от структуры активного центра бета-лактамазы (в том числе и карбапенемазы) делятся на две группы: сериновые и металло-бета-лактамазы. У первых в активном центре находится аминокислота серин, у вторых — атом цинка. Две группы карбапенемаз различаются по механизму гидролитической активности и по чувствительности к ингибиторам. Кроме этого, в зависимости от аминокислотной последовательности бета-лактамазы де-

лятся на 4 класса [4]. Классы А, С и D относятся к сериновым бета-лактамазам, а класс В — к металло-бета-лактамазам.

Из всего разнообразия карбапенемаз (Beta-Lactamase DataBase (BLDB): Structure and Function) наибольшее значение и распространение имеют три группы. Две из них относятся к сериновым бета-лактамазам: КРС-тип (более 100 вариантов) и ОХА-48-тип (около 60 вариантов), а одна — к металло-бета-лактамазам NDM-тип (более 40 вариантов). Меньшее значение имеют карбапенемазы групп IMI, VIM, SME, IMI, NMC и другие. В Российской Федерации на сегодняшний день доминируют NDM- и ОХА-48-типы карбапенемаз [5].

По уровню природной активности в отношении грамотрицательных патогенов, не продуцирующих карбапенемазы, а также грамположительных патогенов различия между основными карбапенемными антибиотиками незначительны и не имеют существенного клинического значения. Существенных различий в чувствительности продуцентов карбапенемаз к наиболее распространённым карбапенемам — меропенему, имипенему и дорипенему также не выявляют. В то же время показано, что значения МПК биапенема в отношении продуцентов NDM- и ОХА-48-типов карбапенемаз значительно ниже, чем у других карбапенемов [6, 7], что может иметь важное клиническое значение на фоне быстрого распространения карбапенемаз. В приведённых выше работах сравнительная активность карбапенемов была изучена на относительно небольшом количестве генетически охарактеризованных продуцентов карбапенемаз. В этой связи целью настоящей работы была сравнительная оценка активности биапенема, меропенема и имипенема в отношении репрезентативной выборки представителей порядка *Enterobacteriales*, в том числе продуцирующих карбапенемазы, а также *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

До настоящего времени международные организации EUCAST и CLSI не разработали критерии чувствительности бактерий к биапенему. Фармакодинамические расчёты свидетельствуют, что в дозе 300 мг внутривенно, болюсно, 2 раза в день биапенем будет эффективен при инфекциях, вызванных патогенами с МПК до 4,4 мкг/мл [8]. Поскольку в Российской Федерации при тяжёлых инфекциях рекомендованная доза биапенема составляет 600 мг, внутривенно 2 раза в день, в настоящей работе устойчивыми к биапенему при-

Чувствительность микроорганизмов порядка *Enterobacterales* к карбапенемам
Sensitivity of *Enterobacterales* to carbapenems

Бактерии и генотипы	Антибиотики	S, %	I, %	R, %
<i>Enterobacterales</i> , не продуцирующие карбапенемазы (n=133)	Биапенем	92,7	3,1	4,2
	Имипенем	88,5	4,2	7,3
	Меропенем	92,7	3,1	4,2
<i>Enterobacterales</i> , продуцирующие карбапенемазы NDM-типа, в том числе, NDM+OXA и NDM+KPC (n=153)	Биапенем	59,3	18,5	22,2
	Имипенем	9,3	11,8	78,9
	Меропенем	18,3	32,0	49,7
<i>Enterobacterales</i> продуцирующие карбапенемазы OXA-48-типа (n=46)	Биапенем	41,3	41,3	17,4
	Имипенем	34,8	26,1	39,1
	Меропенем	43,6	21,6	34,8
<i>Enterobacterales</i> продуцирующие карбапенемазы KPC-типа (n=11)	Биапенем	0	0	100
	Имипенем	0	0	100
	Меропенем	0	0	100
Неферментирующие (n=82)	Биапенем	50,0	8,5	41,5
	Имипенем	37,8	8,5	53,7
	Меропенем	43,9	12,2	43,9

нято считать штаммы с МПК > 8,0 мкг/мл; чувствительными — при МПК ≤ 2,0 мкг/мл; промежуточными — при МПК 4,0–8,0 мкг/мл.

Материал и методы

В исследование включены 425 изолятов грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных из клинического материала. Изоляты были собраны с 2019 по 2022 гг. из стационаров г. Санкт-Петербурга и Москвы.

Первичный посев изолятов осуществляли на плотной питательной среде «Агар Эндо-ГРМ» (Оболенск, Московская обл.) для получения чистой культуры и дальнейшей идентификации. Идентификацию «чистых» культур проводили с помощью времяпролётного MALDI-TOF масс-спектрометра Microflex LT («Bruker Daltonik», Германия) согласно инструкции производителя. Заключение о таксономической принадлежности микроорганизма осуществляли на основании значения индекса совпадения (параметр score — S). Значение S от 1,7 до 1,99 — идентификация до рода; S > 2 — идентификация до вида. Значение < 1,7 рассматривали как недостаточная идентификация.

Чувствительность изолятов к меропенему, имипенему и биапенему («Molekula», Великобритания) проводили методом серийных микроразведений с определением минимальной подавляющей концентраций (МПК) в бульоне Cation — Adjusted Mueller Hinton (CAMH) II Broth («Bio-Rad», Франция) в соответствии ISO 20776-1 (2006 г.). Перед постановкой реакции готовились бактериальные суспензии из суточных культур по стандарту мутности 0,5 по МакФарланду (McF) в стерильном физиологическом растворе. Для постановки метода серийных микроразведений использовали 96-луночные планшеты для иммуноферментного анализа («ARTASA S.p.A.», Италия). Один планшет содержал 1 антибиотик (ряды 1–11); ряд 12 соответствовал контролю роста культуры без содержания антибиотика. В каждом планшете было 8 разведений (ряды А–Н). Взвесь клеток по стандарту мутности 0,5 McF разводили в 10 раз бульоном CAMH для инокуляции с субстанциями антибиотиков. За МПК принимали лунку в ряде разведений, где отсутствовал рост при положительном росте в контрольном ряду. Субстанции антибиотиков хранились в соответствии с инструкциями, базовые растворы — при –75° не более 6 мес., а рабочие растворы использовались *ex tempore*.

В качестве референс-штамма для контроля определения чувствительность к АБП использовали штамм *E.coli* ATCC 25922 из музея коллекции типовых культур.

Для выявления генов карбапенемаз NDM, OXA-48 и KPC использовали молекулярно-генетический анализ методом

ПЦР в «Реальном времени». Выделение тотальной бактериальной ДНК проводили с помощью наборов «ДНК-сорб Б» («АмплиСенс», Россия) согласно протоколу производителя. Для ПЦР использовали готовые мастермиксы Thermo Fisher Scientific «DreamTaq HS MM» в конечном объёме 12,5 мкл на реакцию/мультиплекс, объём вносимой ДНК составлял 5 мкл.

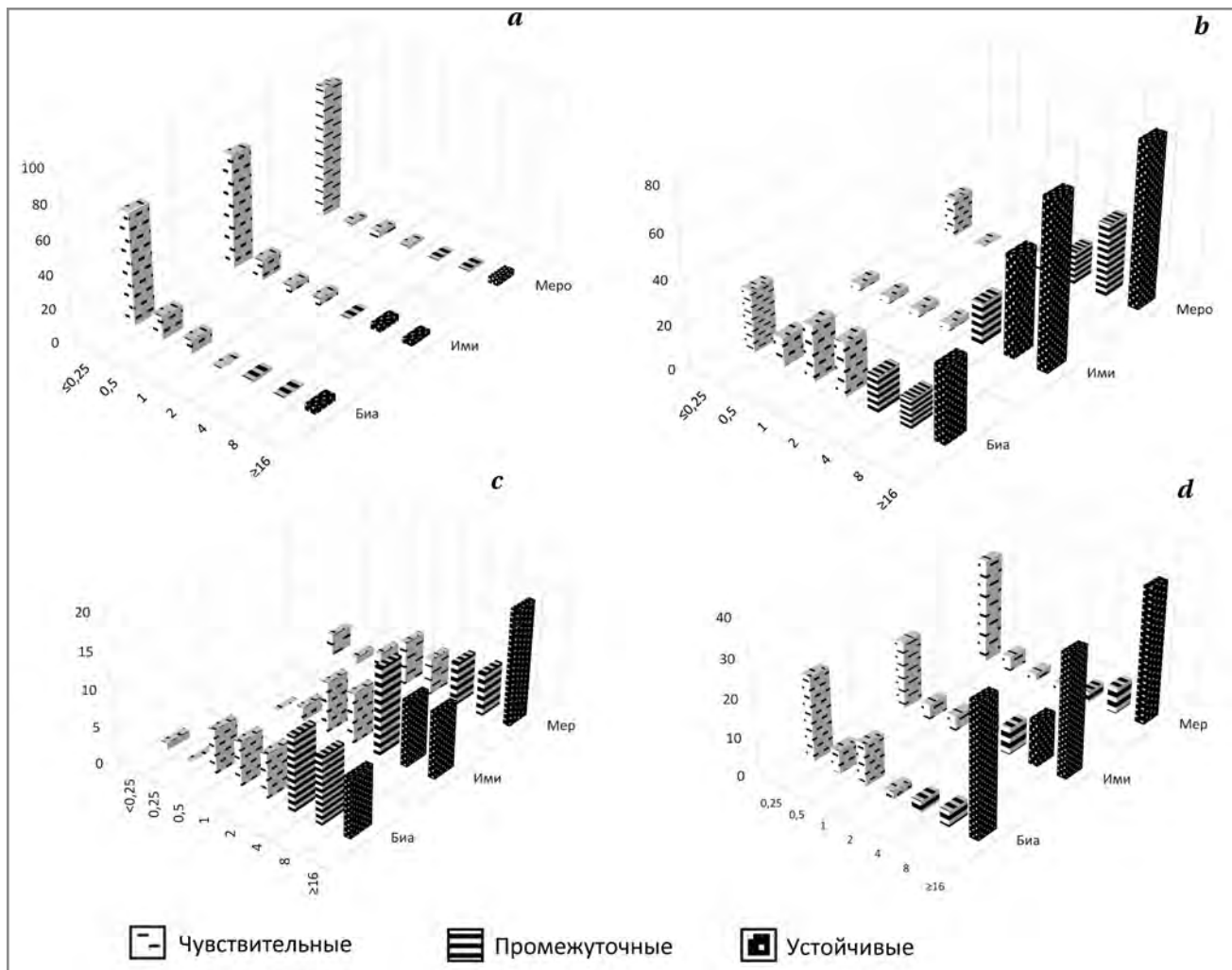
Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Распределение МПК биапенема, имипенема и меропенема в отношении различных групп грамотрицательных бактерий представлено на рис. 1 (a, b, c, d), результаты интерпретации оценки чувствительности суммированы в таблице.

В отношении штаммов, не продуцирующих карбапенемазы, характер распределения МПК изучаемых карбапенемов сходен (рис. 1, a), при этом процент штаммов клинически устойчивых к имипенему несколько выше, чем этот показатель для биапенема и меропенема. В целом полученные результаты совпадают с данными литературы о сопоставимой активности сравниваемых карбапенемов в отношении *Enterobacterales*, не продуцирующих карбапенемазы [9]. В данной работе механизмы устойчивости к карбапенемам альтернативные продукции карбапенемаз не изучали, однако известно, что к ним относятся снижение транспорта антибиотиков внутрь бактериальных клеток в результате нарушения структуры пориновых каналов; активное выведение антибиотиков из клеток и гиперэкспрессия хромосомных бета-лактамаз.

При сопоставлении характера распределения МПК в отношении *Enterobacterales*, продуцирующих карбапенемазы NDM-типа, между карбапенемами выявляются существенные различия (рис. 1, b). Очевиден сдвиг МПК биапенема в сторону меньших значений по сравнению с МПК меропенема и, особенно, имипенема. Характеру распределения МПК соответствуют результаты интерпретации оценки чувствительности. Ча-



Распределение МПК карбапенемов.

Примечание. По оси абсцисс — МПК, мкг, мл; по оси ординат — количество штаммов. *a* — в отношении *Enterobacteriales*, не продуцирующих карбапенемазы; *b* — в отношении *Enterobacteriales*, продуцирующих карбапенемазы NDM-типа, в том числе, NDM+OXA, NDM+KPC; *c* — *Enterobacteriales*, продуцирующих карбапенемазы OXA-48 типа; *d* — в отношении «неферментирующих» бактерий.

Distribution of MICs of carbapenems.

Note. Abscissa axis — MIC, mcg, ml; ordinate axis — the number of strains. *a* — against non-carbapenemase producing *Enterobacteriales*; *b* — against *Enterobacteriales* producing NDM-type carbapenemases, including NDM+OXA, NDM+KPC; *c* — *Enterobacteriales* producing OXA-48-type carbapenemases; *d* — in relation to «non-fermenting» bacteria.

стота чувствительности к биापенему существенно выше, чем меропенему и имипенему: 77,8 против 50,3 и 21,1% (таблица). Причина описанных различий в настоящее время не известна, скорее всего биापенем более устойчив к гидролизу металло-бета-лактамазами, однако кинетика гидролиза биापенема до настоящего времени не изучена. Выявленный факт имеет крайне важное клиническое значение, поскольку возможности лечения инфекций, вызываемых продуцентами металло-бета-лактамаз, в настоящее время крайне ограничены. Недавно введенные в медицинскую практику новые ингибиторы бета-лактамаз (авибактам, релебактам и ваборбактам) не способны подавлять активность указанных ферментов, соответственно, созданные на их основе

защищенные бета-лактамы (цефтазидим/авибактам [10], имипенем/релебактам [11] и меропенем/ваборбактам [12]) не обладают клинической эффективностью при инфекциях, вызванных продуцентами этих ферментов [13].

Определенные перспективы связаны с разработкой защищенного антибиотика азтреонам/авибактам, находящегося на III фазе клинических испытаний. Выбор указанной комбинации обусловлен своеобразными свойствами азтреонама. Этот антибиотик обладает активностью только в отношении грамотрицательных патогенов, он легко разрушается БЛРС, но устойчив к гидролизу металло-бета-лактамазами [14]. В составе комбинации авибактам защищает азтреонам от гидролиза бета-лактамазами классов A и C, обеспечивая его ак-

тивность. Альтернативой азтреонаму/авибактаму на сегодняшний день может быть применение комбинации цефтазидима/авибактама и азтреонама [15].

В Северной Америке и Европейском Союзе зарегистрирован принципиально новый антибиотик цефидерокол [16, 17]. Соединение представляет гибридную молекулу, состоящую из цефалоспорины, сходного с цефтазидимом и цефепимом, и проявляющего стабильность к сериновым и металло-бета-лактамазам, с боковой цепью катехола. Катехоловый фрагмент способен эффективно связывать ионы железа во внеклеточной среде, образовавшийся комплекс переносится внутрь бактериальной клетки системами активного транспорта железа. Механизм действия получил название стратегии «тройного коня». Однако результаты клинического изучения эффективности цефидерокола оказались не столь впечатляющими как данные *in vitro*, в контролируемых клинических испытаниях антибиотик не превосходил колистин [18].

Характер распределения МПК карбапенемов в отношении продуцентов карбапенемаз ОХА-48-типа также различается, значения МПК биапенема сдвинуто в сторону меньших значений хотя и не так выражено, как в отношении продуцентов карбапенемаз NDM-типа (рис. 1, с). Клинически значимую чувствительность к биапенемену сохраняют 82,6% штаммов, для имипенема и меропенема этот показатель составляет соответственно 60,9 и 65,2% (таблица). Причина различий, как и в случае с продуцентами NDM, не известна и требует изучения кинетики гидролиза карбапенемов.

Наименьшую чувствительность к биапенемену и другим карбапенемам проявили продуценты

карбапенемаз КРС-типа. Диаграмма распределения МПК не представлена, поскольку в отношении всех изученных изолятов все карбапенемы проявляли МПК более 64,0 мкг/мл, что соответствует клинической устойчивости.

В отношении выборки неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Paeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) существенных различий в активности различных карбапенемов выявлено не было (рис. 1, д). Тем не менее, необходимы более детальные исследования по сравнительной активности биапенема и других карбапенемов в отношении *Paeruginosa*, продуцирующих металло-бета-лактамазы VIM-типа сериновые карбапенемазы GES-типа.

Заключение

Новый карбапенемный антибиотик биапенемен проявляет клинически значимую активность в отношении большинства *Enterobacterales*, продуцирующих наиболее распространённые в Российской Федерации карбапенемазы NDM- и ОХА-48-типов, значительно превосходящую таковую у карбапенемов сравнения (меропенема и имипенема). При этом биапенемен, как и другие карбапенемы, не активен в отношении продуцентов карбапенемаз КРС-типа. Внедрение биапенема в медицинскую практику существенно расширит возможности этиотропной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми патогенами.

Дополнительная информация

Исследование поддержано грантом РФФИ № 21-74-10090.

Литература/References

- Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlousky J.A. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007; 67: 1027–1052. doi: 10.2165/00003495-200767070-00006.
- Patel G., Bonomo R. «Stormy waters ahead»: global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol*. 2013; 4: 48 doi: 10.3389/fmicb.2013.00048.
- Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo- β -Lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 306–325. doi:10.1128/CMR.18.2.306-325.2005.
- Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980; 289: 321–331. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
- Лазарева И. В., Агеев В. А., Еришова Т. А., Зуева Л. П., Гончаров А. Е., Дарьина М. Г., Светличная Ю. С., Гостев В. В., Сидоренко С. В. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61 (11–12): 28–38. [Lazareva I. V., Ageev V. A., Erishova T. A., Zueva L. P., Goncharov A. E., Dar'ina M. G., Svetlichnaya Yu. S., Jyu Gostev V. V., Sidorenko S. V. Rasprostraneniye i antibakterial'naya rezistentnost' gramotritsatel'nykh bakterij, produtsentov karbapenemaz, v Sankt-Peterburge i nekotorykh drugih regionakh Rossijskoj Federatsii. *Antibiotiki i Khimioter*. 2016; 61 (11–12): 28–38. (in Russian)]
- Livemore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (1): 153–158. doi: 10.1093/jac/dks350.
- Livemore D.M., Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate beta-lactamase inhibitor RPX7009 against carbapene-

nem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (8): 1825–1831. doi: 10.1093/jac/dkt118.

- Takata T., Aizawa K., Shimizu A., Sakakibara S., Watabe H., Totsuka K. Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother*. 2004; 10 (2): 76–85. doi: 10.1007/s10156-003-0292-0.
- Hoban D.J., Jones R.N., Yamane N., Frei R., Trilla A., Pignatari A.C. In vitro activity of three carbapenem antibiotics. Comparative studies with biapenem (L-627), imipenem, and meropenem against aerobic pathogens isolated worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993; 17 (4): 299–305. doi: 10.1016/0732-8893(93)90039-a.
- Zhanel G.G., Lawson C.D., Adam H., Schweizer F., Zelenitsky S., Lagace-Wiens P.R. et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013; 73 (2): 159–177. doi: 10.1007/s40265-013-0013-7.
- Smith J.R., Rybak J.M., Claeys K.C. Imipenem-cilastatin-relebactam: a novel beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combination for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. *Pharmacotherapy*. 2020; 40 (4): 343–356. doi: 10.1002/phar.2378.
- Patel T.S., Pogue J.M., Mills J.P., Kaye K.S. Meropenem-vaborbactam: a new weapon in the war against infections due to resistant Gram-negative bacteria. *Future microbiology*. 2018; 13 (9): 971–983. doi: 10.2217/fmb-2018-0054.
- Lasko M.J., Nicolau D.P. Carbapenem-resistant enterobacterales: considerations for treatment in the era of new antimicrobials and evolving zymology. *Curr Infect Dis Rep*. 2020; 22 (3): 6. doi: 10.1007/s11908-020-0716-3.
- Sader H.S., Carvalhaes C.G., Arends S.J.R., Castanheira M., Mendes R.E. Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76 (3): 659–666. doi: 10.1093/jac/dkaa504.

15. *Shaw E., Rombauts A., Tubau F., Padullas A., Camara J., Lozano T. et al.* Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (4): 1104–1106. doi: 10.1093/jac/dkx496.
16. *Choi J.J., McCarthy M.W.* Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin. Expert opinion on investigational drugs. 2018; 27 (2): 193–197. doi: 10.1080/13543784.2018.1426745.
17. *Zhanel G.G., Golden A.R., Zelenitsky S., Wiebe K., Lawrence C.K., Adam H.J. et al.* Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs.* 2019; 79 (3): 271–289. doi: 10.1007/s40265-019-1055-2.
18. *Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y., Ariyasu M., Doi Y., Ferrer R. et al.* Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infectious Diseases.* 2021; 21 (2): 226–240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.

Информация об авторах

Агеевец Владимир Андреевич — к. б. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900

Сулян Офелия Спартаковна — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация; Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522

Авдеева Алиса Александровна — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. Scopus Author ID: 57224856824

Чулкова Полина Сергеевна — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6279-944X. WOS Researcher ID: AAB-3307-2021. Scopus Author ID: 57210585992

Гостев Владимир Валерьевич — к. б. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Агеевец Ирина Владимировна — к. м. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

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. ORCID: 0000-0002-7588-1733. WOS Researcher ID: O-7873-2016. Scopus Author ID: 56497807500

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. WOS Researcher ID: AAG-6869-2019. Scopus Author ID: 57197836617

About the authors

Vladimir A. Ageevets — Ph. D. in biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900

Ofeliia S. Sulian — Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522

Alisa A. Avdeeva — St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russian Federation. Scopus Author ID: 57224856824

Polina S. Chulkova — Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. WOS Researcher ID: AAB-3307-2021. Scopus Author ID: 57210585992

Vladimir V. Gostev — Ph. D. in biology, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Irina V. Ageevets — Ph. D. in medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Maria V. Golikova — Ph. D. in biology, Senior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7588-1733. WOS Researcher ID: O-7873-2016. Scopus Author ID: 56497807500

Kamilla N. Alieva — Junior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. WOS Researcher ID: AAG-6869-2019. Scopus Author ID: 57197836617

Гладин Дмитрий Павлович — к. м. н., доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4957-7110. Scopus Author ID: 6603374770

Сидоренко Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3550-7875. WOS Researcher ID: 7875 E-5870-2011. Scopus Author ID: 7102484509

Dmitry P. Gladin — Ph. D. in medicine, Associate Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4957-7110. Scopus Author ID: 6603374770

Sergey V. Sidorenko — D.Sc. in medicine, Professor, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3550-7875. WOS Researcher ID: 7875 E-5870-2011. Scopus Author ID: 7102484509

Практика антибактериальной терапии тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых в многопрофильных стационарах России

С. А. РАЧИНА¹, *И. А. ЗАХАРЕНКОВ^{2,3}, Н. Н. ДЕХНИЧ⁴, Р. С. КОЗЛОВ^{3,4},
А. И. СИНОПАЛЬНИКОВ⁵, М. В. АРХИПЕНКО⁶, С. А. ГОРДЕЕВА⁷,
М. С. ЛЕБЕДЕВА⁸, У. С. ПОРТНЯГИНА⁹, Н. В. ДЯТЛОВ¹

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

² ГАУЗ «Брянская городская больница №1», Брянск, Российская Федерация

³ Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница №1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

⁷ ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина», Мурманск, Российская Федерация

⁸ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск, Российская Федерация

The Practice of Antibiotic Therapy of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults in Russian Multidisciplinary Hospitals

SVETLANA A. RACHINA¹, *IVAN A. ZAKHARENKOV^{2,3}, NATALIA N. DEKHNICH⁴,
ROMAN S. KOZLOV^{3,4}, ALEXANDER I. SINOPALNIKOV⁵, MARINA V. ARCHIPENKO⁶,
SVETLANA A. GORDEEVA⁷, MARINA S. LEBEDEVA⁸,
ULYANA S. PORTNYAGINA⁹, NIKITA V. DYATLOV¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Bryansk city hospital №1, Bryansk, Russian Federation

³ The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russian Federation

⁴ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

⁶ Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russian Federation

⁷ P. A. Bayandin Murmansk State Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russian Federation

⁸ Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), Saint-Petersburg, Russian Federation

⁹ M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) является распространенной причиной госпитализации и смертности во всем мире. Ключевое место среди стратегий оптимизации прогноза при тяжёлой ВП отводится своевременному началу и адекватному выбору режима стартовой антибактериальной терапии (АБТ).

Цель исследования. Изучить практику применения системных антимикробных препаратов (АМП) у взрослых с тяжёлой ВП в многопрофильных стационарах РФ и оценить соответствие стартовой АБТ действующим клиническим рекомендациям.

Методы. В проспективное когортное исследование включены взрослые пациенты с тяжёлой ВП, госпитализированные в многопрофильные стационары 6 городов России в 2014–2018 гг. Критериями адекватности стартовой АБТ тяжёлой ВП были: назначение комбинированной АБТ, соответствие выбранной схемы стартовой АБТ российским клиническим рекомендациям, внутривенный путь введения АМП для стартовой терапии. Кроме того, оценивалась частота использования ступенчатой и деэскалационной АБТ.

Результаты. Всего в исследование были включены 109 пациентов (60,6% мужчин; средний возраст 50,8±18,0 лет). Госпитальная летальность составила 22,9%. Во всех случаях АМП назначались в течение 24 ч после поступления, противовирусные препараты применялись у 2,8% пациентов. Левофлоксацин, цефтриаксон, азитроми-

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Камозина, д. 11, Брянская городская больница № 1, г. Брянск, Российская Федерация, 241035. E-mail: Ivan.Zaharenkov@antibiotic.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 11 Kamozina Street, Bryansk City Hospital No. 1, Bryansk, 241035 Russian Federation. E-mail: Ivan.Zaharenkov@antibiotic.ru

цин, амоксициллин/клавуланат были наиболее часто используемыми АМП (назначались в 14,4, 12,5, 11,9 и 10,7% случаев, соответственно). Комбинированная стартовая АБТ была назначена у 50,5% пациентов; в 80,2% случаев они вводились внутривенно. Продолжительность лечения составила $13,9 \pm 11,2$ дня. Режимы стартовой АБТ соответствовали российским клиническим рекомендациям в 37,6% случаях. Ступенчатая и деэскалационная АБТ применялась в 11,9 и 3,6% случаях, соответственно.

Заключение. Выявлены низкая приверженность российским клиническим рекомендациям в отношении режимов стартовой АБТ, а также редкое использование концепций ступенчатой и деэскалационной АБТ.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; антибактериальная терапия; клинические рекомендации

Для цитирования: Рачина С. А., Захаренков И. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Синопальников А. И., Архипенко М. В., Гордеева С. А., Лебедева М. С., Портнягина У. С., Дятлов Н. В. Практика антибактериальной терапии тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых в многопрофильных стационарах России. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 1–2: 16–23. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-16-23.

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common cause of hospitalization and mortality worldwide. A timely start and an adequate choice of the initial antibiotic therapy (ABT) regimen are the key strategy for optimizing the prognosis in severe CAP.

The aim was to study the practice of using systemic antimicrobial drugs (AMDs) in adults with severe CAP in multidisciplinary hospitals of the Russian Federation, as well as to assess compliance of initial ABT with current clinical guidelines.

Methods. A prospective cohort study included adult patients with severe CAP hospitalized in multidisciplinary hospitals in 6 Russian cities during the period of 2014–2018. The adequacy criteria of the initial ABT for severe CAP were: the prescription of combination ABT, the compliance of the selected initial ABT regimen with Russian clinical guidelines, and the intravenous route of AMDs administration during the initial therapy. In addition, the frequency of using switch therapy and antimicrobial de-escalation was assessed.

Results. A total of 109 patients (60.6% men; mean age 50.8 ± 18.0 years) were included in the study. Hospital mortality was 22.9%. In all cases, AMDs were prescribed within 24 hours after admission, antiviral drugs were used in 2.8% of patients. Levofloxacin, ceftriaxone, azithromycin, amoxicillin/clavulanate were the most commonly used AMDs (prescribed in 14.4%, 12.5%, 11.9% and 10.7% of cases, respectively). Initial combination ABT was prescribed in 50.5% of patients; in 80.2% of the cases, the medications were administered intravenously. The duration of treatment was 13.9 ± 11.2 days. Initial ABT regimens complied with Russian Clinical Guidelines in 37.6% of cases. Switch therapy and antimicrobial de-escalation was used in 11.9% and 3.6% of cases, respectively.

Conclusion. Low adherence to Russian Clinical Recommendations regarding the regimens of initial ABT, as well as rare use of switch therapy and antimicrobial de-escalation were revealed.

Keywords: community-acquired pneumonia; antibacterial therapy; clinical guidelines

For citation: Rachina S. A., Zakharenkov I. A., Dekhnich N. N., Kozlov R. S., Sinopalnikov A. I., Archipenko M. V., Gordееva S. A., Lebedeva M. S., Portnyagina U. S., Dyatlov N. V. The practice of antibiotic therapy of severe community-acquired pneumonia in adults in Russian multidisciplinary hospitals. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 1–2: 16–23. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-16-23.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является распространённой причиной госпитализации и смертности во всем мире. Так, в 2018 г. в РФ заболеваемость ВП составила 492,2 на 100 тыс. населения [1], при этом в структуре смертности от болезней органов дыхания на долю пневмоний приходилось 41,7% [2].

Особого внимания с точки зрения характера течения и прогноза заслуживает тяжёлая ВП (ТВП) [3]. Летальность у этой группы больных варьируется от 11 до 58% [4–7]. Улучшить исход ВП, сократить длительность госпитализации и расходы на лечение позволяет своевременное начало и адекватный выбор стартовой антибактериальной терапии (АБТ) [3, 8].

В настоящее время разработано множество международных и национальных клинических рекомендаций по лечению ВП, цель которых — предложить врачу наиболее рациональную тактику ведения больного в конкретной клиниче-

ской ситуации с учётом современного уровня медицинских знаний [3, 9–12]. Однако, как показывают проведённые ранее исследования, разработка клинических рекомендаций не гарантирует их использование в реальной клинической практике [13, 14].

Цель исследования — изучить практику применения системных антимикробных препаратов (АМП) у взрослых с ТВП в многопрофильных стационарах РФ и оценить соответствие стартовой АБТ действующим клиническим рекомендациям.

Материал и методы

Данная работа является частью проспективного когортного исследования, которое проводилось с февраля 2014 г. по апрель 2018 г. на базе многопрофильных лечебных учреждений (ЛУ) 6 городов России: Краснодар, Москва, Мурманск, Новосибирск, Смоленск, Якутск.

Включались взрослые пациенты с подтверждённым диагнозом «внебольничная пневмония, тяжёлое течение», при условии отсутствия предшествующей АМП по поводу данного эпизода ВП (допускалось введение не более одной дозы системного АМП в течение 7 дней до включения в исследование).

Критерием исключения являлись: любая госпитализация в течение 90 дней до появления данного эпизода пневмонии, проживание в доме престарелых/интернате > 14 дней, наличие выраженного иммунодефицита и любой другой системной инфекции, предусматривающей назначение АМП.

Для каждого случая регистрировались: анамнез, демографические характеристики больных, сопутствующие заболевания и вредные привычки, назначенная по поводу данного эпизода ВП АМТ, результаты микробиологического исследования, осложнения и исход лечения ВП в стационаре.

В качестве первичной документации использовалась медицинская карта стационарного больного. Адекватность стартовой АБТ оценивалась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по ВП у взрослых [15]. Для оценки частоты деэскалационной АБТ учитывались случаи с положительными результатами микробиологического исследования респираторных образцов и/или крови, экспресс-тестов на пневмококковую и легионеллезную антигенурию.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием свободной программной среды для статистических расчётов и графики R v.3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной. Количественные признаки описывались в виде минимального, максимального, среднего значений (СЗ), стандартного отклонения (СО); качественные признаки представлялись в виде абсолютных чисел и долей (%). Для удобства

статистической обработки и представления результатов городам присваивались номера в произвольном порядке от 1 до 6.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование включены 109 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет (средний возраст – 50,78±18,02 лет), из них 60,6% — мужчины. Распределение по центрам представлено в табл. 1. Оценка по шкале PORT в среднем составила 78,0±37,5 баллов, варьируя от 58,5±4,2 баллов в центре 3 до 97,3±34,2 — в центре 4. Госпитальная летальность составила 22,9%.

Осложнённое течение ВП отмечалось у 89,9% больных, достигая 100% в Центрах 3–6. Среди осложнений превалировала острая дыхательная недостаточность (51,1%), далее следовали параневмонический плеврит (11,9%) и септический шок (7,4%).

На догоспитальном этапе АМТ получали 10,1% пациентов. Среди АМП до госпитализации чаще других использовали левофлоксацин, цефтриаксон, амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (25,0 и по 16,7%, соответственно).

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, включённых в исследование практики лечения ТВП

Table 1. Demographic characteristics of patients included in the study on the treatment of severe CAP

Центр	Число пациентов		Возраст, лет (СЗ + СО)	Доля мужчин, %	Осложнённая ВП, %	Доля лиц с сопутствующими заболеваниями, %	АМТ до госпитализации, %	PORT, баллы (СЗ + СО)
	n	%						
1	36	33,0	53,89±19,72	47,2	83,3	91,7	2,8	88,6±41,0
2	46	42,2	46,15±17,36	73,9	89,1	56,5	10,9	66,0±35,5
3	4	3,7	43,5±6,66	75,0	100	100	25,0	58,5±4,2
4	11	10,1	59,09±18,04	45,5	100	100	9,1	97,3±34,2
5	2	1,8	37±2,83	50,0	100	100	50,0	72,0±18,4
6	10	9,2	57,4±12,35	60,0	100	70,0	20,0	82,4±29,5
Всего	109	100	50,78±18,02	60,6	89,9	76,2	10,1	78,0±37,5

Таблица 2. Структура назначавшихся групп АМП при ТВП (n=313)

Table 2. The structure of prescribed antimicrobial drug groups in severe CAP (n=313)

Группа АМП	Всего	
	n	%
Цефалоспорины III поколения*	64	20,5
Респираторные хинолоны	54	17,3
Макролиды	53	16,9
Ингибиторозащищённые аминопенициллины	39	12,5
Карбапенемы, активные против <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	6,4
Цефалоспорины IV поколения	19	6,1
Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью	12	3,8
Фторхинолоны II поколения	8	2,6
Цефалоспорины V поколения	8	2,6
Нитроимидазолы	7	2,2
Триазолы	6	1,9
Оксазолидиноны	5	1,6
Гликопептиды	4	1,3
Карбапенемы	4	1,3
Аминогликозиды III поколения	3	1,0
Ингибиторы нейраминидазы	2	0,6
Аминопенициллины	2	0,6
Цефалоспорины I поколения	2	0,6
Противогерпетические средства	1	0,3

Примечание. * — цефотаксим, цефтриаксон, цефтибутен.

Note. * — cefotaxime, ceftriaxone, ceftibuten.

Таблица 3. Характеристика стартовых режимов АБТ ТВП
Table 3. Characteristics of the initial regimens of ABT in severe CAP

Распределение по способу введения АМП, %				Структура стартовой терапии, %		Соответствие рекомендациям, %
в/в	в/м	внутри	ингаляционно	Монотерапия	Комбинация АМП	
80,2	7,2	12,0	0,6	49,5	50,5	37,6

Во всех случаях АМП была назначена в течение 24 ч с момента госпитализации. Антибиотики получали 100%, противовирусные препараты — 2,8% пациентов. В ходе оценки общей практики применения АМП выяснилось, что в целом для лечения ТВП врачи отдавали предпочтение цефалоспорином III поколения, респираторным хинолонам (РХ), макролидам и ингибиторозащитным аминопенициллинам (табл. 2). В общей структуре антибиотиков преобладали: левофлоксацин (14,4%), цефтриаксон (12,5%), азитромицин (11,9%) и амоксициллин/клавуланат (10,7%). Среди противовирусных АМП назначали осельтамивир — 2 случая и ацикловир — 1 пациент.

Среди АМП, назначавшихся в качестве стартовой монотерапии ТВП, наиболее частыми были цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат и цефотаксим — 33,3; 22,2 и 14,8 %, соответственно (рис. 1).

Спектр комбинаций АМП, применявшихся для стартовой АБТ ТВП представлен на рис. 2. Наиболее частой комбинацией было сочетание амоксициллина/клавуланата с азитромицином, далее следовали цефотаксим с азитромицином и цефтриаксон с левофлоксацином.

Неэффективность была причиной отмены АМП, назначенных для стартовой терапии в 27,5% случаев (рис. 3).

Режимы стартовой АБТ (включая выбор АМП, путь ведения и рациональность комбинации АМП) соответствовали клиническим рекомендациям у 37,6% пациентов (табл. 3).

Концепции ступенчатой антибактериальной терапии придерживались в 11,9% случаях. Деэскалационный режим АБТ применялся в 1 из 28 случаев, пригодных для анализа (3,6%). Средняя продолжительность АБТ составила 13,07±8,8 дней.

Среди всех госпитализированных взрослых с ВП на долю тяжёлой приходится не более 10% [16].

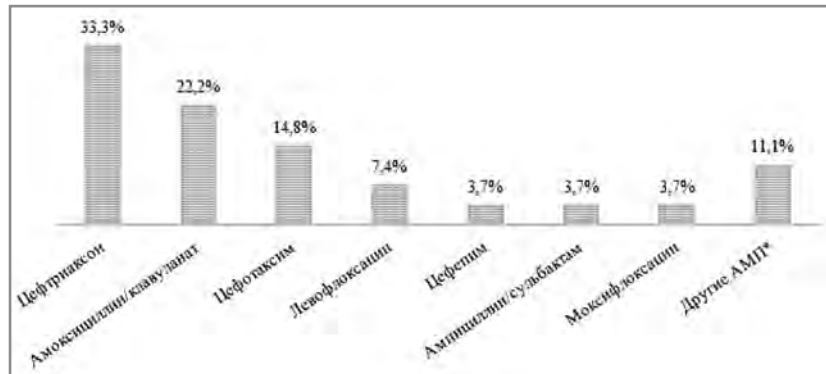


Рис. 1. АМП, назначавшиеся для монотерапии ТВП (n=54).
Примечание. * — АМП с частотой назначения <2%: азитромицин, ампициллин, эртапенем, цефоперазон/сульбактам, цефтибутен, цефтазолин.
Fig. 1. AMDs prescribed for monotherapy in severe CAP (n=54).
Note. * — AMDs with <2% prescription rate: azithromycin, ampicillin, ertapenem, cefoperazone/sulbactam, ceftibuten, ceftaroline.



Рис. 2. Комбинации АМП, применявшихся для стартовой терапии ТВП (n=55).
Примечание. * — комбинации АМП с частотой назначения <2%.
Fig. 2. Combinations of AMDs used for initial therapy of severe CAP (n=55).
Note. * — combinations of AMDs with frequency of administration <2%.

Однако данная категория больных представляет наибольшие трудности для врачей, что обусловлено быстрым прогрессированием симптомов, частым развитием осложнений, высокой частотой неэффективности стартовых режимов терапии [3, 17].

В современных клинических рекомендациях ключевая роль в лечении ТВП, наряду с респираторной поддержкой, отводится ранней и адекватной АМТ [3, 17]. В подавляющем большинстве случаев стартовая АМТ при ВП назначается эмпирически; выбор оптимального режима АМТ должен проводиться с учётом спектра потенциальных возбудителей и их чувствительности к доступным АМП [3].

В ряде исследований установлено, что эмпирическая АБТ ВП, соответствующая клиническим рекомендациям, связана со снижением госпитальной летальности [18–20]. Так, F. W. Arnold и соавт. [21] в ходе анализа данных 1649 пациентов, госпитализированных с ВП в возрасте 65 лет и старше, установили, что назначение АМТ, соответствующей национальным рекомендациям, приводило к снижению госпитальной летальности на 9%, увеличению доли пациентов, достигших клинической стабильности к седьмому дню на 14% и уменьшению длительности госпитализации на 5 дней.

Результаты другого исследования показали, что назначение эмпирической АБТ, соответствующей рекомендациям, ассоциировалось со снижением средней продолжительности госпитализации на 2,9 и средней продолжительности АБТ на 2,0 дня [22].

Соответствие АБТ клиническим рекомендациям положительно влияет и на затраты на лечение ВП [23, 24]. Так, J. J. Orrick и соавт. [24] продемонстрировали, что средняя стоимость оказания медицинской помощи больным, госпитализированным с ВП, была выше, когда лечение не соответствовало клиническим рекомендациям (3085 против 2047 долл. США).

В ходе нашего исследования установлено, что режим стартовой АБТ соответствовал клиническим рекомендациям лишь в 37,6% случаев. Несмотря на положительную тенденцию (в 2009 г. в рамках многоцентрового фармако-эпидемиологического исследования частота «следования» национальным рекомендациям составляла 14,7% [14]), данный показатель остается чрезвычайно низким. Основными причинами низкого показателя адекватности стартовой АБТ в российских стационарах являлись частое применение монотерапии, нерациональные комбинации препаратов, неверный путь введения АМП (внутримышечно или перорально).

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями все пациенты с ТВП должны получать комбинированную АБТ, при этом для большинства пациентов без дополнительных факторов риска приоритетной стратегией является назначение бета-лактаминового АБП с высокой антипневмококковой активностью и макролида [3, 17].

Следует отметить, что есть единичные исследования, в ходе которых монотерапия РХ по



Рис. 3. Структура причин отмены АМП, назначавшихся в качестве стартовой терапии ТВП (n=167).

Fig. 3. Reasons for discontinuation of AMDs prescribed as initial therapy for severe CAP (n=167).

эффективности и безопасности сопоставима с комбинацией бета-лактаминового антибиотика и макролида [25, 26]. Однако эффективность монотерапии РХ не изучалась у наиболее тяжёлых больных (ИВЛ, потребность в вазопрессорах).

В нашем исследовании монотерапия РХ в качестве стартового режима АБТ назначалась 5,5% пациентов. В то же время среди режимов монотерапии наиболее часто применяли бета-лактаминные АБП, не обладающие активностью в отношении актуального возбудителя ТВП — *Legionella pneumophila*.

Одним из индикаторов качества ведения больных ТВП является внутривенный путь введения АМП при стартовой терапии, что обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность препаратов и, соответственно, предсказуемые концентрации в очаге инфекции [16, 17, 27]. В нашем исследовании 12% больных получали АМП перорально (в подавляющем большинстве это были азитромицин и кларитромицин). Вероятно, данная ситуация связана с отсутствием в ЛУ необходимых АМП в лекарственной форме для внутривенного введения. Дополнительно в 7,5% случаев использовался неоптимальный для лечения тяжёлой инфекции внутримышечный путь введения АМП.

Также по результатам настоящего исследования необходимо отметить редкое использование при ТВП концепции ступенчатой АБТ (применялась всего в 11,9% случаев). Ранний переход на пероральный путь введения антибиотиков является общепризнанным подходом лечения стационарных больных ВП во всем мире. Так, в ходе метаанализа Z. Athanassa и соавт. [28], включавшего 1219 госпитализированных больных ВП (в т. ч. тяжёлого

течения), было показано, что приверженность данной концепции приводит к значимому снижению длительности госпитализации и частоты постинфекционных осложнений при сопоставимой эффективности. В многоцентровом исследовании J. J. Oosterheert и соавт. [29] продемонстрировано, что ранний переход с внутривенных на пероральные АМП у пациентов с ТВП безопасен и сокращает продолжительность госпитализации на 2 дня.

Деэскалационный режим АБТ настоятельно рекомендуется в рамках стратегии контроля антимикробной терапии, т. к. данный подход способствует ослаблению антибиотического прессинга и снижению риска селекции полирезистентных микроорганизмов [30]. J. Garnacho Montero и соавт. [31] в исследовании, включавшем 712 больных с тяжёлым сепсисом или септическим шоком, продемонстрировали положительное влияние деэскалационной АБТ на госпитальную летальность. На практике же, как показывают результаты нашего исследования, данной стратегии придерживались всего в 3,6% случаев.

Заключение

Таким образом, по результатам настоящего исследования выявлены низкая приверженность российским клиническим рекомендациям в отношении режимов стартовой АМТ, а также редкое использование концепций ступенчатой и деэскалационной АБТ, что требует разработки и внедрения адресных вмешательств среди врачей, занимающихся ведением данной группы больных.

Литература/References

1. Rospotrebnadzor.ru [интернет]. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации [доступ от 01.03.2021]. Доступ по ссылке: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277. [Rospotrebnadzor.ru [internet]. Infektsionnaya zabolevaemost' v Rossijskoj Federatsii [dostup ot 01.03.2021]. Dostup po ssylke: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (in Russian)]
2. Gks.ru [интернет]. Данные Федеральной службы государственной статистики. Москва, 2018г. [доступ от 01.03.2021]. Доступ по ссылке: http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls. [Gks.ru [internet]. Dannye Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. Moskva, 2018g. [dostup ot 01.03.2021]. Dostup po ssylke: http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls (in Russian)]
3. Antibiotic.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония [доступ от 01.03.2021]. Доступ по ссылке: <http://old.antibiotic.ru/index.php?article=2817>.
4. Sligl W.L., Marrie T.J. Severe Community-Acquired Pneumonia. Crit Care Clin 2013; 29: 563–601. doi: 10.1016/j.ccc.2013.03.009.
5. Бородулин Б.Е., Черногаева Г.Ю., Бородулина Е.А., Поваляева В.Л., Виктор Н.В. Летальность от внебольничной пневмонии в условиях многопрофильной больницы за 10 лет. Медицинский альманах. 2012; 2 (21): 34–36. [Borodulin B.E., Chernogaeva G.Yu., Borodulina E.A., Povalyaeva V.L., Viktor N.V. Letal'nost' ot vnebol'nichnoi pnevmonii v usloviyakh mnogoprofil'noi bol'nitsy za 10 let. Meditsinskii al'manakh, 2012; 2 (21): 34–36. (in Russian)].
6. Rodríguez A., Mendia A., Sirvent J.M., Barcenilla F., de la Torre-Prados M.V., Solé-Violán J., Rello J., CAPUCI Study Group. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. Crit Care Med. 2007; 35: 1493–1498. doi: 10.1097/01.CCM.0000266755.75844.05.
7. Lee J.H., Ryu Y.J., Chun E.M., Chang J.H. Outcomes and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia that requires mechanical

Ограничения исследования. Исследование проводилось на ограниченной выборке пациентов с ТВП, включавшихся в проспективное исследование этиологии ТВП. Выявленная практика использования АМП в данных ЛУ может не в полной мере отражать текущую ситуацию с лечением данной категории больных в РФ.

Дополнительные данные

Благодарности. Авторы выражают признательность всем участникам исследования в лечебных учреждениях, которые принимали участие в отборе пациентов, и отделу информационных технологий НИИ антимикробной химиотерапии за помощь в статистической обработке данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при сборе данных в рамках исследования, их анализе, подготовке настоящей публикации.

Финансовая поддержка. Исследование проводилось при поддержке «Эбботт Лэбораториз», предоставившей исследовательский грант.

Участие авторов. С. А. Рачина, И. А. Захаренков, Н. Н. Дехнич, Р. С. Козлов, А. И. Синопальников, Н. В. Дятлов — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста рукописи; редактирование, финальное утверждение рукописи. И. А. Захаренков, Н. Н. Дехнич, М. В. Архипенко, С. А. Гордеева, М. С. Лебедева, У. С. Портнягина — получение данных для анализа.

- ventilation. Korean J Intern Med. 2007; 22: 157–163. doi: 10.3904/kjim.2007.22.3.157.
8. Martinez R., Reyes S., Lorenzo M.J., Menendez R. Impact of guidelines on outcome: the evidence. Semin Respir Crit Care Med. 2009; 30: 172–178. doi: 10.1055/s-0029-1202936.
9. Mandell L.M., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., Dowell S.F., File T.M. Jr, Musher D.M., Niederman M.S., Torres A., Whitney C.G.; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clinical Infectious Diseases 2007 Mar; 44 (Suppl 2): S27–72. doi: 10.1086/511159.
10. Athlin S., Lidman C., Lundqvist A., Naucler P., Nilsson A.C., Spindler C. et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. Infect Dis (Lond) 2018 Apr; 50 (4): 247–72. doi: 10.1080/23744235.2017.1399316.
11. Woodhead M., Blasi E., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect. 2011 Nov; 17 (Suppl 6): E1–59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
12. Boyles T.H., Brink A., Calligaro G.L., Cohen C., Dheda A., Maartens G., Richards G.A., van Zyl Smit R., Smith C., Wasserman S., Whitelaw A.C., Feldman C.; South African Thoracic Society; Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. Journal of Thoracic Disease 2017 Jun; 9 (6): 1469–502. doi: 10.21037/jtd.2017.05.31.
13. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П., Карпов О.И., Кузин В.В., Лешченко И.В. и соавт. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000; 2: 74–81. [Kozlov S.N., Rachina S.A., Dominikova N.P., Karpov O.I., Kuzin V.B., Leshchenko I.V. et al. Antimicrobials prescription pattern in out-

- patient adults with community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2000; 2: 74–81 (in Russian)
14. Рачина С.А., Козлов С.Н., Шаль Е.П., Недорозенюк И.В., Леценко И.В., Бочанова Е.Н. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009; 11 (1): 66–78. [Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P., Nedorozhenyuk I.V., Leshchenko I.V., Bochanova E.N. et al. Patterns of antibacterial therapy of community acquired pneumonia in hospitalized adults in different regions of Russia: lessons from multicentre pharmacoepidemiology study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 11 (1): 66–78 (in Russian)]
 15. Orrick J.J., Segal R., Johns T.E., Russell W., Wang F, Yin D.D. Resource use and cost of care for patients hospitalised with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of America guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22 (11): 751–757. doi: 10.2165/00019053-200422110-00005.
 16. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001; 56 Suppl 4 (Suppl 4): IV1–IV64. doi:10.1136/thorax.56.suppl_4.iv1.
 17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; 14 (4): 13–48. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A. et al. Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. *Russian Pulmonology*. 2014; 4: 13–48. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48. (in Russian)]
 18. Bodi M., Rodriguez A., Sole-Violan J., Gilavert M.C., Garnacho J., Blanquer J. et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (12): 1709–1016. doi: 10.1086/498119.
 19. Frei C.R., Attridge R.T., Mortensen E.M., Restrepo M.I., Yu Y., Oramasionwu C.U. et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther*. 2010; 32 (2): 293–299. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.02.006.
 20. Wathne J.S., Harthug S., Kleppe L.K.S., Blix H.S., Nilsen R.M., Charani E., Smith I. The association between adherence to national antibiotic guidelines and mortality, readmission and length of stay in hospital inpatients: results from a Norwegian multicentre, observational cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Apr 15; 8: 63. doi: 10.1186/s13756-019-0515-5.
 21. Arnold FW, LaJoie A.S., Brock G.N. et al. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (16): 1515–1524. doi:10.1001/archinternmed.2009.265.
 22. Costantini E., Allara E., Patrucco F, Faggiano F, Hamid F, Balbo P.E. Adherence to guidelines for hospitalized community-acquired pneumonia over time and its impact on health outcomes and mortality. *Intern Emerg Med*. 2016 Oct; 11 (7): 929–940. doi: 10.1007/s11739-016-1445-3.
 23. Menendez R., Reyes S., Martinez R., de la Cuadra P, Manuel Valles J., Vallterra J. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur Respir J*. 2007; 29 (4): 751–756. doi: 10.1183/09031936.00052506.
 24. Orrick J.J., Segal R., Johns T.E., Russell W., Wang F, Yin D.D. Resource use and cost of care for patients hospitalised with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of America guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22 (11): 751–757. doi: 10.2165/00019053-200422110-00005.
 25. Frank E., Liu J., Kinasewitz G., Moran G. J., Orross M. P., Olson W. H. et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin. Ther*. 2002 Aug; 24 (8): 1292–308. doi: 10.1016/s0149-2918(02)80034-0.
 26. Querol-Ribelles J.M., Tenías J.M., Querol-Borrás J.M., Labrador T., Nieto A., González-Granda D., Martínez I. Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jan; 25 (1): 75–83. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.07.013. PMID: 15620830.
 27. Козлов Р.С., Рачина С.А., Захаренко С.М. Общие принципы антимикробной химиотерапии инфекционных больных. В кн.: Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Под ред. Ю. В. Лобзина, К. В. Жданова. 4-е изд., доп. и перераб. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2011; 58–106. [Kozlov R.S., Rachina S.A., Zakharenko S.M. Obshchie printsipy antimikrobnoi khimioterapii infektsionnykh bol'nykh. V 2 kn.: Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam. V 2 kn. Eds. YuV Lobzina, KV Zhdanova. 4-e izd., dop. i pererab. Sankt-Peterburg: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2011; 58–106. (in Russian)]
 28. Athanassa Z., Makris G., Dimopoulos G., Falagas M.E. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008; 68 (17): 2469–2481. doi:10.2165/0003495-200868170-00005.
 29. Oosterheert J.J., Bonten M.J., Schneider M.M. et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*. 2006; 333: 1193. doi: 10.1136/bmj.38993.560984.BE.
 30. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М.: 2017. [Antimicrobial Stewardship: Managing Antibiotic Resistance. Inpatient care program. Russian clinical recommendations. Moscow, 2017 (in Russian)]
 31. Garnacho Montero J., Gutiérrez Pizarra A., Escroca Ortega A., Corcia Palomo Y., Fernández Delgado E., Herrera Melero I. et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (1): 32–40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7

Информация об авторах

Рачина Светлана Александровна — д. м. н., заведующая кафедрой госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3329-7846

Захаренков Иван Алексеевич — к. м. н., анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ «Брянская городская больница №1», координатор исследований МАКМАХ; Брянск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6577-4849

Дехнич Наталья Николаева — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6144-3919

Козлов Роман Сергеевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, президент МАКМАХ, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности, Смоленск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8728-1113

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО

About the authors

Svetlana A. Rachina — D. Sc. in medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3329-7846

Ivan A. Zakharenkov — Ph. D. in medicine, Bryansk City Hospital No.1, Bryansk; The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6577-4849

Natalia N. Dekhnich — Ph. D. in medicine, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6144-3919

Roman S. Kozlov — D. Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8728-1113

Alexander I. Sinopalnikov — D. Sc. in medicine, Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент МАКМАХ, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1990-2042

Архипенко Марина Владимировна — заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С. В. Очаповского» минздрава Краснодарского края, Главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности минздрава Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация тел.

Гордеева Светлана Александровна — заведующая микробиологической лабораторией ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина», главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике минздрава Мурманской области, Мурманск, Российская Федерация

Лебедева Марина Сергеевна — врач, клинический фармаколог Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

Портнягина Ульяна Семеновна — к. м. н., доцент кафедры «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова, Якутск, Российская Федерация

Дятлов Никита Вячеславович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-8934-2706

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1990-2042

Marina V. Archipenko — Head of the Bacteriological Laboratory at the Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Chief Freelance Specialist in Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance of the Ministry of Health of the Krasnodar Krai, Krasnodar, Russian Federation

Svetlana A. Gordeeva — Head of the Microbiological Laboratory at the P. A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital; Chief Freelance Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics of the Ministry of Health of the Murmansk Region, Murmansk, Russian Federation

Marina S. Lebedeva — clinical pharmacologist, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), Saint-Petersburg, Russian Federation

Ulyana S. Portnyagina — Ph. D. in medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

Nikita V. Dyatlov — Ph. D. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3329-7846

Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах

*Н. А. КАРОЛИ, А. В. АПАРКИНА, Е. В. ГРИГОРЬЕВА, Н. А. МАГДЕЕВА,
Н. М. НИКИТИНА, Н. Д. СМЕРНОВА, А. П. РЕБРОВ

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Antibacterial Therapy of Patients With COVID-19 During The Outpatient and Hospital Stages

*NINA A. KAROLI, ALENA V. APARKINA, ELENA V. GRIGORYEVA,
NADEZHDA A. MAGDEEVA, NATALIA M. NIKITINA,
NATALIA D. SMIRNOVA, ANDREY P. REBROV

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation

Резюме

Хотя антибиотики неэффективны для лечения COVID-19, они назначаются пациентам с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) по целому ряду причин. Это и трудность исключения бактериальной коинфекции при первом контакте с больным, возможность развития вторичной бактериальной инфекции. *Цель работы* — оценка частоты и характера назначения антибиотиков госпитализированным пациентам с подтверждённым COVID-19. *Материал и методы*. Проведён ретроспективный анализ отобранных методом случайной выборки 160 стационарных карт пациентов с подтверждённым COVID-19, находившихся на лечении в различных инфекционных отделениях в период сентябрь–октябрь 2020 г. В анализ не включались карты пациентов, поступавших в ОРИТ по поводу НКИ. *Результаты*. Информацию о получении антибактериальных препаратов до госпитализации удалось установить у 109 больных, из них лишь 51 пациент не получал АБ амбулаторно. Остальные 58 (53,2%) больных самостоятельно или по рекомендации амбулаторного врача начали принимать АБ, в том числе 31 пациент принимал два и более препарата (последовательно или одновременно). Чаще всего использовались макролиды (37 пациентов), цефалоспорины (24 больных), респираторные фторхинолоны (12 пациентов), аминопенициллины (5 больных). Стационарно АБ при поступлении были назначены практически всем больным, кроме одной пациентки. Наиболее часто назначались макролиды (61%), преимущественно азитромицин, и респираторные фторхинолоны (54,1%), преимущественно левофлоксацин. В большинстве случаев эти препараты комбинировались с цефалоспоридами третьего или четвёртого поколений. Большинство пациентов получали более одного АБ: два препарата были назначены 86 (54,1%) больным, три — 34 (21,4%) пациентам. Терапия АБ проводилась длительное время: максимальное число дней приёма макролидов (без учёта предшествующей АБ терапии на амбулаторном этапе) — 16 дней, респираторных фторхинолонов — 22 дня, цефалоспоринов 3 поколения — 19 дней, цефалоспоринов 4 поколения — 17 дней, карбапенемов — 34 дня. Практически в 100% случаев АБ назначались в первые сутки поступления пациентов и терапия ими продолжалась до момента выписки больного из стационара. *Заключение*. Установлено назначение АБ на стационарном этапе подавляющему большинству пациентов в отсутствие чётких показаний к их назначению. Столь частое назначение АБ сопровождается рядом проблем: ближайшие — побочные эффекты такой терапии (например, АБ-ассоциированная диарея), отдалённые — рост антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Ключевые слова: COVID-19; антибактериальная терапия; антибиотики

Для цитирования: Кароли Н. А., Апаркина А. В., Григорьева Е. В., Магдеева Н. А., Никитина Н. М., Смирнова Н. Д., Ребров А. П. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 1–2: 24–31. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31.

Abstract

Although antibiotics (AB) are ineffective for the treatment of COVID-19, they are often prescribed to patients with the novel coronavirus infection (NCV) for a variety of reasons. They include the difficulty of excluding bacterial co-infection at the first contact with the patient, as well as the possibility of developing a secondary bacterial infection. *The aim of the work is to assess the frequency and background of prescribing antibiotics to hospitalized patients with confirmed COVID-19. Material and methods.* A retrospective analysis of 160 hospital records of patients with confirmed COVID-19, who were treated in various Infectious Diseases Departments during the period from September to October 2020, was carried out. The selection was done by the method of random sampling. The analysis did not include the records of patients admitted to the ICU for NCV. *Results.* Information about

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Б. Казачья, 112, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация, 410012. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 112 B. Kazachya st., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, 410012 Russian Federation. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

the appointment of antibacterial drugs before hospitalization was found in 109 patients, of which only 51 patients did not receive AB on an outpatient basis. The remaining 58 (53.2%) patients began taking ABs on their own or based on the recommendation of an outpatient doctor, including 31 patients who took two or more drugs (successively or simultaneously). The most commonly used antibiotics were: macrolides (37 patients), cephalosporins (24 patients), respiratory fluoroquinolones (12 patients), and aminopenicillins (5 patients). On admission, AB was prescribed for almost all patients, except for one. The most frequently prescribed antibiotics were: macrolides (61%), mainly azithromycin, and respiratory fluoroquinolones (54.1%), mainly levofloxacin. In most cases, these drugs were combined with 3rd or 4th generation cephalosporins. Most patients received more than one AB: two drugs were prescribed to 86 (54.1%) patients, three — to 34 (21.4%) patients. AB therapy was carried out for a long time: the maximum number of days for macrolide administration (excluding previous AB therapy at the outpatient stage) was 16 days, respiratory fluoroquinolones — 22 days, 3rd generation cephalosporins — 19 days, 4th generation cephalosporins — 17 days, carbapenems — 34 days. In almost 100% of cases, ABs were prescribed on the first day of admission of patients, and their therapy continued until the patient was discharged from the hospital. **Conclusion.** The appointment of antibiotics at the hospital stage was established for the vast majority of patients in the absence of clear indications for their appointment. Such a frequent prescription of antibiotics is accompanied by a number of problems: immediate — side effects of such therapy (for example, antibiotic-associated diarrhea), long-term — an increase in antibiotic resistance of microorganisms.

Keywords: COVID-19; antibacterial therapy; antibiotics

For citation: Karoli N. A., Aparkina A. V., Grigoryeva E. V., Magdeeva N. A., Nikitina N. M., Smirnova N. D., Rebrov A. P. Antibacterial therapy of patients with COVID-19 during the outpatient and inpatient stages. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 1–2: 24–31. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31.

Введение

В течение многих лет ведущие эксперты в области общественного здравоохранения бьют тревогу по поводу растущей угрозы формирования устойчивых к антибиотикам (АБ) штаммов микроорганизмов. Антибиотикорезистентность микроорганизмов напрямую связана с частотой и количеством используемых АБ, чрезмерной длительностью терапии, применением препаратов без должных показаний. Сведение к минимуму ненадлежащего назначения антибиотиков имеет решающее значение для замедления распространения устойчивых штаммов патогенов.

Начало 2020 г. ознаменовано как новая эра в медицине — эра борьбы с новой коронавирусной инфекцией (НКИ). Отсутствие этиологической терапии, риск быстрого прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания вынуждает врачей искать различные терапевтические подходы и препараты, которые могли бы помочь пациентам. Одной из таких «вероятно эффективных» групп препаратов стали и АБ. Предположение об их возможной эффективности основывается на имеющейся ранее информации о том, что АБ могут быть эффективны в лечении поражений лёгких при других вирусных инфекциях (например, гриппе, при котором быстро развиваются бактериальные осложнения) [1]. И хотя врачи понимают, что АБ не являются этиотропными препаратами для вирусных инфекций, в том числе и COVID-19, но обеспокоенные вероятностью развития вторичных бактериальных инфекций назначали и продолжают назначать эти препараты.

Первоначальные исследования показывают, что АБ часто рекомендуют пациентам с COVID-19 в основном из-за подозрения на сопутствующие бактериальные инфекции [2–4]. Несмотря на частое использование АБ, распространённость сочетанной бактериальной инфекции и вторичной

инфекции у пациентов, госпитализированных с COVID-19, является относительно низкой — от 3,5 до 14,3% [4].

Разрыв между распространённостью бактериальной инфекции и частотой назначения АБ подчёркивает необходимость специального анализа использования этих препаратов у пациентов. Чрезмерное применение АБ в сочетании со снижением возможностей эпиднадзора над формированием устойчивых к антибиотикам микроорганизмов могут привести к росту антибиотикорезистентности как долговременным последствиям пандемии COVID-19 [5–6].

Целью работы — оценка частоты и характера назначения антибиотиков госпитализированным пациентам с подтверждённым COVID-19.

Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ отобранных методом случайной выборки 190 стационарных карт пациентов с подтверждённым COVID-19, находившихся на лечении в различных инфекционных отделениях в период сентябрь–октябрь 2020 г. В анализ не включались карты пациентов, поступавших в ОРИТ по поводу НКИ. Из дальнейшего анализа были исключены карты 30 больных, которые при поступлении имели показания для назначения антибактериальной терапии: пациенты с хирургической патологией, обострением хронических инфекционных заболеваний (например, сальпингоофорит, калькулёзный холецистит, пиелонефрит), которые могли потребовать применения АБ. Из оставшихся 160 пациентов, включённых в анализ, большинство (149 больных) имели только проявления НКИ. Пять больных поступали с симптомами инсульта, четверо — инфаркта миокарда, по одному пациенту с тромбозом сосудов нижних и верхних (пациентка с системной красной волчанкой) конечностей. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, наиболее распространёнными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет 2 типа.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, США). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Patients' clinical characteristics

Параметр	Пациенты (n=160)
Возраст, годы	59,3 [51,0; 68,8]
Женщины, n (%)	84 (52,5)
Длительность госпитализации, дни	12,0 [9,0; 15,0]
Температура при поступлении: менее 37,0/37,0–38,5/38,6–39,0/более 39°C, %	20,0/57,5/18,8/3,7
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5 [25,4; 32,0]
Длительность симптомов до госпитализации, дни	12,0 [9,0; 15,0]
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,4 [4,7; 8,7]
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,3 [0,9; 1,8]
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	216 [170,0; 272,0]
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	13,0 [9,0; 20,0]
СРБ, мг/л	46,2 [20,8; 82,4]
Прокальцитонин, нг/мл	0,09 [0,04; 0,2]
Частота дыхательных движений в минуту при поступлении	18 [18,0; 19,0]
Частота сердечных сокращений в минуту при поступлении	80,0 [76,0; 88,0]
SaO ₂ , % (при поступлении)	96,0 [95,0; 97,0]
Артериальная гипертония, n (%)	103 (64,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	22 (13,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	19 (11,9)
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	35 (21,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	36 (22,5)
Фибрилляция предсердий, n (%)	19 (11,9)
Злокачественные новообразования, n (%)	15 (9,4)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)	4 (2,5)

и Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). При отклонении распределения от нормального для сравнения значений межгрупповых различий количественных значений применяли тест Манна–Уитни, при анализе ассоциации использовали метод ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Половина пациентов была госпитализирована не ранее 7 дня от начала заболевания — 83 (51,9%) больных, остальные — позднее. Наиболее частые жалобы пациентов на момент госпитализации: слабость/недомогание — у 155 (96,9%) пациентов; повышение температуры — у 128 (80%); кашель — у 93 (58,1%), преимущественно сухой — у 70 больных; чувство нехватки воздуха (одышка) различной степени выраженности — у 78 (48,8%); боль/чувство сдавливания в груди — у 41 (25,6%); учащённое сердцебиение — у 22 (13,8%); нарушения обоняния — у 26 (16,4%); снижение аппетита — у 22 (13,8%). Как видно из данных табл. 1, преобладали пациенты с субфебрильной лихорадкой (не выше 38,5°C), повышение температуры отсутствовало у 20,0% больных.

Компьютерная томография органов грудной полости была выполнена на догоспитальном этапе или при поступлении 158 (98,8%) пациентам. Поражение лёгких стадия КТ-1 (согласно [7]) выявлена у 88 (55,7%) больных, КТ-2 — у 44 (27,8%), КТ-3 — у 12 (7,6%), КТ-4 — у 6 (3,8%) пациентов. У 8 (5,1%) больных исходно характерного поражения лёгких не было выявлено. Признаки гипоксемии (снижение SaO₂ ≤ 93%) были выявлены при поступлении у 24 больных, в процессе госпитализации — у 47 пациентов. На ИВЛ в процессе

госпитализации переведены 6 (3,7%) больных, один из них в связи с развитием инсульта. Все эти пациенты умерли через 4 [2,75; 21,75] дня от поступления.

Информацию о применении антибактериальных препаратов до госпитализации удалось установить у 109 больных, из них лишь 51 пациент не получал антибиотики амбулаторно. Остальные 58 (53,2%) больных самостоятельно или по рекомендации врача начали принимать антибактериальные препараты, в том числе 31 пациент принимал два и более антибиотика (последовательно или одновременно). Чаще всего использовались препараты из группы макролидов (37 пациентов), цефалоспоринов (24 больных), респираторных фторхинолонов (12 пациентов), аминопенициллинов (5 больных). Причём препараты из группы цефалоспоринов чаще всего назначались парентерально. Необходимо отметить назначение на амбулаторном этапе в стартовой схеме ванкомицина, офлоксацина. Длительность антибактериальной терапии до поступления в стационар составила от 1–2 до 14 дней.

Среди макролидов преимущественно назначался азитромицин, среди фторхинолонов — левофлоксацин (27 больных), среди цефалоспоринов — цефтриаксон. Возможным объяснением назначения азитромицина могло бы стать его использование в комбинации с гидроксихлорохином (расчёт на его противовирусное и иммуномодулирующее действие). Однако гидроксихлорохин не был назначен ни одному больному.

Несмотря на то, что амбулаторно антибактериальная терапия проводилась более чем половине пациентов, стационарно антибиотики при

Таблица 2. Частота назначения и длительность применения различных групп АБ препаратов стационарным больным с COVID-19, не имеющих других показаний к их назначению ($n=159$)**Table 2. Prescription frequency and use duration of different groups of antibiotic drugs in inpatients with COVID-19 who have no other indications for their prescription ($n=159$)**

	Частота назначения, n (%)	Длительность применения Ме [Q1; Q3]
Макролиды	97 (61,0)	7,0 [5,0; 7,0]
Респираторные фторхинолоны	86 (54,1)	9,0 [6,5; 12,5]
Цефалоспорины 3 поколения	84 (52,8)	10,0 [7,0; 13,0]
Цефалоспорины 3–4 поколения/сульбактам	57 (35,8)	9,0 [6,0; 10,0]
Цефалоспорины 4 поколения	11 (6,9)	11,0 [8,0; 13,0]
Карбапенемы	8 (5,0)	11,0 [6,0; 17,0]
Цефалоспорины 2 поколения	5 (3,1)	10,0 [9,5; 12,00]
Ванкомицин	5 (3,1)	8,0 [5,0; 10,0]
Защищенные аминопенициллины	3 (1,9)	
Нереспираторные фторхинолоны	2 (1,3)	
Метронидазол	2 (1,3)	
Фосфомицин	2 (1,3)	
Линезолид	1 (0,6)	

поступлении были назначены практически всем больным. Не проводилась антибактериальная терапия лишь одной пациентке 45 лет с поражением лёгких КТ-1. Причём антибиотики амбулаторно этой пациентке также не назначались.

Мы проанализировали характер назначаемой АБ терапии только у больных, не имеющих других показаний к её проведению, кроме НКИ (159 пациентов) (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в стационаре также наиболее часто назначаемыми антибиотиками были макролиды, преимущественно азитромицин. При этом гидроксихлорохин (в комбинации с которым рекомендовалось использовать азитромицин) был назначен лишь 25 пациентам. На втором месте по частоте назначения стоят респираторные фторхинолоны, преимущественно левофлоксацин. В большинстве случаев эти препараты назначались в сочетании с цефалоспоридами третьего или четвёртого поколений. Необходимо отметить частоту назначения комбинированных антибактериальных препаратов (цефалоспорины 3–4 поколения + сульбактам) — назначены 57 пациентам. Также следует обратить внимание на частоту назначения карбапенемов (8 пациентов) и ванкомицина (5 человек).

Большинство пациентов получали более одного антибиотика: два препарата были назначены 86 (54,1%) больным, три — 34 (21,4%) пациентам, четыре — 11 (6,9%), пять — двум, шесть — одному больному. В случае применения одного антибиотика (26 пациентов) чаще всего назначался азитромицин (9 пациентов), цефалоспорины 3 поколения (7 больных), левофлоксацин (6 пациентов), цефалоспорины 4 поколения (2 больных), кларуктам и ванкомицин (по одному пациенту).

Выявлена взаимосвязь между количеством назначенных антибиотиков и объёмом поражения лёгких при компьютерной томографии ($r_s=0,33$, $p<0,0001$), длительностью госпитализа-

ции ($r_s=0,33$, $p<0,0001$), SaO_2 ($r_s=-0,27$, $p<0,0006$), уровнем нейтрофилов ($r_s=0,20$, $p<0,01$), СРБ ($r_s=0,23$, $p<0,003$).

Особый интерес представляет длительность антибактериальной терапии в стационаре. Как известно, длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально в соответствии с характером заболевания, особенностью течения процесса, наличием осложнений и т. д. Не определена оптимальная длительность терапии и при НКИ. Как видно из данных табл. 2, антибактериальная терапия проводилась препаратами всех групп длительное время. Максимальное число дней приёма макролидов (без учёта предшествующей АБ терапии на амбулаторном этапе) — 16 дней, респираторных фторхинолонов — 22 дня, цефалоспоринов 3 поколения — 19 дней, цефалоспоринов 4 поколения — 17 дней, карбапенемов — 34 дня. В 100% случаев АБ препараты назначались в первые сутки поступления пациентов, и терапия ими продолжалась до момента выписки больного из стационара.

Также необходимо остановиться на показаниях к проведению антибактериальной терапии в стационаре. Согласно имеющимся рекомендациям назначение АБ у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, которая может сопутствовать НКИ. Конечно, при поступлении пациента в стационар не всегда возможно однозначно исключить наличие вторичной бактериальной инфекции. Однако необходимо отметить, что в динамике наблюдения за этими пациентами, документированное бактериальное осложнение (гангрена вследствие тромбоза сосудов нижних конечностей, сепсис) было зафиксировано только у одной пациентки. У остальных больных наличие бактериальной инфекции и её возможный источник определены не были. При компьютерной томографии в процессе госпитализации признаков изменения картины поражения за счёт присоедине-

ния бактериальной пневмонии также не было выявлено ни у одного пациента.

Столь частое, преимущественно неоправданное назначение АБП сопровождается рядом проблем: ближайшими — побочные эффекты такой терапии, и отдалёнными — рост антибиотикорезистентности микроорганизмов. Осложнение АБ-терапии в виде развития антибиотик-ассоциированной диареи в стационаре наблюдалось у 15 пациентов, у 10 из них потребовалось назначение специфической терапии (например, рифаксимин).

Хотя принято считать, что азитромицин обладает наименьшей кардиотоксичностью среди макролидов [8], тем не менее, существует небольшой риск внезапной смерти на фоне пятидневного курса приёма препарата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [9]. Аналогичные данные о повышении риска внезапной сердечной смерти были получены и при применении левофлоксацина [10, 11]. По нашим данным, из 97 пациентов, получавших азитромицин в стационаре, 45 (46,4%) больных были старше 60 лет. Корригированный по Фридериху интервал QT (QTc) составил $399,6 \pm 42,0$ мс. У шести пациентов QTc исходно составил более 450 мс, максимально — 520 мс, но при этом препарат отменялся. При назначении кардиотоксичных препаратов требуется проведение контроля ЭКГ каждые 5 дней, а при необходимости и чаще. С указанной частотой контроль ЭКГ выполнялся лишь у 21 больного, у остальных — ЭКГ выполнялась только при поступлении или при поступлении и перед выпиской.

Экстраполяция опасений по поводу увеличения смертности пациентов при бактериальной суперинфекции во время пандемии гриппа, страх перед «неназначением» лечения во время отсутствия доказанных эффективных средств для НКИ, а также ряд терминологических проблем [12] ориентируют врачей на эмпирическое использование антибиотиков для пациентов с COVID-19. Долгосрочные последствия COVID-19 для развития резистентности к противомикробным препаратам рассматриваются как серьёзная проблема из-за повышенного использования антибиотиков у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [13–18].

Вирусные респираторные инфекции могут способствовать развитию бактериальной пневмонии. В связи с этим некоторые пациенты могут умирать от сочетанной бактериальной инфекции, а не от самого вируса. Сочетанная бактериальная инфекция (менее 2 суток от момента поступления стационар) и вторичная бактериальная инфекция (более 2 суток с момента поступления в стационар) [17] считаются критическими факторами риска тяжести и показателей смертности от COVID-19. В настоящее время имеется ограни-

ченное количество данных о доказанной распространённости бактериальной инфекции у пациентов с НКИ. Большинство авторов, изучающих этот вопрос, сходятся во мнении о редком наличии бактериальной коинфекции и вторичного инфицирования при COVID-19 [15–18]. Чаще всего отмечается инфекция нижних дыхательных путей (бактериальная пневмония), мочевыделительной системы, нередко источник инфекции остаётся неопределённым (бактериемия). Согласно одному из исследований, проведённому Центром вирусных исследований Великобритании [17], микробиологические исследования были выполнены у 8649 (17,7%) из 48902 пациентов, госпитализированных с НКИ. При этом клинически значимые результаты посева имелись у 1107 пациентов (12,7% от общего числа исследований). В большинстве случаев инфицирование было вторичным и произошло более чем через 2 суток после поступления в больницу. Наиболее частыми возбудителями были *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* (при инфекциях респираторного тракта и/или при исследовании образцов, взятых в первые 2 суток поступления), а также *Escherichia coli* и *S.aureus* (при бактериемии и/или исследовании образцов, взятых не ранее 48 ч от поступления). Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [18]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что бактериальная флора при НКИ отличается от обычно выявляемой в период эпидемии гриппа (*S.pneumoniae* или *S.aureus*) [19].

Несмотря на относительно невысокий уровень бактериального коинфицирования при COVID-19, АБ препараты получают подавляющее число пациентов, госпитализированных с НКИ [2, 3, 17, 20]. Так, по данным одного из крупнейших на сегодняшний день исследований, более половины госпитализированных больных (52%) с COVID-19 получали один или несколько антибиотиков (36%) [21]. При этом только 20% больных из инфицированных вирусом был поставлен диагноз подозреваемой или подтверждённой бактериальной пневмонии, а у 9% пациентов диагностирована внебольничная инфекция мочевыводящих путей. Как и по нашим данным, в 96% случаев назначения АБ госпитализированным пациентам с COVID-19 препарат был назначен при поступлении или в течение первых 48 ч после госпитализации.

Результаты метаанализа 154 исследований, включавшего данные по антибиотикотерапии 30623 пациентов, свидетельствуют, что АБ получали 74,6% больных (95% ДИ 68,3–80,0%) [20]. Частота назначения АБ повышалась с увеличением возраста пациента (ОШ 1,45 на 10 лет, 95% ДИ 1,18–1,77) и при нахождении больных на ИВЛ. При этом частота бактериальной коинфекции составила лишь 8,6% (95% ДИ 4,7–15,2%), по данным 31 исследования.

По нашим данным, до поступления в стационар АБ получали 53,2% больных. Аналогичные данные по догоспитальному применению АБ в литературе ограничены. Так, по данным одного из обзоров, до поступления в стационар АБ получали 37% пациентов с COVID-19 [17].

На сегодняшний день руководства по лечению НКИ однозначно не рекомендуют использовать АБ для профилактики или лечения COVID-19, если нет клинических данных за дополнительную бактериальную коинфекцию [7, 22]. Хотя риск коинфекции у пациентов с SARS-CoV-2 ниже, чем при гриппе, частота использования АБ при НКИ значительно превышает их применение при гриппе. В среднем около 23% госпитализированных пациенты с гриппом имеют бактериальную коинфекцию [19]. По данным когортного исследования [23], из 322 больных гриппом 65,5% больных получили антибиотики при поступлении, 34,5% больных терапия была продолжена без признаков бактериальной инфекции.

Выбор антибиотиков, по данным нашего исследования, демонстрирует приоритет трёх основных групп: макролиды, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения. Далекое не все опубликованные исследования содержат информацию о характере АБ терапии у госпитализированных пациентов с НКИ. Имеющиеся данные зарубежных исследований свидетельствуют о несколько ином выборе АБ: респираторные фторхинолоны, макролиды, бета-лактамы антибиотики с ингибиторами β-лактамаз [20], причём в Великобритании преимущественно применяется амоксициллин или амоксициллин/клавулонат [17], а в Нидерландах — цефалоспорины второго и третьего поколений [24]. В то же время необходимо отметить, что в нашем исследовании комбинированную АБ терапию получали большинство пациентов, а по данным зарубежных авторов, частота комбинированной терапии была значительно ниже (от 3,1 до 11,2%) [24].

Обращает на себя внимание частое использование макролидов у больных с НКИ как по нашим данным, так и по результатам других авторов [25]. Макролидные антибиотики часто назначают для лечения заболеваний, вызванных атипичными патогенами, такими как *Legionella pneumophila*. Применение макролидов, в частности азитромицина, может быть связано с его предполагаемым противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [26]. При COVID-19 исходно препарат рассматривался в схемах основной терапии в комбинации с гидроксихлорохином. В то же время азитромицин (как и другие макролиды) имеют целый ряд серьёзных побочных эффектов [27], поэтому соотношения польза/риск должны быть сопоставлены у пациентов с НКИ, особенно, учитывая низкую распространённость атипичных

организмов у этих больных. В настоящее время нет единого мнения об эффективности азитромицина в отношении возбудителя COVID-19, а его использование не по основному показанию способствует нарастанию резистентности основных респираторных патогенов.

Необходимо обратить внимание на длительность терапии АБ. По нашим данным терапия проводилась препаратами всех групп длительное время. Практически в 100% случаев АБ препараты назначались в первые сутки госпитализации пациентов, а терапия ими продолжалась до момента выписки больного из стационара. По основным существующим рекомендациям, эмпирическая терапия АБ, начиная при поступлении в стационар, в случае отсутствия подтверждения наличия бактериальной инфекции, должна быть прекращена как можно скорее [7, 22]. Так, например, по данным одного из исследований, длительность терапии АБ у госпитализированных пациентов составила 1–2 дня, а у подавляющего числа больных (84,1%) была завершена в срок до 5 дней [24].

Заключение

Таким образом, по данным нашего исследования, частота назначения АБ препаратов, включая применение нескольких АБ, превышает частоту их применения в большинстве зарубежных исследований. Нами отмечен высокий уровень назначения АБ терапии на амбулаторном этапе, что совпадает и даже превосходит частоту применения, по данным других авторов [17]. При этом используются антибиотики широкого спектра действия [17]. Назначение АБ происходит сразу же при поступлении пациента в стационар, что подтверждает мысль о том, что врачи часто назначают антибиотики эмпирически, до подтверждения наличия бактериальной инфекции. Чрезмерное использование противомикробных препаратов увеличивает риск развития мультирезистентности внутрибольничных инфекций, которые связаны с неблагоприятными клиническими исходами.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с выполнением данной работы.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

Вклад каждого автора рукописи в работу. Концепция и дизайн исследования, обработка ма-

териала и написание текста — Кароли Н. А. Сбор материала — Кароли Н. А., Апаркина А. В., Гри-

горьева Е. В., Магдеева Н. А., Никитина Н. М., Смирнова Н. Д. Редактирование — Ребров А. П.

Литература/References

1. *Bakaletz L.O.* Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017; 35: 30–35. doi: 10.1016/j.mib.2016.11.003.
2. *Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al.* Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
3. *Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S.* Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81: 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
4. *Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R. et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
5. *Rawson T.M., Moore L.S.P., Castro-Sanchez E., Charani E., Davies F., Satta G. et al.* COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: 1681–1684. doi: 10.1093/jac/dkaa194.
6. *Huttner B., Catho G., Pano-Pardo J.R., Pulcini C., Schouten J.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 808–810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf. Ссылка активна на 18.08.2021. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossijskoi Federatsii. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 11 (07.05.2021). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf. Accessed: August 18, 2021. (in Russian)]
8. *Owens R.C. Jr., Nolin T.D.* Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis.* 2006; 43 (12): 1603–1611. doi: 10.1086/508873.
9. *Ray W.A., Murray K.T., Hall K., Arbogast P.G., Stein C.M.* Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012; 366 (20): 1881–1890. doi: 10.1056/NEJMoa1003833.
10. *Rao G.A., Mann J.R., Shoaibi A., Bennett C.L., Nahhas G., Sutton S.S. et al.* Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014; 12 (2): 121–127. doi: 10.1370/afm.1601.
11. *Lu Z.K., Yuan J., Li M., Sutton S.S., Rao G.A., Jacob S., Bennett C.L.* Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14 (2): 295–303. doi: 10.1517/14740338.2015.989210.
12. Информационное письмо МАСРМ. COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в лёгких, и подходов к лечению. 2020. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. Ссылка активна на: 18.08.2021. [Информационное письмо МАСРМ COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в лёгких, и подходов к лечению. 2020. Available at: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. Accessed: August 18, 2021. (in Russian)]
13. *Nieuwlaat R., Mbuagbaw L., Mertz D., Burrows L., Boudish D.M.E., Moja L. et al.* COVID-19 and antimicrobial resistance: parallel and interacting health emergencies. *Clin Infect Dis.* 2021;72 (9): 1657–1659. doi: 10.1093/cid/ciaa773.
14. *Van Duin D., Barlow G., Nathwani D.* The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance: a debate. *JAC-Antimicrob Resist.* 2020; 2 (3): dlaa053. doi: 10.1093/jacamr/dlaa053.
15. *Westblade L.F., Simon M.S., Satlin M.J.* Bacterial coinfections in coronavirus disease 2019. *Trends Microbiol.* 2021;S0966-842X(21)00094-9. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.018.
16. *Chen S., Zhu Q., Xiao Y., Wu C., Jiang Z., Liu L., Qu J.* Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: An observational study. *Clin Respir J.* 2021; 15 (7): 815–825. doi: 10.1111/crj.13369.
17. *Russell C.D., Fairfield C.J., Drake T.M., Turtle L., Seaton R.A., Wootton D.G. et al.* Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021; 2 (8): 354–365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
18. *Ruiz-Bastián M., Falces-Romero I., Ramos-Ramos J.C., de Pablos M., García-Rodríguez J.* SARS-CoV-2 Working Group. Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021; 101 (3): 115477. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115477.
19. *Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H., Dugas A.* The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016; 10 (5): 394–403. doi: 10.1111/irv.12398.
20. *Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D. et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (4): 520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
21. Could Efforts to Fight the Coronavirus Lead to Overuse of Antibiotics? [Internet] The Pew Charitable Trusts. Mar 2021. Available from: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/could-efforts-to-fight-the-coronavirus-lead-to-overuse-of-antibiotics>.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics>. [Accessed: October 09, 2020].
23. *Ghazi I.M., Nicolau D.P., Nailor M.D., Aslanzadeh J., Ross J.W., Kuti J.L.* Antibiotic utilization and opportunities for stewardship among hospitalized patients with influenza respiratory tract infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37: 583–589. doi: 10.1017/ice.2016.17.
24. *Karami Z., Knoop B.T., Dofferhoff A.S.M., Blaauw M.J.T., Janssen N.A., van Apeldoorn M. et al.* Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infectious Diseases.* 2021; 53 (2): 102–110, doi: 10.1080/23744235.2020.1839672.
25. *Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Wurst M., Lukas M. et al.* Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40: 859–869. doi: 10.1007/s10096-020-04063-8.
26. *Al-Kuraisy H.M., Al-Naimi M.S., Lungnier C.M., Al-Gareeb A.I.* Macrolides and COVID-19: An optimum premise. *Biomed Biotechnol Res J.* 2020; 4: 189–192.
27. *Mason J.W.* Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (5):1272–1274. doi: 10.1093/jac/dkw591.

Информация об авторах

Кароли Нина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7464-826X

Апаркина Алёна Васильевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8463-2379

Григорьева Елена Вячеславовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6064-560X

About the authors

Nina A. Karoli — D. Sc. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7464-826X

Alena V. Aparkina — Ph. D. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8463-2379

Elena V. Grigoryeva — Ph. D. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6064-560X

Магдеева Надежда Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: 0000-0002-6397-3542

Никитина Наталья Михайловна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0313-1191

Смирнова Наталья Дмитриевна — ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8847-9017

Ребров Андрей Петрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3463-7734

Nadezhda A. Magdeeva — Ph. D. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6397-3542

Natalia M. Nikitina — D. Sc. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0313-1191

Natalia D. Smirnova — resident physician at Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8847-9017

Andrey P. Rebrov — D. Sc. in medicine, Professor, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3463-7734

Нейропротективная терапия неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19

Ю. Л. ЛУКЪЯНОВА^{1,2}, С. А. ЛУКЪЯНОВ³, К. Г. ШАПОВАЛОВ^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Российская Федерация

² ГУЗ Городская клиническая больница №1 МЗ Забайкальского края, Чита, Российская Федерация

³ ГУЗ «Краевая инфекционная больница» МЗ Забайкальского края, Чита, Российская Федерация

Neuroprotective Therapy for Neurological Complications of the Novel Coronavirus Infection COVID-19

JULIA L. LUKYANOVA^{1,2}, SERGEY A. A. LUKYANOV³,
KONSTANTIN G. SHAPOVALOV^{1,2}

¹ Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 1 of the Ministry of Health of the Zabaykalsky Krai, Chita, Russian Federation

³ Regional Infectious Diseases Hospital of the Ministry of Health of the Zabaykalsky Krai, Chita, Russian Federation

Резюме

COVID-19 — глобальная проблема современности, ключевой проблемой нового заболевания является острая гипоксемическая дыхательная недостаточность и ассоциированная с ней органная дисфункция. Важной характеристикой COVID-19 является поражение нервной системы, что обуславливает особенности клиники, а в случае развития сосудистых осложнений (ишемический инсульт, энцефалопатия, делирий) ухудшает прогноз заболевания. В статье представлен опыт крупного Российского моностационара по наблюдению и лечению больных COVID-19 с неврологическими осложнениями, представлена перспектива нейропротективной терапии у данной категории больных.

Ключевые слова: COVID-19; острая дыхательная недостаточность; ишемический инсульт; энцефалопатия; внутричерепное кровоизлияние; ДВСК-синдром; нейропротекция, цитофлавин.

Для цитирования: Лукьянова Ю. Л., Лукьянов С. А., Шаповалов К. Г. Нейропротективная терапия неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 1–2: 32–38. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-32-38.

Abstract

COVID-19 is a global contemporary issue. Acute hypoxic respiratory failure and associated multiple organ dysfunction are the basics of the new disease pathogenesis. An important characteristic of COVID-19 is the damage to the central nervous system, which determines the peculiarities of the clinical course. In the case of vascular complications (ischemic stroke, encephalopathy, delirium) the prognosis of the disease is more severe. The article presents the experience of a large Russian monohospital in observation and treatment of patients with COVID-19 and neurological complications. It also shows the prospect of neuroprotective therapy in this category of patients.

Keywords: COVID-19; acute respiratory failure; ischemic stroke; encephalopathy; intracranial hemorrhage; DIC; neuroprotection; cytoflavin.

For citation: Lukyanova Yu. L., Lukyanov S. A., Shapovalov K. G. Neuroprotective therapy for neurological complications of novel coronavirus infection COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 1–2: 32–38. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-32-38.

Введение

Декабрь 2019 г. ознаменовался вспышкой новой коронавирусной инфекции в Китае с эпицентром в провинции Хубэй (г. Ухань). Международный комитет по таксономии вирусов обозначил

возбудителя инфекции — SARS-CoV-2 [1]. Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae*, относится к линии Beta-CoV В. Вирус отнесён ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Горького, д. 39-а, Читинская ГМА, г. Чита, Российская Федерация, 672000.

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 39-a Gorkogo st., Chita State Medical Academy, Chita, 672000 Russian Federation.

семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV) [1]. Появление и достаточно быстрое распространение COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Наиболее распространённым клиническим проявлением коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония. В 3–4% случаев поражение лёгких сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [2–6]. Также накоплены данные о различных неврологических осложнениях инфекции: вторичных патологических состояниях, развивающихся в результате гипоксемической дыхательной недостаточности при тяжёлом течении вирусной пневмонии, а также вследствие нарушений свертывающей системы крови, приводящих к высокому риску тромбообразования и развитию смертельных осложнений. Отмечено, что большему риску подвержены пациенты пожилого и старческого возраста с фоновой патологией (сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь и другая сердечно-сосудистая патология, хронические заболевания органов дыхания) [1, 3, 5–7], у которых инфекция протекает более тяжело, с развитием двусторонней субтотальной или тотальной пневмонии и присоединением полиорганных, зачастую — неврологических осложнений [8–15]. А поскольку нервная ткань является самой кислородозависимой структурой в организме человека, развитие синдрома острой дыхательной недостаточности с десатурацией крови менее 88% приводит к выраженным нарушениям функции ЦНС [16–19].

Согласно результатам когортного исследования, проведённого в Ухани [20], у 36,4% пациентов с COVID-19 (78 из 214) наблюдались разные неврологические нарушения: снижение обоняния и вкуса (аносмия и дисгевзия), головокружение, головная боль, тошнота, судорожный синдром, нарушение чувствительности, спутанность сознания. Данные симптомы чаще сопровождали тяжёлые формы заболевания и в ряде случаев возникали на ранних стадиях болезни — до развития респираторных нарушений, требующих искусственной вентиляции лёгких [16, 18–20]. Группа учёных из Китая с помощью метода МРТ-трактографии выявила нарушение микроструктурной и функциональной целостности мозга, в частности признаки отёка в области обонятельной коры, гиппокампа, извилины Гешля, Роландовой борозды, островка и поясной извилины. Клинически это проявляется снижением обоняния и нарушениями памяти [13].

У пожилых и пациентов старческого возраста начало инфекционного заболевания может сопровождаться помрачением сознания в виде де-

лирия, развитие которого возможно также и по мере прогрессирования заболевания [16]. В Бразильском исследовании под руководством F. V. Gazez приняли участие 707 пациентов с COVID-19 в возрасте от 50 лет. В 33% случаев диагностирован делирий, в группе умерших пациентов доля больных с клиникой делирия достигала 55%. Таким образом, развитие делирия ассоциировано с госпитальной летальностью, увеличением сроков госпитализации, в том числе нахождением пациентов в ОРИТ и необходимости протезирования функции дыхания, а также утяжелением прогноза заболевания [10].

Тяжёлым неврологическим осложнением COVID-19 является инсульт по ишемическому или геморрагическому типу. Согласно отчёту из Ухани [20], частота данного осложнения составляет 2,8%. У пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции инсульт случался чаще — в 5,7% случаев, в то время как у пациентов с лёгкими формами болезни частота осложнения составляла 0,8% [20]. Ряд исследований [11–14] подтверждает данную частоту нарушений мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19, причём риск подобных осложнений выше в группе пожилых больных с предшествующей фоновой сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией [11, 14, 15]. Патогенетически острые церебральные события связаны с явлениями цитокинового шторма и развитием ДВСК-синдрома [14]. Преобладающим является ишемический тип инсульта (83,7%). Внутрочерепные кровоизлияния возникают гораздо реже (до 0,5%), по типу спонтанных (не связанных с сосудистыми мальформациями) субарахноидальных кровоизлияний и часто ассоциированы с проводимой антикоагулянтной терапией [12]. Таким образом, COVID-19 является значительным фактором риска развития госпитального инсульта [9, 11].

К другим, менее частым неврологическим осложнениям НКИ, относятся энцефалит, эпилепсия, синдром Гийена–Барре [16, 18–22]. При анализе лабораторных данных было выявлено, что пациенты с тяжёлыми неврологическими осложнениями характеризуются более высоким, чем у остальных пациентов, уровнем D-димеров и более низким уровнем лимфоцитов [23].

Таким образом, ранняя диагностика вторичных неврологических осложнений при коронавирусной инфекции и своевременное начало нейропротекторной терапии способствует облегчению течения инфекционного процесса и как следствие — улучшению прогноза для пациентов.

Одним из препаратов для нейропротекции является цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), состоящий из двух метаболитов — янтарной кислоты в виде Na,N-метилглуконата сукцината и рибоксина, и двух кофер-

ментов — рибофлавина (B2) и никотиамида (PP). Препарат обладает свойствами метаболического корректора, активирует систему антиоксидантной защиты и оказывает выраженное положительное воздействие на клеточные энергетические процессы. Никотиамид и рибофлавин усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты, которая в свою очередь инактивирует пероксидазы в митохондриях и повышает активность NAD-зависимых ферментов.

Цель исследования — анализ частоты неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности их коррекции в условиях инфекционного моностационара в г. Чита.

Материал и методы

Исследование проведено на базе инфекционного моностационара для лечения больных новой коронавирусной инфекцией, организованного в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Чита). Моностационар рассчитан на 340 коек, 40 из которых — реанимационные. В составе имеются 6 инфекционных отделений, оказывающих специализированную медицинскую помощь пациентам всех возрастных категорий, беременным женщинам, роженицам и родильницам.

Проанализированы данные пациентов, получивших лечение в инфекционном моностационаре в период с 3 апреля по 31 августа 2020 г. Протокол ЛЭК № 103 от 20.10.2020.

Критерии включения в исследование:

— подтверждённый/вероятный диагноз новой коронавирусной инфекции (U07.1/ U07.2);

— пневмония с поражением лёгких, характерным для новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с объёмом вовлечения лёгочной ткани не менее 25% (КТ-2, КТ-3, КТ-4, согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ);

— возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования:

— тяжёлая иммуносупрессия: ввиду ВИЧ-инфекции, длительного приёма ГКС (>10 мг преднизолона/сутки) и/или цитостатиков, в т. ч. после трансплантации органов;

— наличие онкологического заболевания (в т. ч. лимфомы, множественной миеломы) или злокачественного заболевания кроветворной системы (лейкоз) в качестве основного заболевания, в активной форме или со сроком ремиссии менее 5 лет.

Статистическая обработка данных включала анализ отчётных данных, полученных из электронной медицинской системы «Ариадна» и методика хи-квадрат (Пирсона).

Результаты и обсуждение

Для решения поставленной задачи проанализированы результаты 5-месячной работы инфекционного моностационара. Так, было пролечено 2259 человек, из них умерли 97 пациентов. Общая госпитальная летальность составила 4,3%, летальность от COVID-19 — 2,1%. Соотношение мужчин и женщин составило 1039 (46%) и 1220 (54%) человек, соответственно, при этом распределение по возрастным категориям всех заболевших составило:

— дети до 15 лет — 259 (11,5%) человек;

— молодые пациенты (16–44 года) — 474 (21%) человека;

— пациенты среднего возраста (45–59 лет) — 632 (28%) человека;

— пациенты пожилого возраста (60–74 года) — 576 (25,5%) человек;

— пациенты старческого возраста (старше 75 лет) — 318 (14%) человек.

Анализ наличия неврологических осложнений COVID-19 выявил, что наиболее часто они отмечались у пациентов пожилого и старческого возраста.

Развитие неврологических осложнений было связано с выраженным синдромом вирусной интоксикации, гипоксемической острой дыхательной недостаточностью, синдромом полиорганной недостаточности на фоне обширного поражения лёгких, течением ДВСК-синдрома с тромботическими осложнениями, декомпенсацией тяжёлой коморбидной патологии (гипертонической болезни, сахарного диабета, онкопатологии, цирроза печени различной этиологии, алкогольной поливисцеропатии и пр.).

Среди всех больных число пациентов с неврологическими осложнениями составило 4,3% (97 пациентов) у которых наиболее часто отмечались:

— декомпенсация атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии — 65 (67%) пациентов;

— сосудистый делирий и сенильный психоз — 17 (17,5%) пациентов;

— ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу — 12 (12, 3%) пациентов;

— декомпенсация алкогольной энцефалопатии с развитием судорожного синдрома — 10 (10,3%) пациентов.

Проведён анализ данных 60 пациентов старшей возрастной группы (31 мужчина и 29 женщин), госпитализированных в ОРИТ в июне–июле 2020 года с тяжёлым вариантом течения COVID-19.

Выявлено, что при исходно сопоставимых характеристиках по поло-возрастной структуре и потребности в респираторной поддержке, у пациентов, имевших неврологические осложнения, был статистически значимо более высоким показателем 30-дневной летальности (таблица).

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжёлым вариантом течения COVID-19 более высокий риск развития осложнений со стороны ЦНС, которые в свою очередь влияют на показатель 30-дневной летальности.

В качестве иллюстрации приведем **клиническое наблюдение**.

Пациентка X. 83 года, была доставлена бригадой СМП и госпитализирована в ОРИТ с клиникой дыхательной недостаточности, очаговым неврологическим дефицитом. Состояние при поступлении расценивалось как тяжёлое, как за

Сравнительная характеристика клинических групп пациентов в ОРИТ ($M \pm m$)

Comparative characteristics of patients' clinical groups in the ICU ($M \pm m$)

Показатели	Больные COVID-19 без неврологических осложнений ($n=45$)		Больные COVID-19 с неврологическими осложнениями ($n=15$)		p (χ^2)
	n	%	n	%	
Средний возраст больных, лет	61,8 \pm 13,7		65,7 \pm 11,6		0,1
Соотношение мужчин/ женщин	24/ 21	53,3/ 46,7	9/ 6	60/ 40	0,1
Нуждались в респираторной поддержке (НВЛ/ИВЛ)	45	100%	15	100%	n/a
30-дневная летальность	16	35,5%	10	66,6%*	0,036



**Компьютерная томография органов грудной полости
CT of the chest**

счёт гипоксемической ОДН, так и за счёт эпизода гиперактивного сосудистого делирия.

Диагноз при поступлении: основной U07.1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлая форма. *Конкурирующий:* Ишемический инсульт (неуточнённый) в бассейне левой средней мозговой артерии от 05.10.2020. Центральный умеренный тетрапарез. Бульбарный синдром. Атеросклероз церебральных артерий. *Фоновый:* Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4, ХСН II, 3 ФК с неуточнённой ФВ. *Осложнение:* Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжёлое течение, КТЗ. ОДН 1. *Сопутствующий:* Атеросклероз аорты, магистральных артерий.

При поступлении на КТ ГМ диагноз ОНМК исключён, выявлены атрофические изменения головного мозга, атеросклероз артерий.

При проведении КТ ОГК: застойные изменения в лёгких. Двусторонний малый гидроторакс. Диффузный пневмосклероз.

На ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 100 в мин. удлинённый QT, нарушения процессов реполяризации, признаки гипертрофии обоих желудочков. На ЭХО-ЭГ атеросклеротическое поражение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов, регургитация аортальная 0–1 ст., митральная 2 ст., тиккуспидальная 2 ст., Умеренная лёгочная гипертензия. Нарушение диастолической функции ЛЖ гипертрофического типа.

По данным УЗИ плевры на 3-и сутки нахождения в ОРИТ выявлены: атеросклеротическое поражение стенок аорты, створок аортального и

митрального клапанов, аортальная регургитация 0–1 ст., митральная регургитация 2 т., тиккуспидальная регургитация 2 ст., умеренная лёгочная гипертензия, нарушение диастолической функции ЛЖ гипертрофического типа. *УЗИ плевры:* малый гидроторакс с двух сторон, в плевральных полостях свободная жидкость: в правой 20–30 мл, в левой — 30–40 мл жидкости. *На КТГМ* — умеренные признаки атрофии, хронической ишемической болезни головного мозга.

Из лабораторных данных: при поступлении АЧТВ 45,3, снизившееся на фоне проводимой терапии к 5-му дню госпитализации до нормальных значений. При этом не отмечалась динамика уровня МНО (1,2–1,22 ед) и фибриногена по Клауссу — на уровне 4,8 г/л), уровень фибриногена D снизился с 7,8 г/л в первые сутки до 5,7 г/л на 5-е сутки госпитализации, СРБ нормализовался к 5-м суткам лечения. К 3-м суткам наблюдения отмечена нормализация показателей мочевины (с 14,5 мМ/л при поступлении до 7,3 мМ/л).

На 10-й день госпитализации на КТ ОГП отмечалось что на фоне умеренных фиброзных и интерстициальных, застойных изменений в динамике появилось множество свежих матовых стекол с компонентом утолщённого междолькового интерстиция и умеренными признаками консолидации. Плевральный выпот справа до 100 мл, слева — до 50 мл, средостение не расширено, в полости перикарда выпота нет, внутригрудные лимфоузлы увеличены до 14 \times 8 мм. Отмечены признаки остеохондроза, спондилоартроза, деформирующего спондилеза грудного отдела по-

звоночника. Данных за костную деструкцию не выявлено. *Заключение:* высокая вероятность COVID-19. Признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии. КТ-3. Признаки стойких изменений в лёгких. Двусторонний малый гидроторакс (см. рисунок).

Схема терапии включала: Caps. Pentanedioic acid imidazolyl ethanamide (Ingavirin) 0,09 1 капсула 1 раз в сутки. Pulv. Ceftriaxoni 2,0 + Sol. Natrii chloride 0,9% — 100,0 в/в кап 1 раз в сутки. Tab. Azytromycini 0,25 по 1 таб. 1 раз в сутки. Sol. Heparini natrii 5000 Ед п/к 4 раза в сутки 3 дня, далее — Sol. Enoxiparini 0,4 п/к 2 раза в сутки. Sol. Magnii sulfatis 25% — 10,0 + Sol. Natrii chloride 0,9% — 200,0 в/в кап. 1 раз в сутки. Sol. Cytoflavini 10,0 + Sol. Natrii chloride 0,9% — 200,0 в/в кап. 1 раз в сутки (5 дней). Sol. Haloperidoli 0,3 в/м 2 раза в сутки. Tab. Betagistini 0,024 по 1 таб. 2 раза в сутки. Tab. Ambroxoli 0,03 по 1 таб. 3 раза в сутки. Инсуффляция кислорода через лицевую маску в низкопоточном режиме 5–7 л/мин.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, в связи с чем на 6-е сутки госпитализации она была переведена на отделение для дальнейшего лечения. Дыхательная недостаточность и церебральная симптоматика постепенно регрессировали.

Большая была выписана на амбулаторный этап с заключительным **клиническим диагнозом:** *Основной:* U07.1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлая форма. *Фоновый:* Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4, ХСН II, 3 ФК (ФВ 61%). *Осложнение:* Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжёлое течение, КТ3. ОДН 1. *Сопутствующий:* Атеросклероз аорты, мозговых артерий. Атеросклеротическая ангиоэнцефалопатия 3 ст., декомпенсация. Последствия перенесённых ОНМК неизвестного генеза и давности с формированием атрофических изменений головного мозга. Церебральный сосудистый криз от 05.10.2020. Выраженное когнитивное расстройство комбинированного типа. Умеренный центральный тетрапарез с преобладанием справа. Псевдобульбарный синдром. Выраженный вестибуло-атактический синдром.

На сегодняшний день накоплен внушительный мировой клинический опыт ведения больных с неврологическими осложнениями течения COVID-19 [21, 24–37], анализ которого показывает, что тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции подразумевает не только тяжёлую дыхательную недостаточность, но и полиорганность поражения, в первую очередь — с вовлечением ЦНС.

Поражение головного мозга, по данным ряда исследований [3, 8, 17, 19, 38–40], происходит в результате мультифакториального воздействия — гипоксической церебральной ишемии на фоне ОДН, изменения гемореологических свойств крови вследствие течения ДВСК-синдрома, «цитокинового шторма», а также нейротропных свойств вируса SARS-CoV-2 (экспрессия нейронами коры, подкорковых ганглиев, а также нейроглией рецепторов к ангиотензин-превращающему ферменту-2, что обеспечивает внутриклеточную инвазию вируса).

Стандарт лечения новой коронавирусной инфекции на сегодняшний день ещё не разработан. Постоянно обновляющиеся временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 в каждой их версии включают положение о том, «лечение сопутствующих заболеваний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям» [1].

Полученные в ходе ряда исследований данные о неврологических осложнениях тяжёлого течения COVID-19 демонстрируют необходимость назначения нейропротекции у пациентов с уже развившимся поражением ЦНС, а также у коморбидных пациентов с факторами риска развития подобных состояний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, ожирение, васкулиты и пр.)

Неврологические осложнения инфекционного генеза (энцефалопатия различных видов, ОНМК любого генеза, вторичный судорожный синдром), в том числе описанные при COVID-19, являются показаниями для назначения препарата Цитофлавин [1, 42–47]. Препарат внесён в актуальные клинические рекомендации по лечению ОНМК и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

Выводы

У пациентов с тяжёлым вариантом течения COVID-19, в большей степени пожилого и старческого возраста, отмечается высокий риск развития осложнений со стороны ЦНС.

Включение Цитофлавина в схемы терапии пациентов с COVID-19 в качестве нейропротекторной терапии неврологических осложнений улучшает прогноз течения заболевания.

Литература/References

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации, версия 7 от 03.06.2020 МЗРФ. [Электронный ресурс]. — URL: http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_030620.pdf. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendatsii, versiya 7 ot 03.06.2020 MZRF [Elektronnyj resurs]. — URL: http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_030620.pdf. (in Russian)]
- Alhazzani W, Møller M.H., Arabi Y.M. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 854–887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. Epub 2020 Mar 28.
- Calvo C, López-Hortelano M. G., Carlos Vicente J. C. d. et al. Recommendations on the Clinical Management of the COVID-19 Infection by the «new Coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association Working Group. *An Pediatr (Barc).* 2020; 92 (4): 241.e1–241.e11. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001.
- Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. — [Web]. — URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novelcoronavirusinfection/symptoms.html>. 8. CDC. 2019
- Chan K.W, Wong V.T., Tang S.Ch.W. et al. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and Guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020; 48 (3): 737–762. doi: 10.1142/S0192415X20500378.
- Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance, World Health Organization. 2020.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30.
- Bojti P.B., Stang R., Gunda B. et al. Effects of COVID-19 pandemic on acute ischemic stroke care. A single-centre retrospective analysis of medical collateral damage. *Orv Hetil.* 2020. Aug; 161 (34): 1395–1399. doi: 10.1556/650.2020.31936.
- Escalard S., Chalumeau V., Escalard C. et al. Early Brain imaging shows increased severity of acute ischemic strokes with large vessel occlusion in COVID-19 patients. *Stroke.* 2020; Aug. 19. 51 (11): 3366–3370. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031011. Epub 2020 Aug 19.
- Garcez E.B., Aliberti M.J.R., Poco P.C.E. et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68 (11): 2240–2446. doi: 10.1111/jgs.16803. Epub 2020 Sep 5.
- Lishan H., Guanwen L., Li T. et al. Special Attention to Nurses' Protection During the COVID-19 Epidemic. *Crit Care.* 2020; 27: 24 (1): 120. doi: 10.1186/s13054-020-2841-7.
- Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J. et al. Cerebrovascular Complications of COVID-19. *Stroke.* 2020. Sep.51 (9): e227–e231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265. Epub 2020 Aug 6.
- Lippi G., Wong J., Henry B.M. Hypertension and its severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Archives of Internal Medicine.* 2020; 130: 304–309. doi:10.20452/pamw.15272020.
- Mash B. Primary Care Management of the Coronavirus (COVID-19). *Afr Fam Pract.* 2020; 62 (1): e1–e4. doi: 10.4102/safp.v62i1.5115.
- Perrin P., Collongues N., Baloglu S. et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021; 28 (1): 248–258. doi: 10.1111/ene.14491. Epub 2020 Oct 5.
- Dénes A., Allan S., Hortobágyi T., Smith C. Studies on inflammation and stroke provide clues to pathomechanism of central nervous system involvement in COVID-19. *Free Neuropathology.* 2020; 1: 16. doi: 10.17879/freeneuropathology-2020-2818.
- Galanopoulou A.S., Ferastraaru V., Correa D.J., Cherian K., Duberstein S., Gursky J., Hanumanthu R., Hung C., Molinero I., Khodakivska O., Legatt A.D., Patel P., Rosengard J., Rubens E., Sugrue W., Yozawitz E., Mehler M.F., Ballaban-Gil K., Haut S.R., Moshé S.L., Boro A. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. *Epilepsia Open.* 2020; 5 (2): 314–324. doi:10.1002/epi4.12399e.
- Lupia T., Scabbini S., Pimna S.D. et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 21: 22–27. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021. Epub 2020 Mar 7.
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., De Leacy R.A., Shigematsu T., Ladner T.R., Yaeger K.A., Skliut M., Weinberger J., Dangayach N.S., Bederson J.B., Tuhirim S., Fifi J.T. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382: e60. doi:10.1056/NEJMc2009787.
- Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behavior Immun.* 2020; 87: 18–22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
- Berger J. R. COVID-19 and the Nervous System. *J Neurovirol.* 2020 Apr; 26 (2): 143–148. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5.
- Kvernland A., Kumar A., Yaghi S. et al. Anticoagulation use and hemorrhagic stroke in SARS-CoV-2 patients treated at a New York. *Healthcare System Neurocrit Care.* 2020. Aug. 34 (3): 748–759. doi: 10.1007/s12028-020-01077-0. Epub 2020 Aug 24.
- Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurología (Engl Ed).* 2020; 35 (5): 318–322. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.015.
- Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Дубовицкая Н.А., Белова А.Е. Фармакологическая коррекция гемореологических нарушений у больных с острыми респираторными вирусными инфекциями. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (8): 43–46. [Mikhajlova E.V., Danilov A.N., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Dubovitskaya N.A., Belova A.E. Farmakologicheskaya korrektsiya gemoreologicheskikh narushenij u bol'nykh s ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2013; 76 (8): 43–46. (in Russian)]
- Beyrouiti R., Adams M.E., Benjamin L., Cohen H., Farmer S.E., Goh Y.Y., Humphries E., Jager H.R., Losseff N.A., Perry R.J., Shah S., Simister R.J., Turner D., Chandratheva A., Werring D.J. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91 (8): 889–891. jnnp-2020-323586. doi:10.1136/jnnp-2020-323586.
- Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. Retrieved April 2, 2020. from <https://www.cureus.com/articles/29414-neurological-complications-of-coronavirus-disease-covid-19-encephalopathy>.
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- Kaijin X., Hongliu C., Yihong Sh. et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): The Zhejiang Experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020; 49 (1): 147–157. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. doi:10.1002/jmv.25728.
- Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an mri-based 3-month follow-up study. *E Clin Med.* 2020. Aug. 25: 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484. Epub 2020 Aug 3.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology.* 2020; e201127. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Mishra A.K., Sahu K.K., George A.A. Cerebrovascular events in COVID-19 patients. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 Jun; 90 (2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1341.
- Novel Coronavirus [Web]. — URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
- Peng W., Xinxin H., Eric H. Y. et al. Real-time Tentative Assessment of the Epidemiological Characteristics of Novel Coronavirus Infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (3): 2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
- von Weyhern C.H., Kaufmann I., Neff F., Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet.* 2020 Jun 20; 395 (10241): e109. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31282-4. Epub 2020 Jun 4.
- Zangrillo A., Beretta L., Scandroglio A.M. et al. Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy. *Crit Care Resusc.* 2020. Apr.; 23. Online ahead of print.
- Zhang J., Zhou L., Yang Y., Peng W., Wang W., Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (3): e11–e12. doi: 10.1016/S2213-2660(20)30071-0.
- Poyuiadiji N., Shahin G., Nouhjaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology.* 2020; 296 (2) E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., Gerotziatas G., Dimopoulos M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology.* 2020; 10. 1002/ajh.25829. doi:10.1002/ajh.25829.
- Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., Chen H., Ding X., Zhao H., Zhang H., Wang C., Zhao J., Sun X., Tian R., Wu W., Wu D., Ma J., Chen Y., Zhang D., Xie J., Yan X., Zhou X., Liu Z., Wang J., Du B., Qin Y., Gao P., Qin X., Xu Y., Zhang W., Li T., Zhang F., Zhao Y., Li Y. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- Исаков В. А., Коваленко А. Л., Мартынова О. В., Туркин В. В., Макаров В. И. Эффективность цитофлавина в терапии энцефалопатий у больных нейронинфекциями Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55 (1–2): 36–41. [Isakov V. A., Kovalenko A. L., Martynova O. V., Turkin V. V., Makarov V. I. Effektivnost' tsitoflavina v terapii entsefalopatij u bol'nykh nejroinfektsiyami Antibiotiki i Khimioter. 2010; 55 (1–2): 36–41. (in Russian)]

42. *Карташова Е.А., Романцов М.Г., Сарвилина И.В.* Влияние цитофлавина на молекулярные механизмы развития гипертензивной энцефалопатии у пациентов с систолической артериальной гипертензией. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014; 77 (6): 18–23. [Kartashova E.A., Romantsov M.G., Sarvilina I.V. Vliyaniye tsitoflavina na molekulyarnye mekhanizmy razvitiya gipertenzivnoj entsefalopatii u patsientov s sistolicheskoy arterial'noj gipertenziej. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2014; 77 (6): 18–23. (in Russian)]
43. *Конькова-Рейдман А.Б., Ратникова Л.И.* Нейроиммунные аспекты патогенеза и нитроксиднегативная модификация патогенетической терапии клещевых нейроинфекций. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 112 (2): 40–45. [Kon'kova-Rejdtman A.B., Ratnikova L.I. Neiroimmunnye aspekty patogeneza i nitroksidnegativnaya modifikatsiya patogeneticheskoy terapii kleshchevykh nejroinfektsij. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2012; 112 (2): 40–45. (in Russian)]
44. *Маджидова Е.Н., Усманова Д.Д., Байтурсунова Ж.М.* Динамика проявлений хронической ишемии мозга в процессе лечения цитофлавином. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 9: 57–62. [Madzhidova E.N., Usmanova D.D., Bajtursunova Zh.M. Dinamika proyavlenij khronicheskoy ishemii mozga v protsesse lecheniya tsitoflavinom. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2012; 9: 57–62. (in Russian)]
45. *Селезнёва А.Г., Петрова А.Г.* Опыт применения цитофлавина в составе комплексной терапии у больных клещевым энцефалитом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2012; 7: 68–69. [Selezneva A.G., Petrova A.G. Opyt primeneniya tsitoflavina v sostave kompleksnoj terapii u bol'nykh kleshchevym entsefalitom. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova 2012; 7: 68–69. (in Russian)]
46. *Скрипченко Н.В., Егорова Е.С.* Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 111 (9): 28–31. [Skripchenko N.V., Egorova E.S. Primeneniye tsitoflavina v kompleksnoj terapii nejroinfektsij u detej. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2011; 111 (9): 28–31. (in Russian)]
47. *Суслина З.А., Скоромец А.А., Румянцева С.А., Танашиян М.М., Кравчук А.А.* Энергокорректирующая терапия цитофлавином хронической ишемии головного мозга. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2005; 2: 91–95. [Suslina Z.A., Skoromets A.A., Rumyantseva S.A., Tanashyan M.M., Kravchuk A.A. Energokorrigiruyushchaya terapiya tsitoflavinom khronicheskoy ishemii golovnogo mozga. Vestnik Sankt-Peterburgskoj Gosudarstvennoj Meditsinskoj Akademii im. I. I. Mechnikova. 2005; 2: 91–95. (in Russian)]

Информация об авторах

Лукьянова Юлия Львовна — врач-невролог высшей квалификационной категории, заведующая неврологическим отделением ГУЗ Городская клиническая больница №1 МЗ Забайкальского края, Чита, Забайкальский край; ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Забайкальский край, Чита, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0676-9326. ID Scopus ID: 55361029900

Лукьянов Сергей Анатольевич — к. м. н., врач-пульмонолог 1 категории, главный врач ГУЗ «Краевая инфекционная больница» министерства здравоохранения Забайкальского края, Чита Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7997-9116. Scopus ID: 56895759200

Шаповалов Константин Геннадьевич — д. м. н., профессор, проректор по дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3485-5176. Scopus ID: 57190137155

About the authors

Julia L. Lukyanova — neurologist of the highest qualification category, City Clinical Hospital No. 1 of the Ministry of Health of the Zabaykalsky Krai; assistant at the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0676-9326. ID Scopus ID: 55361029900

Sergey A. Lukyanov — Ph. D. in medicine, Regional Infectious Diseases Hospital of the Ministry of Health of the Zabaykalsky Krai, Chita, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7997-9116. Scopus ID: 56895759200

Konstantin G. Shapovalov — D. Sc. in medicine, Professor, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3485-5176. Scopus ID: 57190137155

Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные)

М. М. БАРАНОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА, *Б. С. БЕЛОВ,
М. В. ЧЕРКАСОВА, Ж. Г. ВЕРИЖНИКОВА, Т. В. КОРОТАЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация

Immunogenicity, Safety, and Clinical Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients With Spondyloarthritis (Preliminary Data)

MARINA M. BARANOVA, NATALIA V. MURAVYEVA, *BORIS S. BELOV,
MARIYA V. CHERKASOVA, ZHANNA G. VERIZHNIKOVA, TATIANA V. KOROTAEVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Для лечения больных спондилоартритами (SpA) широко используются иммуносупрессивные препараты, позволяющие эффективно контролировать активность заболевания. В то же время использование этих препаратов ассоциируется с нарастанием риска развития инфекций нижних дыхательных путей (НДП) и ЛОР-органов, которые можно предупредить с помощью вакцинации.

Цель исследования. Оценить иммуногенность, безопасность и клиническую эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у больных SpA.

Материал и методы. В исследование включены 54 больных SpA: 39 — анкилозирующим спондилитом, 15 — псориазическим артритом. Большинство пациентов имели в анамнезе два и более случаев инфекций нижних дыхательных путей, 2 больных сообщили о ежемесячном обострении хронического синусита, один больной — о развитии отита каждые 2–3 мес. На момент включения в исследование 72% больных получали иммуносупрессивную терапию. ППВ-23 вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) на фоне проводимой антиревматической терапии. Уровень антител к пневмококковому капсульному полисахариду определяли с помощью набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Czech Republic) исходно, через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации. Оценивали переносимость ППВ-23, влияние вакцинации на активность SpA (по динамике индекса BASDAI), частоту развития инфекций НДП и ЛОР-органов.

Результаты. Через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации концентрация антител к пневмококковому капсульному полисахариду была значимо выше по сравнению с исходными показателями. Не отмечено негативного влияния вакцинации на активность SpA и возникновение «новых» аутоиммунных расстройств. У 76% больных переносимость вакцины была хорошей. За период наблюдения только у одного больного отмечено развитие пневмонии. Пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации.

Выводы. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, безопасности и клинической эффективности ППВ-23 у больных SpA.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция; спондилоартриты; 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина; иммуногенность; безопасность; клиническая эффективность

Для цитирования: Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Черкасова М. В., Верижникова Ж. Г., Коротаева Т. В. Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные). *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 1–2: 39–44. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-39-44.

Abstract

Background. Immunosuppressive drugs are widely used for the treatment of patients with spondyloarthritis (SpA) to effectively control the activity of the disease. At the same time, the use of these drugs is associated with an increased risk of developing infections of the upper and lower respiratory tract, which can be prevented by vaccination. *The aim of the study*

was to evaluate the immunogenicity, safety, and clinical efficacy of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) in patients with SpA. **Material and methods.** The study included 54 patients with SpA: 39 with ankylosing spondylitis, and 15 with psoriatic arthritis. Most patients had a history of two or more cases of lower respiratory tract infections, 2 patients reported a monthly exacerbation of chronic sinusitis, one patient reported the development of otitis every 2–3 months. 72% of patients received immunosuppressive therapy at the time of inclusion in the study. PPV-23 was administered in the amount of 1 dose (0.5 ml) against the background of ongoing antirheumatic therapy. The level of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide was determined using the EIA PCP IgG kit (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Czech Republic) at baseline, after 1, 3, and 12 months after vaccination. The tolerability of PPV-23, the effect of vaccination on SpA activity (according to the dynamics of the BASDAI index), and the incidence of upper and lower respiratory tract infections were assessed. **Results.** The concentration of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide was significantly higher 1, 3, and 12 months after vaccination compared to baseline. There was no negative effect of vaccination on the activity of SpA and the emergence of «new» autoimmune disorders. The vaccine was well tolerated by 76% of patients., Only one patient developed pneumonia during the observation period. Patients suffering from frequent sinusitis and otitis reported the absence of these infections after vaccination. **Conclusions.** Preliminary results of the study indicate sufficient immunogenicity, safety, and clinical efficacy of PPV-23 in patients with SpA.

Keywords: pneumococcal infection; spondyloarthritis; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; immunogenicity; safety; clinical efficacy

For citation: Baranova M. M., Muravyeva N. V., Belov B. S., Cherkasova M. V., Verizhnikova Zh. G., Korotaeva T. V. Immunogenicity, safety, and clinical effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with spondyloarthritis (preliminary data). *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 1–2: 39–44. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-39-44.

Введение

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является одной из наиболее частых причин возникновения тяжёлой пневмонии и связанных с ней летальных исходов во всем мире. Бессимптомно колонизируя носоглотку человека, пневмококки могут распространяться на соседние органы, вызывая средний отит и синусит, а в результате аспирации — пневмонию. Известны также тяжёлые инвазивные формы пневмококковой инфекции (сепсис и менингит) [1]. Высокая распространённость устойчивых к антибиотикам штаммов и значительная заболеваемость и смертность, связанные с инвазивными пневмококковыми инфекциями, подчёркивают важность профилактической вакцинации, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, к которым относятся больные иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе спондилоартритами (SpA) [2].

Собственные данные и результаты зарубежных исследований свидетельствуют о лидирующем месте инфекций нижних дыхательных путей и ЛОР-органов в структуре коморбидных инфекций у больных SpA, в том числе у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [3–5]. Кроме того, корейские учёные сообщили о более высокой заболеваемости внебольничной пневмонией, в том числе требующей госпитализации, среди больных SpA по сравнению с популяцией в целом — 6,8 и 4,8 на 1 000 пациенто-лет, соответственно [6].

Общепризнано, что наиболее действенным методом профилактики заболеваний, вызываемых *S.pneumoniae*, является вакцинация. Вакци-

нация, очевидно, может быть эффективным и, вероятно, безопасным инструментом профилактики пневмококковой инфекции при ИВРЗ, в частности у больных SpA — анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), и должна быть настоятельно рекомендована всем вышеуказанным пациентам [7, 8]. Тем не менее, наши ранее опубликованные данные свидетельствуют о крайне низком уровне охвата вакцинацией больных SpA: лишь 7 пациентов из 280 (менее 5%) были привиты против пневмококковой инфекции [9]. По данным зарубежных авторов, процент охвата вакцинацией также остаётся низким [10, 11].

Изложенное выше подчёркивает актуальность проведения исследований по изучению иммуногенности, безопасности и эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у больных SpA, а также по разработке оптимальных сроков введения вакцины в условиях реальной клинической практики, в частности, на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

Цель исследования — оценить иммуногенность, безопасность и эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у больных SpA.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное контролируемое исследование, в которое были включены 54 больных (40 мужчин, 14 женщин) SpA (39 — АС, 15 — ПсА) в возрасте от 22 до 62 лет. Для сравнительной оценки безопасности в работу была задействована контрольная группа из 46 лиц (10 мужчин, 36 женщин) без ИВРЗ в возрасте от 22 до 76 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ им. В. А. Насоновой. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Таблица 1. Характеристика больных, включённых в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Диагноз	АС, n=39	ПсА, n=15
Мужчины/женщины	28/11	12/3
Длительность заболевания, лет	14,7±9,7	8,7±5,4
Активность заболевания, исходно	BASDAI=4,8±2,1	BASDAI=4,8±2,6 BSA≥3% — 5 больных

Таблица 2. Терапия больных СПА на момент включения в исследование

Table 2. Therapy of patients with SpA at the time of inclusion in the study

Противовоспалительные препараты	Визит 1 (n=54)	Визит 2 (n=44)	Визит 3 (n=33)	Визит 4 (n=30)
ГИБП	иФНО-α, n=12 иИЛ-17, n=3	иФНО-α, n=12 иИЛ-17, n=5	иФНО-α, n=8 иИЛ-17, n=8	иФНО-α, n=9 иИЛ-17, n=8
БПВП+ГИБП	МТ+ГИБП, n=2 ЛЕФ+ГИБП, n=2 СУЛЬФ+ГИБП, n=6 МТ+СУЛЬФ+ГИБП, n=1	МТ+ГИБП, n=6 ЛЕФ+ГИБП, n=1 СУЛЬФ+ГИБП, n=4	МТ+ГИБП, n=3 ЛЕФ+ГИБП, n=1 СУЛЬФ+ГИБП, n=4	МТ+ГИБП, n=3 СУЛЬФ+ГИБП, n=3
БПВП	МТ, n=12 ЛЕФ, n=1	МТ, n=8 ЛЕФ, n=1	МТ, n=6 ЛЕФ, n=1	МТ, n=2 ЛЕФ, n=1
НПВП и/или СУЛЬФ	n=15	n=7	n=2	n=4

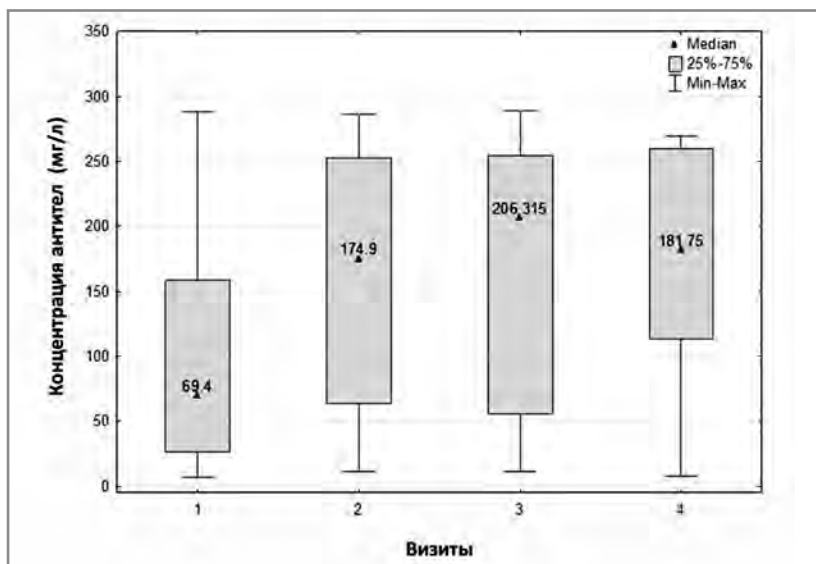
Наличие высокой активности заболевания (BASDAI¹>4), распространённого псориаза (BSA²≥3%) не являлось противопоказанием для вакцинации.

Среди пациентов преобладали мужчины с высокой и умеренной степенью активности АС и ПсА. Большинство больных имели в анамнезе два и более случаев инфекций нижних дыхательных путей (НДП), 2 пациента сообщили о ежемесячном обострении хронического синусита, один больной — о развитии отита каждые 2–3 мес.

На момент включения в исследование 15 больных получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде монотерапии и/или сульфасалазин (СУЛЬФ). 72% пациентов получали иммуносупрессивную терапию: базисные противовоспалительные препараты — БПВП (метотрексат — МТ, лефлуномид — ЛЕФ) и ГИБП (ингибиторы фактора некроза опухоли альфа-иФНО-α, ингибиторы интерлейкина 17-иИЛ17) (табл. 2).

23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ-23, Пневмовакс, MSD) вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) в дельтовидную мышцу на фоне проводимой антиревматической терапии. Продолжительность наблюдения за больными СПА составила 12 мес. (в среднем 8,0±4,8 мес.). Во время контрольных визитов (через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации) проводили осмотр больных с заполнением соответствующих опросников, а также выполняли общепринятые лабораторные методы обследования. Иммуногенность определяли по уровню антител (АТ) к пневмококковому капсульному полисахариду с помощью набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Czech Republic). Безопасность вакцинации у лиц основной и контрольной групп оценивали по наличию местных и системных поствакцинальных реакций, а также по частоте обострений фонового заболевания и формирования вновь выявленных аутоиммунных расстройств.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.



Концентрации АТ к пневмококковому капсульному полисахариду, Me [25-й, 75-й перцентили].

Примечание. 1–2 визиты — $p=0,005$; 1–3 визиты — $p=0,02$; 1–4 визиты — $p=0,004$.

Concentrations of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide, Me [25th, 75th percentiles].

Note. 1–2 examinations — $P=0.005$, 1–3 examinations — $P=0.02$, 1–4 examinations — $P=0.004$.

Результаты и обсуждение

Иммуногенность. Через 1, 3 и 12 мес после вакцинации ППВ-23 наблюдалось значимое повышение концентрации АТ к пневмококковому капсульному полисахариду по сравнению с исходными показателями (рис. 1).

Отдельно проанализирована группа из 9 (30%) больных, у которых за весь 12-месячный период наблюдения не отмечено повышение в 2 и более

¹ BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — индекс активности АС, также применяется у больных ПсА для оценки активности поражения позвоночника и эффективности терапии.

² BSA (Body Surface Area) — общая площадь поражения кожи псориазом.

раз уровней АТ по сравнению с исходными (так называемые «неответчики»). На момент включения в исследование 3 из них не получали иммуносупрессивную терапию, остальным пациентам вакцинация ППВ-23 проводилась на фоне терапии ГИБП (2 — иФНО- α , 3 — иИЛ-17) или комбинированной терапии БПВП и ГИБП (1 — МТ+иФНО- α). Ко 2-у визиту все эти пациенты получали терапию ГИБП: 3 — иФНО- α , 5 — иИЛ-17, 2 — МТ+иФНО- α . У 3 больных в процессе наблюдения была изменена схема терапии: у одного — к 3-у визиту был отменен МТ, у двух — к 4-у визиту была произведена замена одного класса ГИБП на другой (иФНО- α на иИЛ-17 и наоборот). Вместе с тем, следует подчеркнуть, что у «неответчиков» по сравнению с «ответчиками» уровни АТ к пневмококковому капсульному полисахариду были повышены ещё до вакцинации ППВ-23 (соответственно, $186,0 \pm 95,9$ мг/л и $81,9 \pm 76,9$ мг/л, $p=0,01$).

Безопасность. У 76% больных СпА переносимость вакцинации была хорошей. Реакции в месте инъекции (боль, отёк и гиперемия кожи до 2 см в диаметре), разрешившиеся самостоятельно через 1–5 дней, отмечены у 10 пациентов. У 3 больных зарегистрирована выраженная местная реакция в виде боли в руке, инфильтрата и гиперемии кожи до 8 и 15 см в диаметре, соответственно, сопровождавшаяся у одного пациента субфебрилитетом в течение 2 дней, у двух других — фебрильной лихорадкой в течение 3 дней. Во всех трёх случаях указанные симптомы были полностью купированы после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов.

Влияние вакцинации на активность СпА оценивали по динамике индекса BASDAI. Ме [25-й, 75-й перцентили] BASDAI перед вакцинацией составила 4,85 [3,2; 6,2], через 1 мес. — 3,6 [3,0; 5,2], через 3 мес. — 2,5 [1,3; 4,0], что свидетельствует об отсутствии значимого влияния ППВ-23 на активность заболевания.

Следует отметить, что обострение заболевания отмечено лишь у одной больной АС. В клинической картине у этой пациентки доминировали симптомы периферического артрита. На момент включения в исследование больная получала монотерапию НПВП (СУЛЬФ был отменен за 2 мес. до вакцинации в связи с развитием аллергической реакции). При первичном осмотре был диагностирован артрит правого коленного сустава, индекс BASDAI составлял 2,7, показатели СОЭ и СРБ были в пределах нормы. Больной была проведена пункция правого коленного сустава с эвакуацией синовиальной жидкости и последующим внутрисуставным введением бетаметазона 1 мл, назначен приём ЛЕФ. Через 3 нед. после вакцинации документирован рецидив артрита правого коленного сустава, развитие артрита левого коленного сустава, повышение температуры тела

до 38°C, повышение СОЭ до 46 мм/ч по Вестергрену, СРБ — до 20,1 мг/л. Терапевт расценил данную ситуацию как обострение АС, к терапии был добавлен метилпреднизолон в дозе 8 мг в сутки, на фоне которого лихорадка и артриты коленных суставов полностью купированы, отмечена нормализация лабораторных показателей воспаления. К 3-у визиту (3 мес.) индекс BASDAI у больной составил 0,8 (низкая активность), периферические артриты отсутствовали.

У 70% лиц без ИВРЗ переносимость вакцинации была хорошей. Местные реакции (боль, отёк и гиперемия кожи до 2 см в диаметре), разрешившиеся самостоятельно через 1–5 дней, были документированы у 12 человек. Двое отметили повышение температуры до субфебрильных значений в течение суток после вакцинации.

Формирования новых аутоиммунных расстройств у больных СпА и у лиц без ИВРЗ не зарегистрировано.

Клиническая эффективность. У 98% больных СпА вакцинация против пневмококковой инфекции расценена как эффективная: за время наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии, а также случаев инфекций НДП и ЛОР-органов зарегистрировано не было. Пациенты, страдающие частыми синуситами и отитами, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации. Однако у одного больного ПсА через 3 нед. после вакцинации ППВ-23 документировано развитие двусторонней полисегментарной пневмонии предположительно бактериальной этиологии.

Как упоминалось ранее, вакцинация против пневмококковой инфекции снижает риск тяжёлых инфекций у больных ИВРЗ. Вместе с тем, исследования по клинической эффективности вакцинации от пневмококковой инфекции требуют сложного дизайна, больших когорт и длительных периодов наблюдения. Поэтому в качестве «сурrogатного» маркера эффективности используется понятие «иммуногенность» вакцины. Иммуногенность вакцин против пневмококковой инфекции обычно определяется по постиммунизационным титрам АТ. Принято считать, что «ответчиками» в отличие от «неответчиков» являются лица, у которых уровень АТ к пневмококковому капсульному полисахариду после вакцинации увеличивается в 2 и более раз по сравнению с исходным значением [12]. Однако это положение, произвольно выбранное в качестве положительного ответа на вакцину, является в определённой мере условным, поскольку уровень серопротекции для большинства пневмококковых заболеваний точно не установлен [13].

Согласно полученным данным, у больных СпА в целом имела место достаточная иммуногенность ППВ-23, что выразилось в значимом по-

вышении уровня АТ к пневмококковому капсульному полисахариду через 1, 3 и 12 мес. после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов [14, 15].

Как было отмечено, у 9 пациентов уровень АТ к пневмококковому капсульному полисахариду на 2-, 3- и 4-м визитах не превышал исходные в 2 и более раза. При анализе данной подгруппы обращает на себя внимание исходно высокий уровень АТ, а также тот факт, что в течение месяца после вакцинации всем больным проводилась или была инициирована терапия ГИБП. Однако, учитывая малочисленность группы, взаимосвязь иммуногенности и проводимой терапии требует дальнейшего изучения. Следует подчеркнуть, что по рекомендациям экспертов EULAR, проведение вакцинации за 2–4 недели до назначения иммуносупрессивной терапии является оптимальным в отношении достижения наилучшего иммунного ответа [8]. Однако в реальной клинической практике это условие в большинстве случаев соблюдается далеко не всегда.

По данным нашего исследования, большинство нежелательных явлений после вакцинации ППВ-23 были местными, не требовали назначения дополнительной терапии и встречались практически с одинаковой частотой среди больных СпА и у лиц без ИВРЗ. Лишь у 3 больных СпА была зарегистрирована выраженная местная реакция, а также повышение температуры до субфебрильных и фебрильных значений, полностью купированные после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов. В то же время у 2 лиц без ИВРЗ также отмечен краткосрочный субфебрилитет. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследователей [16].

Несмотря на преобладание пациентов с умеренной и высокой активностью СпА на момент включения в исследование, негативного влияния вакцинации на течение заболевания не отмечено. Более того, не зарегистрированы новые аутоиммунные феномены как у больных СпА, так у лиц без ИВРЗ. Полученные данные совпадают с результатами метаанализа, проведённого швейцарскими учёными, которые подчёркивают, что вакцинация не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их

обострений [16]. Связь вакцинации и единственного случая нарастания активности заболевания у больной АС на фоне изменения схемы лечения в связи с неэффективностью, с нашей точки зрения, носит вероятный характер.

По данным зарубежных исследований, иммуносупрессивные препараты могут снижать гуморальный ответ на вакцину против пневмококковой инфекции [15, 16]. Однако у большинства больных ИВРЗ, в том числе при многолетнем наблюдении, он остаётся достаточным, а отсутствие инвазивных пневмококковых инфекций у пациентов свидетельствует о клинической эффективности вакцинации [2, 13]. В нашем исследовании единственный случай пневмонии был зафиксирован через 3 нед. после введения ППВ-23. Очевидно, что поствакцинальный срок в данной ситуации оказался недостаточным для формирования полноценного иммунитета. Кроме того, не исключён другой генез пневмонии, поскольку микробиологическое исследование мокроты не проводилось. Вместе с тем, крайне важным показателем клинической эффективности ППВ-23 является тот факт, что больные, страдающие инфекциями НДП, а также частыми синуситами и отитами, сообщили об отсутствии указанных инфекций после вакцинации.

Заключение

Таким образом, полученные нами предварительные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и безопасности ППВ-23 у больных АС и ПсА. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения иммуногенности и безопасности, а также клинической эффективности указанной вакцины.

Дополнительная информация

Прозрачность исследования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». № Государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Литература/References

1. Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/17_WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumo_Russian_R1.pdf. Accessed: 25th January 2022
2. Brojde A., Arad U., Madar-Balakirski N. et al. Long-term Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2016; 43 (2): 267–72. doi: 10.3899/jrheum.150397.
3. Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные данные). *Медицинский совет.* 2021; 2: 122–126. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-122-126. [Baranova M.M., Muravyeva N.V.,

Belov B.S. The frequency and structure of comorbid infections in patients with spondyloarthritis (preliminary own data). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 2: 122–126 (in Russian)].

4. Муравьева Н.В., Белов Б.С., Баранова М.М., Коротаева Т.В. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему. *Современная ревматология.* 2020; 14 (4): 103–110. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110. [Muravyeva N.V., Belov B.S., Baranova M.M., Korotaeva T.V. Comorbid infections in spondyloarthritis: a modern view of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2020; 14 (4): 103–110. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110 (in Russian)]
5. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M. et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor

- drugs: a survey from the italian registry GISEA. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 (4): 649–655.
6. Chung H.Y., Tam L.S., Chan S.C.W. et al. Risk of Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization in Patients with Spondyloarthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020; 12: 1759720X20962618. doi: 10.1177/1759720X20962618.
 7. Furer V., Rondaan C., Heijstek M. et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): A systemic literature review informing the 2019 Update of the EULAR Recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. RMD Open. 2019; 5 (2): e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041.
 8. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. et al. 2019 Update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (1): 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
 9. Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С. и др. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, профилактика. Восемнадцатая научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии». 27 ноября 2021 г., Москва. Сборник научных трудов. М.: АНО «Содружество ревматологов». 2021; 23–26. [Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S. et al. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure, prevention. The eighteenth scientific and practical conference «Problems of modern rheumatology». November 27, 2021, Moscow. Collection of scientific works. Moscow; ANO «Commonwealth of Rheumatologists». 2021; 23–26. (in Russian)]
 10. Brocq O., Acquacalda E., Berthier F. et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. Joint Bone Spine. 2016; 83 (2): 155–159. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.11.005.
 11. Lejri-El Euch H., Chirpaz E. et al. Vaccination against influenza and pneumococcal infections in patients with autoimmune disorders under biological therapy: Coverage and attitudes in patients and physicians. Eur J Intern Med. 2019; 69: 25–31. doi: 10.1016/j.ejim.2019.08.010.
 12. WHO. Training manual for Streptococcus Pneumoniae serotype specific IgG (PN PS ELISA). Available at: <http://www.vaccine.uab.edu/ELISA%20protocol.pdf>. Accessed: 20th January 2022.
 13. Van Aalst M., Langedijk A.C., Spijker R. et al. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2018; 36 (39): 5832–5845. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.039.
 14. Rákóczi É., Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. RMD Open. 2017; 3: e000484. doi:10.1136/rmdopen-2017-000484.
 15. Rasmussen S.L., Fuursted K., Nielsen K.A. et al. Pneumococcal antibody protection in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases with varying vaccination status. Scand J Rheumatol. 2020; 49 (5): 353–360. doi: 10.1080/03009742.2020.1732459.
 16. Bühler S., Eperon G., Ribi C. et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly. 2015; 145: w14159. doi: 10.4414/smw.2015.14159.

Информация об авторах

Баранова Марина Михайловна — аспирант лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-5264-337X. Scopus Author ID: 57222430929

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Черкасова Мария Владимировна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», 115522, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3246-1157. Researcher ID: AAE-9959-2021. eLIBRARY SPIN-код: 3942-9300. Scopus Author ID: 56350016400

Верижникова Жанна Григорьевна — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4829-5210. eLIBRARY SPIN-код: 7294-2697. Scopus Author ID: 57195267778

Коротаева Татьяна Викторовна — д. м. н., начальник отдела спондилоартритов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0579-1131. ResearcherID: AAF-3224-2021. eLIBRARY SPIN-код: 9855-5954. Scopus Author ID: 6603178256

About the authors

Marina M. Baranova — post-graduate student of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5264-337X. Scopus Author ID: 57222430929

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in medicine, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4327-6720. Researcher ID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Boris S. Belov — D. Sc. in medicine, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7091-2054. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Mariya V. Cherkasova — Ph. D. in biology, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3246-1157. Researcher ID: AAE-9959-2021. eLIBRARY SPIN: 3942-9300. Scopus Author ID: 56350016400

Zhanna G. Verizhnikova — Junior Researcher at the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4829-5210, eLIBRARY SPIN: 7294-2697 Scopus Author ID: 57195267778

Tatiana V. Korotaeva — D. Sc. in medicine, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0579-1131. Researcher ID: AAF-3224-2021. eLIBRARY SPIN: 9855-5954. Scopus Author ID: 6603178256

Применение антибактериальных препаратов и осведомлённость о проблеме антибиотикорезистентности среди студентов медицинского университета

*М. М. ФЕДОТОВА¹, В. Н. МАЛЬЧУК¹, В. А. ЧУРИЛИН¹,
А. А. ЗАПЕВАЛОВА¹, Д. О. ЯКОВЛЕВА¹, Д. Д. ОЛЕНИУС¹,
А. М. КАМЕНЩИКОВА², С. В. ФЕДОСЕНКО¹, О. С. ФЕДОРОВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

² Университет Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды

The Use of Antibacterial Drugs and Awareness About the Antibiotic Resistance Problem Among the Students of a Medical University

*MARINA M. FEDOTOVA¹, VICTORIA N. MALCHUK¹, VLADIMIR A. CHURILIN¹,
ALEVTINA A. ZAPEVALOVA¹, DARYA O. YAKOVLEVA¹, DANIL D. OLENIUS¹,
ALENA M. KAMENSHCHIKOVA², SERGEY V. FEDOSENKO¹, OLGA S. FEDOROVA¹

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

² Maastricht University, Maastricht, Netherlands

Резюме

Актуальность. Рост антибиотикорезистентности — актуальная проблема современной медицины, связанная с нерациональным применением антибактериальных препаратов. Решение данной проблемы требует комплексного анализа ситуации с позиций не только пациентов, но и медицинских специалистов. **Цель.** Установить уровень осведомлённости о проблеме антибиотикорезистентности и изучить практики применения антибактериальных препаратов у студентов старших курсов медицинского университета. **Материал и методы.** Проведено одномоментное социологическое исследование в формате онлайн анкетирования студентов 5–6 курсов лечебного и педиатрического факультетов ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. **Результаты.** Приглашение к анкетированию было направлено 406 студентам 5–6 курсов педиатрического и лечебного факультетов; добровольно заполнили анкету 334 студента (уровень возврата — 82,3%). Большинство студентов осведомлены о проблеме антибиотикорезистентности. По назначению врача принимали препараты 58,8% студентов, придерживаясь предписанной доктором продолжительности лечения. Наиболее часто использовались: амоксициллин/клавулановая кислота — 57,6%, амоксициллин — 29%, азитромицин — 19,4%, ципрофлоксацин — 13,4%, цефалоспорины 3 поколения — 8,1%. Установлено, что 45,4% студентов применяли антибиотики парентерально, из них половина (50,4%) выполняли инъекции дома или в общежитии. До 89,2% респондентов считают необходимым применение препаратов для восстановления микрофлоры кишечника на фоне антибиотикотерапии. **Выводы.** Несмотря на высокую осведомлённость о проблеме антибиотикорезистентности и приверженность врачебным рекомендациям в отношении применения антибиотиков, необходимо повышение компетенций в области рациональной антибиотикотерапии как для студентов, так и для практикующих специалистов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; антибактериальные препараты; антибиотики; осведомлённость; студенты; социологическое исследование

Для цитирования: Федотова М. М., Мальчук В. Н., Чурилин В. А., Запеевалова А. А., Яковлева Д. О., Олениус Д. Д., Каменщикова А. М., Федосенко С. В., Федорова О. С. Применение антибактериальных препаратов и осведомлённость о проблеме антибиотикорезистентности среди студентов медицинского университета. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 1–2: 45–52. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-45-52.

Abstract

Background. The growth of antibiotic resistance is an urgent problem of modern medicine associated with the irrational use of antibacterial drugs. The solution to this problem requires a comprehensive analysis of the situation not only from the patients' standpoint, but also from that of medical specialists. **Aim.** To establish the level of awareness about the problem of antibiotic resistance and to study the practice of antibacterial drug use among senior students of a medical university. **Material and methods.** A one-time sociological study was conducted in the format of an online survey of the 5th–6th year

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Московский тракт,
СибГМУ, г. Томск, Российская Федерация, 634050.
E-mail: fedotova.letter@gmail.com

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: Moskovskiy tract, Siberian State Medical
University, Tomsk, 634050 Russian Federation.
E-mail: fedotova.letter@gmail.com

students of the medical and pediatric faculties of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Results.* An invitation to the survey was sent to 406 5th–6th year students of the pediatric and medical faculties; 334 students voluntarily completed the questionnaire (return rate — 82.3%). Most students are aware of the problem of antibiotic resistance. 58.8% of the students took drugs as prescribed by a doctor, adhering to the prescribed duration of treatment. The most commonly used antibiotics were: amoxicillin/clavulanic acid — 57.6%, amoxicillin — 29%, azithromycin — 19.4%, ciprofloxacin — 13.4%, 3rd generation cephalosporins — 8.1%. It was found that 45.4% of students used antibiotics parenterally, of which half (50.4%) performed injections at home or in the dormitory. Up to 89.2% of respondents consider it necessary to use medications to restore the intestinal microflora against the background of antibiotic therapy. *Conclusions.* Despite the high awareness of the problem of antibiotic resistance and adherence to medical recommendations regarding the use of antibiotics, it is necessary to increase the competence in the field of rational antibiotic therapy for both students and practitioners.

Keywords: antibiotic resistance; antibacterial drugs; antibiotics; awareness; students; sociological research

For citation: Fedotova M. M., Malchuk V. N., Churilin V. A., Zapevalova A. A., Yakovleva D. O., Olenius D. D., Kamenshchikova A. M., Fedosenko S. V., Fedorova O. S. The use of antibacterial drugs and awareness about the antibiotic resistance problem among the students of a medical university. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 1–2: 45–52. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-45-52.

Введение

Антибиотикорезистентность (АБР) — устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам — является чрезвычайной ситуацией в области глобального здравоохранения, представляющая серьёзную угрозу для современной медицины [1–3]. По расчётам британского исследования «Review on Antimicrobial Resistance», мировая ежегодная смертность из-за АБР может достигнуть к 2050 г. 10 млн человек: суммарно это больше, чем смертность от онкологических заболеваний и сахарного диабета в настоящее время (8,2 миллиона и 1,5 миллиона, соответственно [4]). Высокая смертность и экономические расходы, связанные с лечением инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми штаммами, диктуют необходимость изучения проблемы АБР и разработки комплексных подходов к её решению [5]. В России антибиотикорезистентность признаётся проблемой глобального масштаба, для решения которой был разработан ряд мероприятий, представленных в национальных документах: «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» в 2017 г. и программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи в 2018 г. [1, 6]. Одним из наиболее значимых мероприятий в рамках национальной стратегии также стал запрет на безрецептурную продажу антибиотиков в 2017 г. [7].

Одним из наиболее значимых факторов, вносящих вклад в развитие АБР, является нерациональное применение антибиотиков [8]. Отмечено, что в период с 2000 по 2015 гг. потребление антибиотиков увеличилось на 39%, при этом на долю Бразилии, России, Индии, Китая и Южной Африки пришлось 76% этого прироста [9, 10]. Нерациональное применение антибиотиков — сложный медико-социальный феномен, который обусловлен необоснованным назначением анти-

бактериальных препаратов врачами, ненадлежащим их применением пациентами, а также отсутствием контроля отпуска антибиотиков в аптеках [2]. Безусловно, для эффективного решения данной проблемы требуется комплексный анализ ситуации с позиций медицинских специалистов и пациентов.

Согласно глобальной научной повестке, одним из ключевых направлений в изучении социальных предпосылок развития АБР и нерационального применения антибиотиков является исследование отношения медицинского сообщества к указанной проблеме [11]. Интерес к данному вопросу вполне обоснован, поскольку осведомлённость врачей о проблеме АБР и практики личного потребления антибиотиков связаны с характером их применения в рамках профессиональной деятельности [12, 13]. В продолжение данного направления в мировом научном сообществе возник интерес к применению антибиотиков среди студентов медицинских учебных заведений как пациентов в настоящее время и медицинских специалистов в будущем. В зарубежной литературе представлено значительное количество публикаций относительно применения антибиотиков среди студентов высших медицинских учебных заведений [14–18]. Однако в отечественных изданиях информация о подобных исследованиях в настоящее время отсутствует.

Цель работы — оценить осведомлённость студентов о проблеме антибиотикорезистентности и изучить практики применения антибиотиков студентами старших курсов медицинского университета.

Материал и методы

Проведено одномоментное социологическое исследование в формате добровольного анонимного онлайн анкетирования среди студентов 5–6 курсов педиатрического и лечебного факультетов ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 01.02.2019 по 28.02.2019 г. Разработке анкеты предшествовала серия полуструктурированных интервью с врачами ($n=22$) и пациентами ($n=12$). На основе данных,

полученных в ходе интервьюирования, разработана анкета совместно с Университетом Маастрихта (Нидерланды); протокол исследования одобрен Этическим комитетом СибГМУ (заключение № 5916 от 14.05.2018). Анкета валидирована и прошла пилотную апробацию с участием 25 респондентов, по результатам которой внесены изменения. Результаты пилотного анкетирования не вошли в заключительный анализ. Для проведения анкетирования использован онлайн сервис GoogleForms. Анкета включала 35 вопросов: первая часть анкеты — социально-демографическая характеристика, вторая часть — вопросы, касающиеся личного опыта применения антибиотиков, третья часть посвящена информации об осведомлённости об АБР. В анкете использовались как открытые вопросы, так и закрытые вопросы с возможностью выбора одного или нескольких вариантов ответа. Опросники были распространены с помощью социальных мессенджеров в группы обучающихся 5–6 курсов лечебного и педиатрического факультетов. Заполнению анкеты предшествовало ознакомление респондентов с формой добровольного информированного согласия. Ознакомившись с информацией об анкетировании и формой информированного согласия, участник в соответствующей графе отмечал добровольное согласие на заполнение анкеты, после чего получал доступ к вопросам.

На основании полученных данных составлена база с помощью программы Microsoft Excel, 2016. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы STATISTICA 10.0. Данные анализировали с помощью расчёта описательных статистик, данные представлены в виде $\bar{X} \pm x$, где \bar{X} — среднее арифметическое, x — ошибка среднего. Сравнение частот качественных признаков в анализируемых группах проводилось с помощью вычисления критерия χ^2 -Пирсона. Статистически значимыми различиями считали таковые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Приглашение к анкетированию было направлено 406 студентам 5–6 курсов педиатрического и лечебного факультетов СибГМУ; добровольно заполнили анкету 334 студента (уровень возврата — 82,3%). Соотношение юношей и девушек составило 21,6% и 78,4%, соответственно; средний возраст $23,1 \pm 1,5$ лет.

Согласно данным анкетирования, в течение последних 5 лет применяли антибиотики 78,4% опрошенных студентов, а в течение последнего года — 58,0%. Большинство респондентов (80,5%) используют антибиотики примерно 1 раз в год и

реже, 18,7% студентов — 2–4 раза в год, 0,8% опрошенных — 1–2 раза в месяц.

Ведущими причинами применения антибиотиков, по данным анкетирования, являлись: ангина — 47,3%, ОРВИ — 24,4%, синусит и/или отит — 20,2%, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) — 18,3%, бронхит — 11,5%, пневмония — 8%, острые кишечные инфекции — 5,7%. Также, 4,5% студентов указали, что им случалось принимать антибиотики при простудных заболеваниях «для профилактики, чтобы не заболеть сильнее».

В большинстве случаев (у 72,2% респондентов) микробиологическое исследование и определение чувствительности к антибиотикам не проводились.

В ходе опроса установлено, что наиболее часто использовались следующие антибактериальные препараты: амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой — 57,6%, амоксициллин — 29%, азитромицин — 19,4%, ципрофлоксацин — 13,4%, кларитромицин — 7,6%, цефалоспорины 3 поколения (цефиксим, цефтриаксон и др.) — 8,1%, ампициллин — 6,1%, менее 2% — доксициклин, цефуроксим, левофлоксацин, фосфомицин и другие. По данным анкетирования, студенты придерживались назначенной врачом продолжительности лечения. Лишь 8,4% опрошенных принимали меньшее количество дней, чем было рекомендовано. Средняя продолжительность приёма антибактериальных препаратов не оценивалась ввиду того, что длительность курса может значительно варьировать в зависимости от выбранного препарата и заболевания.

Студенты, проживающие самостоятельно — в общежитии или на съёмном жилье — указали на более частое использование антибиотиков как в течение предшествующих 5 лет, так и за последний год по сравнению со студентами, проживающими с родителями (табл. 1). Обучающиеся на старших курсах студенты, трудоустроенные в медицинских учреждениях на должностях среднего и младшего медицинского персонала, также отмечали более частое применение антибактериальных препаратов, нежели неработающие студенты,

Таблица 1. Применение антибиотиков в зависимости от социально-демографических факторов
Table 1. The use of antibiotics depending on socio-demographic factors

Факторы	Число участников (n)	Применение антибиотиков за 5 лет, % (n)	Применение антибиотиков за последний год, % (n)
Факультет	Лечебный	203	78,82 (160)
	Педиатрический	131	77,86 (102)
Пол	Муж	72	83,33 (60)
	Жен	262	77,10 (202)
Опыт работы в медицинских учреждениях	Есть	176	80,68 (142)
	Нет	158	75,95 (120)
Условия проживания	Квартира, с родителями	68	70,59 (48)
	Квартира, отдельно от родителей	151	80,79 (122)
	Общежитие	115	80,00 (92)

однако различия не достигли статистической значимости (табл. 1).

Большинство старшекурсников, указавших использование антибиотиков в течении последних 5 лет, применяли антибиотики по назначению врача (58,8%), треть студентов (37,8%) принимали решение об антибактериальной терапии самостоятельно, пользуясь литературой и справочниками, менее 4% респондентов — по совету родителей либо друзей/одногоруппников. Только 16,7% студентов отметили, что обращались к врачу непосредственно с просьбой о назначении антибактериальной терапии, и лишь 10,3% старшекурсников обращались к сотрудникам аптек за консультацией по лечению антибиотиками.

Как показало анкетирование, 16% студентов не принимали антибиотики, даже если их назначил доктор, из них большинство (83,3%) указали, что не согласны с выбором лечения; 5,3% студентов отметили, что им случалось применять для лечения антибиотик другой группы, самостоятельно его заменив.

Также установлено, что 45,4% студентов применяли антибиотики парентерально, из них половина (50,4%) проводили инъекции дома или в общежитии. Наиболее часто использовались антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда — цефтриаксон (33,6%), цефотаксим (9,2%), цефазолин (7,5%), применение препаратов других групп — пенициллинов, фторхинолонов, аминогликозидов и др. отмечали менее 5% респондентов.

При покупке антибиотиков большинство студентов ориентируются на торговое наименование лекарственного средства, назначенного врачом (65,6%) и на стоимость препарата (50,4%), в меньшей степени — на производителя (23,3%), форму выпуска (20,2%) и рекомендации фармацевта или провизора (4,9%). Перед применением антибиотиков 85,8% респондентов всегда читают инструкцию к препарату. В целом, участники анкетирования отметили, что придерживаются предписанной доктором продолжительности лечения. Только 8,4% опрошенных указали, что принимали меньшее количество дней, чем было назначено доктором.

Таблица 2. Основные источники информации об антибиотикорезистентности и причины её формирования по результатам анкетирования

Table 2. The main sources of information on antibiotic resistance and the reasons for its formation based on the results of the survey

Вопросы	Ответы	Всего	%
От кого Вы слышали о проблеме антибиотикорезистентности или устойчивости к противомикробным препаратам?	Преподаватель	325	97,30
	Врач	148	44,31
	Одногруппники/коллеги по работе	133	39,82
	Интернет/соц.сети/телевидение/пресса	139	41,61
	Учебная литература	244	73,05
Какие причины, на Ваш взгляд, способствуют формированию антибиотикорезистентности?	Уменьшение длительности курса антибиотиков	193	57,78
	Необоснованное применение антибиотиков	319	95,50
	Снижение дозировки препарата	144	43,11
	Затрудняюсь ответить	5	1,49

По данным анкетирования, 64,7% студентов-старшекурсников дают рекомендации по поводу применения антибиотиков друзьям или родственникам.

Большинство обучающихся считают необходимым применение каких-либо дополнительных препаратов одновременно с антибиотиками: 89,2% респондентов указали, что нужны препараты для защиты микрофлоры кишечника, 27,2% отметили, что необходимы средства для предотвращения аллергических реакций и только 5,7% не считают целесообразным сопроводительное лечение на фоне приёма антибиотиков.

В целом, большинство студентов-старшекурсников относятся положительно к продаже антибиотиков по рецепту. Характерно, что среди учащихся выпускного 6 курса университета значительно больше одобряющих отпуск антибиотиков по рецепту в сравнении со студентами 5 курса (83,0 и 69,6%, соответственно, $p=0,01$).

Абсолютное большинство студентов (99,4%) осведомлены о проблеме антибиотикорезистентности и 95,8% считают данную проблему важной для российской медицины. По мнению будущих врачей, проблема антибиотикорезистентности вызвана, главным образом, необоснованным применением антибиотиков и в меньшей степени снижением длительности приёма антибиотиков и несоблюдением дозировки препарата (табл. 2).

Источником информации о проблеме антибиотикорезистентности являются, как правило, преподаватели и учебная литература, в меньшей степени врачи, одногруппники/коллеги, средства массовой информации (табл. 2).

По данным проведённого исследования, 58,0% студентов принимали антибиотики в течение последнего года, при этом 41,2% использовали антибиотики без назначения врача. Самостоятельное назначение препаратов — нередкое явление среди студентов медицинских учебных заведений, что, безусловно, связано с наличием соответствующих знаний. Тем не менее, данный показатель значительно варьирует в разных странах и зависит во многом от доступности антибиотиков и медицинской помощи в целом. Так, в

странах, где нет законодательного запрета на безрецептурный отпуск антибиотиков, либо действующие ограничения недостаточно строгие, отмечается значительно более высокая частота их применения. Так, 83,3% студентов в Индии указали на применение антибиотиков в течение последнего года, при этом в 45,3% случаев антибиотикотерапия проводилась без назначения врача [14]. В Саудовской Аравии аналогичные показатели составили 97,8 и 49%, соответственно [15]. В Арабских Эмиратах 65,4% студентов выпускных курсов указали самостоятельное применение антибиотиков [16]. 63,6% студентов фармацевтического факультета в Сербии принимали антибиотики без назначения врача [17]. Анкетирование учащихся медицинских ВУЗов в Литве показало, что половина студентов (51,1%) самостоятельно применяет антибиотики [18]. В странах, где есть ограничения по продаже антибиотиков отмечается более низкий уровень применения антибиотиков без назначения врача. По данным исследования, среди студентов США самолечение антибиотиками обозначили 34,5% студентов [19]. В ходе многоцентрового исследования среди студентов фармацевтических факультетов в Европе самостоятельное применение антибиотиков без назначения врача указали 23,6% респондентов в Чехии, 26,5% — в Италии и 32,1% — в Румынии [18].

Наиболее частой причиной применения антибиотиков являются так называемые «простудные» заболевания, инфекции верхних дыхательных путей. Более половины студентов ОАЭ указали применение антибиотиков при «простуде» (44,9%) и боли в горле (68%) [16]. По данным анкетирования студентов в Саудовской Аравии, 61,8% респондентов отметили использование антибактериальных препаратов для лечения инфекции верхних дыхательных путей, при том, что абсолютное большинство студентов (93,7%) указали бактериальные инфекции, как основное показание для антибиотикотерапии [15]. Среди студентов фармацевтического факультета в Сербии основными причинами антибиотикотерапии также являлись боль в горле (50%) и «простуда» (27,8%) [17]. В ходе социологического исследования среди студентов медицинских высших учебных заведений в Италии, около 20% опрошенных отметили, что антибиотики подходят для лечения вирусных инфекций [20]. Исследование, проведённое в Великобритании в 2016 г., показало, что 25% студентов-стоматологов считают антибиотики эффективными против простудных заболеваний [21].

Исследование с участием студентов в Китае показало, что 15% респондентов принимали антибиотики для профилактики простудных заболеваний в течение последнего года и 15% указали, что обращались к доктору с просьбой назначить антибиотики [22]. В опросе студентов в рамках на-

стоящего исследования только 5% указали использование антибиотиков «для профилактики», «для того, чтобы не заболеть сильнее» и при ОРЗ.

Предпочтения по применяемым антибиотикам различаются в разных странах. В нашем исследовании наиболее частое применение отмечено для амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой. Согласно действующим клиническим рекомендациям РФ, защищённый клавуланатом амоксициллин не является препаратом первой линии при бактериальных инфекциях. Назначения вышеупомянутого препарата должно быть в соответствии с клиническими рекомендациями [16, 23]. Данный вопрос требует пристального внимания в рамках практических занятиях в медицинских университетах.

В то же время в Китае наиболее часто применялись амоксициллин (57%) и цефазолин (23%) [22]. По данным социологического исследования, проведённого в Непале среди студентов медиков в 2012–2014 гг., наиболее популярным антибиотиком для самолечения был азитромицин и вторым по популярности — амоксициллин [24].

Одно из наиболее важных наблюдений, полученных в ходе настоящего исследования, — это относительно большое число студентов, получавших антибиотики парентерально: 45,4% указали, что им случалось ранее применять антибиотики в инъекционной форме. Что наиболее важно, половина студентов, получавших парентеральное лечение, выполняла инъекции вне лечебных учреждений. Безусловно, студенты владеют необходимыми для этой цели навыками, однако не в полной мере осознают риск развития нежелательных реакций, связанных с парентеральным введением препарата. Антибиотики являются одним из основных триггеров аллергических реакций и ведущей причиной анафилаксии среди медицинских препаратов [25]. Например, цефалоспорины — антибиотики, наиболее часто используемые для инъекций, по данным анкетирования, вызывают 5–15% от всех лекарственных нежелательных реакций [26]. Примечательно, что данные о парентеральном использовании антибиотиков студентами высших медицинских учебных заведений не представлены в зарубежных исследованиях.

По мнению большинства студентов, применение антибиотиков требует сопроводительного лечения препаратами для восстановления микрофлоры, антигистаминными средствами. Аналогичные результаты представлены в ряде других исследований. Так, например, более 90% участников итальянского исследования и две трети студентов из университета Катманду согласились с тем, что «антибиотики могут убивать «полезные бактерии», присутствующие в нашем организме», и «антибиотики могут вызывать аллергические

реакции» [20, 27]. В ходе исследования среди студентов Катара 42% респондентов сообщили, что антибиотики могут вызвать дисбаланс в собственной бактериальной флоре организма, а 46% заявили, что они «могут уничтожить полезные бактерии, которые обычно живут на коже и в кишечнике» [28]. Однако современные инструкции по применению антибиотиков не содержат рекомендаций об обязательном назначении дополнительных препаратов для микрофлоры, и сопутствующая терапия обоснована только при наличии соответствующих показаний [1, 13, 14, 23]. Очевидно, целесообразность сопроводительной терапии на фоне применения антибактериальных препаратов требует более пристального внимания в ходе занятий со студентами.

Согласно проведённому нами анкетированию, о проблеме АБР осведомлены 99,4% студентов, при этом 95,2% опрошенных считают данный вопрос актуальным для российской медицины. Как показал анализ современных публикаций, абсолютное большинство обучающихся медицинских вузов осведомлены об антибиотикорезистентности, однако нельзя сказать, что все в полной мере осознают важность данной проблемы. Например, только 47,8% студентов ОАЭ и 70% студентов медиков из Шри-Ланки считают АБР важной проблемой отечественной медицины [16, 21]. В Университете Катманду 97,7% студентов медицинского факультета слышали об АБР, но только 62% учащихся считают это актуальной проблемой [27]. Напротив, большинство студентов Великобритании (95%) указали, что проблема АБР значима для их будущей индивидуальной практики [29].

Ограничения исследования. Формат данного исследования не позволяет оценить правильность назначенной терапии, т. е. соотносить определённое заболевание и назначенный антибактериальный препарат — в данном случае требуется анализ медицинской документации, а не ретроспективный анализ лечения. Также в рамках представленного исследования невозможно изучить продолжительность антибиотикотерапии, т. к. разные антибактериальные препараты требуют разного режима приёма в зависимости от особенностей фармакокинетики и показаний для применения.

Заключение

Проведённое исследование имеет огромное значение для оценки вовлечённости будущих медицинских кадров в проблему АБР и рационального применения антибиотиков.

Анкетирование показало высокую осведомлённость студентов старшекурсников об антибиотикорезистентности и серьёзное отношение к дан-

ному вопросу как к актуальной проблеме для российской медицины. Кроме того, студенты продемонстрировали значительную приверженность врачебным рекомендациям относительно лечения антибиотиками. Согласно данным анкетирования, в течение последнего года применяли антибиотики 58,0% опрошенных студентов, при этом большинство старшекурсников применяли антибиотики по назначению врача, соблюдая длительность курса лечения. При этом бактериологическое исследование проводилось только у 27,8% респондентов.

К наиболее значимым результатам, на которые необходимо обратить внимание, можно отнести избыточное назначение амоксициллина с клавулановой кислотой (57,7%). Также важно отметить, что 45,4% студентов применяли антибиотики парентерально, из них половина (50,4%) проводили инъекции дома или в общежитии.

Важно отметить, что большинство студентов считают необходимым применение каких-либо дополнительных препаратов одновременно с антибиотиками (препараты для защиты микрофлоры кишечника, средства для предотвращения аллергических реакций), что не является обоснованным и повышает риск полипрагмазии с развитием побочных эффектов. В рамках подготовки в медицинских вузах следует формировать компетенции в области алгоритмов выбора антибиотиков, безопасности лечения, минимизации использования парентеральных форм препаратов. Особое внимание также следует уделить ограничению необоснованной сопроводительной терапии на фоне применения антибиотиков при отсутствии соответствующих показаний.

В настоящее время для повышения компетенций в области назначения антибиотиков требуется активное внедрение программ дополнительного профессионального образования в отношении рациональной антибиотикотерапии как для студентов, так и для практикующих специалистов, что будет способствовать повышению качества медицинской помощи.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Данное исследование не предусматривало использования личных средств исследователей и внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. М. М. Федотова — составление протокола исследования, разработка гайд-интервью, взаимодействие с этическим комитетом, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; В. Н. Мальчук — написание текста, работа с источниками литературы, координация и согласование анкетирования со студентами, анализ

и интерпретация результатов; В. А. Чурилин — координация и согласование анкетирования со студентами, анализ полученных данных в ходе анкетирования; А. А. Запелова — координация и согласование анкетирования со студентами, анализ полученных данных в ходе анкетирования; Д. О. Яковлева — координация и согласование анкетирования со студентами; Д. Д. Олениус — координация и согласование анкетирования со

студентами. А. М. Каменщикова — составление протокола исследования, разработка гайд-интервью, работа с рукописью; С. В. Федосенко — составление протокола исследования, разработка гайд-интервью, работа с рукописью, финальное утверждение рукописи; О. С. Федорова — составление протокола исследования, разработка гайд-интервью, работа с рукописью, финальное утверждение рукописи.

Литература/References

1. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. 2018; 156. [Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Prochenko D.N. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy medicinskoj pomoshchi. Rossijskie Klinicheskie Rekomendacii. 2018; 156. (in Russian)]
2. Козлов Р.С., Голуб А.В., Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание человечества завтра, Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2019; 21 (4): 310–315. doi: 10.36488/смас.2019.4.310-315. [Kozlov R.S., Golub A.V. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. Clin Microbiol Antimicrob Chemother. 2019; 21 (4): 310–315. doi: 10.36488/смас.2019.4.310-315. (in Russian)]
3. Global action plan on antimicrobial resistance WHO. Library Cataloguing-in-Publication Data Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. doi: 10.13140/RG.2.2.24460.77448.
4. Jim O'Neill. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper_-_Tackling_a_crisis_for_the_health_and_wealth_of_nations_1.pdf. Published 2014. Accessed September 26, 2020.
5. Naylor N.R., Atun R., Zhu N. et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. doi: 10.1186/s13756-018-0336-y.
6. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. Доступно по: <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279129/> Ссылка активна на 23.03.2021. [Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda ot 25 sentyabrya 2017 g. № 2045-r. Dostupno po: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279129/ Ssylka aktivna na 23.03.2021. (in Russian)]
7. Приказ Минздрава России от 11.07.2017 N 403н (ред. от 07.07.2020) «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.09.2017 N 48125). Доступно по: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?rnd=0A5A5C38C7EBB63336DC2B8A31DC3967&req=doc&base=LAW&n=365105&dst=100014&fld=134&stat=refcode%3D16876%3Bdstident%3D100014%3Bindex%3D0#5g49u6mln3c> <<https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?rnd=0A5A5C38C7EBB63336DC2B8A31DC3967&req=doc&base=LAW&n=365105&dst=100014&fld=134&stat=refcode%3D16876%3Bdstident%3D100014%3Bindex%3D0#5g49u6mln3c>>. Ссылка активна на 23.03.2021. [Prikaz Minzdrava Rossii ot 11.07.2017 N 403n (red. ot 07.07.2020) «Ob utverzhdenii pravil otpuska lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya, v tom chisle immunobiologicheskikh lekarstvennyh preparatov, aptechnymi organizacijami, individual'nymi predprinimateljami, imeyushchimi licenziyu na farmaceuticheskuyu deyatel'nost'» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 08.09.2017 N 48125). Dostupno po: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?rnd=0A5A5C38C7EBB63336DC2B8A31DC3967&req=doc&base=LAW&n=365105&dst=100014&fld=134&stat=refcode%3D16876%3Bdstident%3D100014%3Bindex%3D0#5g49u6mln3c> <<https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?rnd=0A5A5C38C7EBB63336DC2B8A31DC3967&req=doc&base=LAW&n=365105&dst=100014&fld=134&stat=refcode%3D16876%3Bdstident%3D100014%3Bindex%3D0#5g49u6mln3c>>. Ssylka aktivna na 23.03.2021. (in Russian)]
8. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (3): 230–237. doi: 10.36488/смас.2019.3.230-237. [Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I. et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PE-HASus 2014–2017». Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2019; 21 (3): 230–237. doi: 10.36488/смас.2019.3.230-237. (in Russian)]
9. Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. 2018; 115 (15): E3463–E3470. doi: 10.1073/pnas.1717295115
10. Van Boeckel T.P., Gandra S., Ashok A. et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. Lancet Infect Dis. 2014; 14 (8): 742–750. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70780-7.
11. Antimicrobial consumption — Annual Epidemiological Report for 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018#no-link>. Accessed January 14, 2021.
12. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. Антибиотики и химиотер. 2019; 64 (3–4): 47–57. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10017. [Yakovlev S.V. New concept of rational use of antibiotics in outpatient practice. Antibiotiki i khimioter. 2019; 64 (3–4): 47–57. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10017. (in Russian)]
13. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г. Мониторинг антибиотикорезистентности: обзор информационных ресурсов. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (2): 163–170. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-163-170. [Kuzmenkov A.Y., Vinogradova A.G. Antimicrobial resistance monitoring: A review of information resources. Bull Sib Med. 2020; 19 (2): 163–170. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-163-170. (in Russian)]
14. Gupta M., Vohra C., Raghav P. Assessment of knowledge, attitudes, and practices about antibiotic resistance among medical students in India. J Fam Med Prim Care. 2019; 8 (9): 2864. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_504_19.
15. Harakeh S., Almatrafi M., Ungapen H. et al. Perceptions of medical students towards antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in Saudi Arabia. BMJ Open Respir Res. 2015; 2 (1): e000078. doi: 10.1136/bmjresp-2014-000078.
16. Jaioun A., Hassan N., Ali A., Jaioun O., Shahwan M., Hassali M. University students' knowledge, attitudes, and practice regarding antibiotic use and associated factors: A cross-sectional study in the United Arab Emirates. Int J Gen Med. 2019; 12: 235–246. doi: 10.2147/IJGM.S200641.
17. Fejza A., Kryeziu Z., Kadrija K., Musa M. Pharmacy students' knowledge and attitudes about antibiotics in Kosovo. Pharm Pract (Granada). 2016; 14 (1): e000078. doi: 10.18549/PharmPract.2016.01.715.
18. Barkus A., Lisauskienė I. Inappropriate habits of antibiotic use among medical specialists and students in Vilnius. Acta medica Litu. 2016; 23 (2). doi: 10.6001/actamedica.v23i2.3330.
19. Dyrbye L.N., West C.P., Satele D., Boone S., Sloan J., Shanafelt T.D. A National study of medical students' attitudes toward self-prescribing and responsibility to report impaired colleagues. Acad Med. 2015; 90 (4): 485–493. doi: 10.1097/ACM.0000000000000604.
20. Scaioni G., Gualano M.R., Gili R., Masucci S., Bert F., Siliquini R. Antibiotic Use: A cross-sectional survey assessing the knowledge, attitudes and practices amongst students of a school of medicine in Italy. PLoS One. 2015; 10 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0122476.
21. Dyar O.J., Hills H., Seitz L.T., Perry A., Ashiru-Oredope D. Assessing the knowledge, attitudes and behaviors of human and animal health students towards antibiotic use and resistance: a pilot cross-sectional study in the UK. Antibiotics. 2018; 7 (1). doi: 10.3390/antibiotics7010010.
22. Hu Y., Wang X., Tucker J.D. et al. Knowledge, attitude, and practice with respect to antibiotic use among Chinese medical students: A multicentre cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15 (6). doi: 10.3390/ijerph15061165.
23. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство «Пре100Принт», 2016; 144. (доступно на сайте www.antimicrob.net). [Strategiya i takтика ratsionalnogo primeneniya antimikrobnnykh sredstv v ambulatornoy praktike: Evraziyskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Yakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafalskogo, T.V.Spichak. M.:Izdatelstvo «Pre100 Print», 2016; 144. (dostupno na saite: www.antimicrob.net). (in Russian)]

24. *Shankar P.R., Partha P., Shenoy N.* Self-medication and non-doctor prescription practices in Pokhara valley, Western Nepal: A questionnaire-based study. *BMC Fam Pract.* 2002; 3 (1): 1–7. doi: 10.1186/1471-2296-3-17.
25. *Harper N.J.N., Cook T.M., Garcez T. et al.* Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018; 121 (1): 159–171. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.014.
26. *Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A., Phillips E.J.* Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019; 393 (10167): 183–198. doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9.
27. *Nepal A., Hendrie D., Robinson S., Selvey L.A.* Knowledge, attitudes and practices relating to antibiotic use among community members of the Rupandehi District in Nepal. *BMC Public Health.* 2019; 19 (1): 1558. doi: 10.1186/s12889-019-7924-5.
28. *Aljanyousi G.F., Abdel-Rahman M.E., El-Heneidy A., Kurdi R., Faisal E.* Public practices on antibiotic use: A cross-sectional study among Qatar University students and their family members. *PLoS One.* 2019; 14 (11). doi: 10.1371/journal.pone.0225499.
29. *Sakeena M.H.F., Bennett A.A., Jamshed S. et al.* Investigating knowledge regarding antibiotics and antimicrobial resistance among pharmacy students in Sri Lankan universities. *BMC Infect Dis.* 2018; 18 (1): 209. doi: 10.1186/s12879-018-3107-8.

Информация об авторах

Федотова Марина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7655-7911. Researcher ID: S-5247-2016. eLIBRARY SPIN-код: 1488-8189. Scopus Author ID: 55913323000

Мальчук Виктория Николаевна — ординатор 2-го года кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0083-3398. eLIBRARY SPIN-код: 1058-9211

Чурилин Владимир Андреевич — ординатор 2-го года кафедры детских хирургических болезней ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7465-4566. eLIBRARY SPIN-код: 5648-9508

Запевалова Алевтина Андреевна — ординатор 1-го года кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4888-1014. eLIBRARY SPIN-код: 8019-5638

Яковлева Дарья Олеговна — ординатор 1-го года кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-9731-0547

Олеnius Данил Дмитриевич — студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6447-2635. eLIBRARY SPIN-код: 1851-3368

Каменицкова Алена Михайловна — исследователь на факультете Здоровья, Этики и Общества, Университет Мaaстрихта, Мaaстрихт, Нидерланды. ORCID: 0000-0002-7745-9819. Scopus Author ID: 57202852086

Федосенко Сергей Вячеславович — д. м. н., профессор, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6655-3300. Researcher ID: R-3620-2016. eLIBRARY SPIN-код: 1730-3808. Scopus Author ID: 55810649200

Федорова Ольга Сергеевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7130-9609. Researcher ID: S-6888-2016 eLIBRARY SPIN-код: 5285-4593. Scopus Author ID: 18436687900.

About the authors

Marina M. Fedotova — Ph. D. in medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7655-7911. Researcher ID: S-5247-2016. eLIBRARY SPIN: 1488-8189. Scopus Author ID: 55913323000

Victoria N. Malchuk — 2nd year resident of the Pediatrics Department with a course of childhood diseases of the Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0083-3398. eLIBRARY SPIN: 1058-9211

Vladimir A. Churilin — 2nd year resident of the Department of Pediatric Surgical Diseases, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7465-4566. eLIBRARY SPIN: 5648-9508

Alevtina A. Zapevalova — 1st year resident of the Pediatrics Department with a course of childhood diseases of the Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4888-1014. eLIBRARY SPIN: 8019-5638

Darya O. Yakovleva — 1st year resident of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-9731-0547

Danil D. Olenius — 6th year student of the Pediatrics Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6447-2635. eLIBRARY SPIN: 1851-3368

Alena M. Kamenshchikova — researcher at the Faculty of Health, Ethics and Society, Maastricht University, Maastricht, Netherlands. ORCID: 0000-0002-7745-9819. Scopus Author ID: 57202852086

Sergey V. Fedosenko — D. Sc. in medicine, Professor, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6655-3300. Researcher ID: R-3620-2016. eLIBRARY SPIN: 1730-3808. Scopus Author ID: 55810649200

Olga S. Fedorova — D. Sc. in medicine, Professor, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7130-9609. Researcher ID: S-6888-2016 eLIBRARY SPIN: 5285-4593. Scopus Author ID: 18436687900.

Методы и подходы для определения антибиотиков

А. К. М. АЛСОВЭЙДИ¹, О. А. КАРАВАЕВА², *О. И. ГУЛИЙ^{2,3}

¹ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Саратов, Российская Федерация

² Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, Российская Федерация

³ Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов, Российская Федерация

Methods and Approaches for Antibiotics Detection

ALI KADHIM MOHAMMED ALSOWAIDI¹, OLGA A. KARAVAEVA², *OLGA I. GULIY^{2,3}

¹ Saratov State University, Saratov, Russian Federation

² Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, Saratov, Russian Federation

³ Saratov State Vavilov Agrarian University, Saratov, Russian Federation

Резюме

Антибактериальные препараты являются одними из самых важных лекарств, используемых в здравоохранении и ветеринарии. Широкое использование антибиотиков привело к значительному загрязнению окружающей среды и, особенно, водных ресурсов. В связи с этим актуальным является проблема контроля содержания антибиотиков в лекарственных формах, а также их определение в жидкостях, в продуктах питания, сточных водах фармацевтических предприятий и других объектах. Для обнаружения антибиотиков используют микробиологические, спектрофотометрические, флуориметрические, хемилюминесцентные, хроматографические, а также биосенсорные методы. В статье приводится обзор методов и подходов для определения антибиотиков. Показан прогресс в разработке биосенсорных систем для анализа антибиотиков.

Ключевые слова: антибиотики; методы определения; биосенсоры; аптамеры; антитела; микробные клетки

Для цитирования: Алсовэйдиди А. К. М., Караваева О. А., Гулий О. И. Методы и подходы для определения антибиотиков. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 1–2: 53–61. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-53-61.

Abstract

Antibacterial drugs are some of the most important medications used in health and veterinary medicine. The widespread use of antibiotics has led to significant pollution of the environment and water resources, in particular. In this regard, the problem of controlling antibiotic content in dosage forms, as well as their detection in liquids, food products, waste waters of pharmaceutical enterprises, and the other objects, is urgent. Microbiological, spectrophotometric, fluorimetric, chemiluminescent, chromatographic, as well as biodection methods are used to identify antibiotics. The article provides a brief overview of methods and approaches for the detection of antibiotics. Progress in the development of biosensor systems for the analysis of antibiotics has been shown.

Keywords: antibiotics; determination methods; biosensors; aptamers; antibodies; microbial cells

For citation: Alsowaidi A. K. M., Karavaeva O. A., Guliy O. I. Methods and approaches for antibiotics detection. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 1–2: 53–61. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-53-61.

Введение

Фармацевтический рынок является одним из самых высокодоходных и быстрорастущих секторов мировой экономики. Совокупный объем продаж антибиотиков 4 основных групп (цефалоспорины, макролиды, хинолоны и пенициллины) охватывает около 82% мирового объема продаж [1]. Широкое применение антибиотиков приводит к антибиотикорезистентности и появлению антибиотиков в окружающей среде и

продуктах питания. Загрязнение антибактериальными средствами и накопление их в окружающей среде — это проблема загрязнения не только антибиотиками, но и различными биологически активными соединениями в целом (лекарства, метаболиты лекарств или эндокринные разрушители). Из-за возможности попадания потенциальных загрязнителей в круговорот воды, особый интерес представляет анализ воды на наличие антибиотиков. В связи с этим актуальным является определение антибактериальных

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: пр-т Энтузиастов, 13, Институт биохимии и физиологии растений, г. Саратов, 410049. E-mail: gulyi_olga@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 13 Entuziastov ave., Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Saratov, 410049 Russian Federation. E-mail: gulyi_olga@mail.ru

препаратов в жидкостях, в продуктах питания, сточных водах фармацевтических предприятий и других объектах. В статье приводится обзор современных методов определения антибиотиков.

Микробиологические методы

Микробиологические методы анализа являются исторически первыми, которые применяются и в настоящее время для определения содержания антибиотиков в биологических средах [2–3]. Методы основаны на способности антибиотиков диффундировать в агаровую среду, содержащую определённый вид бактерий с высокой чувствительностью к антибиотикам, и задерживать процесс размножения бактерий. Это приводит к образованию прозрачных зон подавления роста, по диаметру которых устанавливают концентрацию антибиотика.

Данные методы характеризуются высокой чувствительностью определения, но достаточно длительны [4]. Широкая специфичность этих методов не позволяет проводить идентификацию отдельных антибиотиков, поэтому такие методы применяют, в основном, для качественного контроля. Ферментные методы являются достаточно быстрыми (время проведения анализа около 20 мин) и основаны на специфическом эффекте ингибирования активности определённых ферментов в присутствии антибиотиков [5].

Несмотря на то, что микробиологические методы не нуждаются в сложном оборудовании и доступны для клинических лабораторий, они практически не применяются для мониторинга антибиотиков. Это связано с продолжительностью анализа, отсутствием специфичности и невысокой точностью при определении больших концентраций, так как размножение и развитие микроорганизмов зависит от температуры, времени выдержки и др. Отклонение от оптимальной температуры влияет на чувствительность тест-микроба по отношению к определяемым веществам. Вместе с тем для изучения фармакокинетики антибиотиков микробиологические методы применяются довольно часто [6].

Аналитические методы

Аналитические методы обнаружения антибиотиков можно разделить на две группы: подтверждающие и скрининговые [7].

- Подтверждающие методы зависят от свойств жидкостной хроматографии наряду с масс-спектрометрией при определении концентраций аналита. Другие методы обнаружения включают комбинацию подходов, основанных на жидкостной хроматографии и УФ или электрофорезе [7].

- Скрининговые методы, в основном, используются для получения полуколичественных измерений. Этот подход применяется благодаря довольно низкой вероятности получения ложноположительных данных, простоте эксплуатации, быстрому периоду анализа, экономической эффективности и хорошей избирательности.

Хроматографические методы анализа используются для разделения и определения различных групп антибиотиков, поскольку характеризуются высокой избирательностью, но требуют значительных временных затрат и дороги в эксплуатации. При определении остаточных количеств антибиотиков в биологических объектах проводят их предварительное концентрирование. Например, в работе [6] показано определение цефтриаксона в крови и тканях (печень, лёгкие) здоровых крыс методом ионообменной хроматографии с УФ-детектированием. Техника ионного обмена позволяет концентрировать разбавленные пробы непосредственно на аналитической колонке, без потери эффективности разделения. Отсутствие этапа твердофазного концентрирования образца на отдельной колонке значительно снижает время и трудоёмкость анализов.

Для определения антибиотиков успешно применяются высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография (ЖХ), хромато-масс-спектрометрия (ХМС), капиллярный электрофорез. ВЭЖХ является одним из самых эффективных, селективных и чувствительных методов [6], поэтому он широко применяется при анализе лекарственных средств. ВЭЖХ — метод разделения веществ на мелкозернистых сорбентах (с частицами размером менее 15 мкм) при повышенном давлении, метод позволяет разделять смеси, содержащие десятки и сотни компонентов.

Описано достаточно много работ по применению ЖХ для определения различных антибиотиков, например, таких как ванкомицин [8], меропенем [9] и другие карбапенемы [10], цефалоспорины [11], гемифлоксацин мезилат [12], амоксициллин [13] и неомидин В [14] в плазме, сыворотке крови и моче человека.

Крайне востребовано применение наночастиц (НЧ) в качестве компонентов иммунохроматографических тестов для определения антибиотиков, позволяющих за 5–10 мин (время движения пробы по мембранам тест-полоски) устанавливать наличие и оценивать содержание контролируемого соединения на основании связывания окрашенной метки. Используемые в иммунохроматографическом анализе (ИХА) комплексы НЧ — антитело (Ат) обеспечивают распознавание аналита (с помощью Ат), как показано в работе [15] при определении ампициллина и тетрациклина.

В другом исследовании [16] ИХА был применён для одновременного обнаружения ципрофлоксацина и хлорамфеникола, антибиотиков групп фторхинолонов и амфениколов в молочных продуктах. ИХА проводился в формате прямой конкуренции с использованием НЧ золота в качестве метки.

Антитела и антигены являются эффективными и высокоспецифичными инструментами для диагностики. Иммуноферментный анализ (ИФА) — лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных низкомолекулярных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген–антитело. Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала. ИФА нашёл широкое применение для определения остаточных количеств антибиотиков, особенно в качестве рутинных скрининговых методов [17]. В работе [18] описан колориметрический конкурентный метод прямого ИФА с использованием поликлональных Ат для определения остатков неомицина в продуктах питания животного происхождения, предел обнаружения составляет 0,1 мкг/кг, при этом перекрёстной реактивности антител с другими аминокликозидами не наблюдалось.

Авторами исследования [19] описан метод быстрой и высокоспецифичной поляризационной флуоресценции ИФА для мониторинга остатков энрофлоксацина в продуктах питания животного происхождения (свиной печени и курицы). Анализ занял 8 мин без учёта предварительной обработки образца.

Колориметрия и спектрофотометрия в видимом свете также активно применяются для определения антибиотиков. Основным достоинством колориметрических методов определения являются их простота, скорость и сравнительно высокая точность, недостатком является их малая специфичность [6]. Для колориметрического определения антибиотики превращают в окрашенные производные. При этом используют цветные реакции либо с самими антибиотиками, либо с продуктами их расщепления.

При спектрофотометрии применяют ультрафиолетовый свет, поскольку большинству антибиотиков свойствен характерный спектр поглощения в ультрафиолетовой области. Недостатком этих методов является возможность определения антибиотиков лишь в чистых образцах. Например, описаны спектрофотометрический и спектрофлуориметрический способы обнаружения 4 пенициллинов (амоксициллина, бакампициллина, пиперациллина и сультамициллина) и 10 цефалоспориновых антибиотиков в фармацевтических препаратах, которые

основаны на окислении антибиотиков церием (IV) в среде, содержащей H_2SO_4 , при $100^\circ C$ [20].

В работе [21] показана возможность определения амоксициллина, цефалексина, ампициллина и цефрадина спектрофотометрически в чистом виде и в фармацевтических препаратах, метод основан на гидролизе исследуемого препарата в основной среде и восстановлении образующегося гидролизованного продукта.

Инфракрасная спектроскопия является специфичным методом для качественного и количественного определения антибиотиков. При использовании данного метода обычно достигается точность, равная точности спектрофотометрии в ультрафиолетовом свете [22]. Однако при анализе веществ в растворах необходимо выбрать подходящий растворитель, который сам бы не поглощал инфракрасные лучи в данной области.

Флуориметрия — это один из наиболее чувствительных методов определения антибиотиков, приближающийся по своей чувствительности к биологическим методам. В основном, данный метод применяется для определения тетрациклиновых антибиотиков, которые сами по себе флуоресцируют жёлтым светом в умеренной щелочной среде. Антибиотики, которые сами по себе не флуоресцируют и не образуют флуоресцирующих продуктов разложения также можно определять флуориметрическим путём с подходящим флуоресцирующим веществом и выделения подходящего дополнительного соединения. Например, описан флуориметрический метод определения ампициллина с пределом обнаружения 0,05 мкг/мл [23].

Иной подход описан в работе [24], в которой авторы разработали протокол применения микроплашетов с помощью двух дополнительных методов: спектрофлуориметрии и стандартного микробиологического определения антибиотиков. Результаты позволили изучать влияние дозы и выведения на внутрибактериальное накопление антибиотиков, а также определять низкие концентрации антибиотиков.

Антибиотики, содержащие в своей молекуле восстанавливающиеся группы (например, нитрогруппы, кетогруппы, примыкающие к одной или более двойной связи, альдегидные группы, карбокисильные группы, примыкающие к двойным связям) либо имеющие хиноподобную структуру, могут быть восстановлены на ртутном капельном электроде и поэтому могут определяться полярографически. Например, в работе [25] разработан и апробирован дифференциальный импульсный полярографический метод прямого определения амоксициллина и ципрофлоксацина в фармацевтических препаратах.

Особенность методов электрохимического анализа состоит в том, что в анализируемую си-

стему не вводятся какие-либо химические реагенты, а используются процессы, связанные с переносом ионов или электронов. Из электрохимических методов для определения антибиотиков в биологических жидкостях и фармацевтических формах чаще всего применяются вольтамперометрия и потенциометрия. Различные варианты вольтамперометрии (циклическая, адсорбционная, инверсионная, дифференциальная импульсная) используются для определения основных групп антибиотиков. Перспективы использования электрохимического анализа для определения антибиотикочувствительности продемонстрированы в работе [22].

Авторами другого исследования [26] предлагается использовать электроаналитический метод на основе прямоугольной вольтамперометрии для одновременного определения амоксициллина и нестероидного противовоспалительного препарата нимесулида в моче и пробах окружающей среды.

Для чувствительного определения амоксициллина было разработано электрохимическое устройство, основанное на комбинации наноматериалов [27]. Морфологические, структурные и электрохимические характеристики наноструктурированного материала оценивали с использованием методов дифракции рентгеновских лучей, конфокальной микроскопии, просвечивающей электронной микроскопии и вольтамперометрии. Синергизм между этими материалами увеличивал электрохимическую активность, скорость переноса электронов и площадь поверхности электрода, что приводило к высокой величине анодного пикового тока для определения амоксициллина. Электрохимическое определение антибиотика проводили с помощью прямоугольной вольтамперометрии. Представленный метод может быть альтернативным не только для анализа фармацевтических продуктов и клинических образцов (моча), но и для исследования качества пищевых продуктов (образцы молока).

Другие методы, такие как кондуктометрия и амперметрическое (полярометрическое) титрование, используются крайне редко для определения антибиотиков. Амперметрическое (полярометрическое) титрование является достаточно точным, однако недостаточно специфичным методом, по сравнению с обычной непосредственной полярографией. Тем не менее, в работе [28] электрохимический анализ дыхания клеток на основе феррицианида был адаптирован для применения в тестах по определению чувствительности к противомикробным препаратам широкого спектра действия. Тестовые культуры клеток обрабатывали лекарственным препаратом и с помощью амперметрического анализа измеряли гибель клеток, вызванную лекарством.

Присутствие окисляемой серы в молекулярной структуре антибиотиков (например, ампициллин, пенициллин, линкомицин, цефалоспорин и сульфаниламид) позволяет напрямую определять её с помощью импульсной амперометрии, как описано в работе [29]. Импульсная амперометрия — это электрохимический метод обнаружения, при котором импульсная форма волны потенциал–время на поверхности электрода для электрокаталитического окисления аналитов пропорционально концентрации антибиотика. Интеграция тока в сочетании с быстро изменяющимися потенциалами напряжения называется интегрированным импульсным амперометрическим обнаружением.

При детекции антибиотиков также применяют радиоактивные и тяжёлые изотопы. Меченые препараты можно применять как для аналитического контроля при производстве, так и для решения основных проблем действия антибиотиков на микроорганизм и макроорганизм, для объяснения механизмов всасывания, циркуляции, накопления и выведения антибиотиков. Возможности применения изотопов для определения воздействия антибиотиков на бактерии показаны в обзорах [30, 31].

Определение антибиотиков при помощи препаратов, меченных изотопами, проводят обычным методом разбавления изотопов. Этот способ применим для анализа образца любой химической природы, если только из него можно получить хотя бы небольшое количество чистого антибиотика. Например, к культуральной жидкости прибавляют заранее известное количество чистого меченого антибиотика с известной удельной радиоактивностью. При этом меченый препарат в определённой степени разбавляют антибиотиком, содержащимся в образце. Затем из жидкости выделяют антибиотик и несколько раз перекристаллизовывают до постоянной удельной радиоактивности. Поскольку изотопы нельзя определить простыми физическими методами, степень разбавления меченого препарата, содержащегося и в выделенном антибиотике, а также его удельная радиоактивность будут обратно пропорциональны содержанию антибиотика в культуральной жидкости.

Например, в работе [32] продемонстрирована возможность применения стабильных изотопов и лазерной масс-спектрометрии для визуализации роста бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*) и определения их устойчивости к антибиотикам на примере меропенема, тобрамицина и ципрофлоксацина.

Основная сложность определения антибиотиков в биологических жидкостях обусловлена их низкой концентрацией на фоне большого избытка мешающих веществ. Недостаточная чувствительность и селективность большинства методов при определении антибиотиков в био-

логических средах обуславливают необходимость их предварительного концентрирования, а дополнительная операция концентрирования влияет на точность анализа и увеличивает время анализа. Довольно часто при определении антибиотиков необходимо проводить анализ на достаточно большом количестве образцов, поэтому для решения данных вопросов активно развиваются биосенсорные методы экспресс-анализа.

Биосенсорные методы для определения антибиотиков

Одним из перспективных направлений для определения антибиотиков являются биосенсорные системы, которые отличаются высокой чувствительностью и селективностью, оперативностью получения результата и возможностью работы вне лабораторных условий. Однако биосенсоры имеют ряд ограничений, связанных как со стабильностью работы, так и со стерилизацией отработанных образцов.

Биосенсоры представляют собой компактные аналитические приборы, сочетающие три основных компонента: чувствительный биологический объект, трансдьюсер и генератор сигнала. В биосенсорах используются различные механизмы преобразования на основе генерирования сигналов (электрохимического, оптического и др.) или изменения свойств (например, изменения массы) после формирования комплекса [33]. Для определения антибиотиков всё чаще применяются биосенсоры, обладающие различной конструкцией и механизмом действия [34, 35].

Одними из наиболее популярных биосенсоров являются электрохимические, они создавались с целью объединения чувствительности электрохимического детектора и специфичности активного слоя. Например, в работе [36] описан электрохимический биосенсор на основе принципов аффинности для обнаружения остатков цефтиофура в образцах мяса с помощью спектроскопии электрохимического импеданса.

Возможности сенсора на основе стеклоглиноидного электрода и плёнок хитозана для определения норфлоксацина в фармацевтических препаратах, синтетической моче и сыворотке в присутствии дофамина, кофеина и мочевины кислоты продемонстрированы в работе [37]. Морфологические, структурные и электрохимические характеристики наноструктурированного материала оценивали с помощью спектроскопии, рентгеновской дифракции, просвечивающей электронной микроскопии и вольтамперометрии.

Самая большая группа биосенсоров, используемых для обнаружения антибиотиков,

основана на использовании иммунохимических реакций биораспознавания — иммуносенсоры (ИС). ИС — устройства, состоящие из специфичного антигена/антитела, связанного поверхностью датчика. В работе иммуносенсоров обязательно принимают участие антитела, выступающие в качестве определяемых соединений или распознающих молекул. В последнем случае их иммобилизуют на сенсоре или вводят в пробу при выполнении конкурентного формата анализа. Наиболее часто применяемые ИС — электрохимический и оптический, последний чаще всего является биосенсором поверхностного плазмонного резонанса (ППР). Хотя иммуносенсоры очень селективны, скорость анализа зависит от времени инкубации, необходимого для образования комплекса антиген–антитело. Кроме того, полная регенерация датчика также может занять довольно много времени [38, 39].

Среди иммуносенсоров выделяют четыре основных типа датчиков: измерители электрохимических процессов (потенциметрия, амперометрия); измерители массы (пьезоэффект); измерители тепла (колориметрия); измерители оптических свойств.

Например, в работе [40] представлен одноразовый амперометрический магнитоиммуносенсор, включающий использование антител, иммобилизованных на поверхности магнитных шариков с белком G (ProtG-MB) и угольных электродов с трафаретной печатью для количественного и специфичного определения остатков тетрациклинов в молоке. Для решения проблемы определения остатков антибиотиков в молоке авторы другой работы [41] предложили объединить иммунофлуоресцентный анализ на основе многоцветных квантовых точек (QD) и метод матричного анализа для одновременного, чувствительного и визуального обнаружения стрептомицина, тетрациклина и пенициллина G в молоке в нескольких образцах за один прогон (высокопроизводительный анализ).

Применение для аффинного взаимодействия аптамеров — молекул некоторых пептидов, коротких полимеров нуклеиновых кислот ДНК или РНК, а также их фрагментов (линейных олигонуклеотидов) — явилось началом разработки аптасенсоров. По специфичности взаимодействий аптамеры подобны антителам, но отличаются большей устойчивостью и способностью к обратимой денатурации, могут быть химически синтезированы, обладают высокой термической стабильностью, легко модифицируются и иммобилизуются [42]. Для получения аптамеров с заданными свойствами была предложена технология SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment) — си-

стематическая эволюция лигандов путём экспоненциального обогащения [43]. Описаны биосенсоры на основе аптамера (аптасенсеры) для определения антибиотиков [44–47]. Возможности применения флуоресцентных аптасенсоров разработаны для определения стрептомицина [48] и хлорамфеникола [49], а также люминесцентный метод на основе аптамеров для определения канамицина [50].

Молекулярный импринтинг (МИП) (*англ.* molecular imprinting) — метод получения «молекулярных отпечатков», основанный на полимеризации функциональных мономеров в присутствии специально введённых целевых молекул-темплатов (от *англ.* template — шаблон) широко применяется в биосенсорных системах для определения антибиотиков [51–55]. Например, в работе [56] коллективом авторов проведён подбор условий синтеза наночастиц полимеров с МИП для применения в качестве распознающего слоя пьезоэлектрического сенсора для высокочувствительного определения рактопамина в водных средах.

Методы электроакустического анализа также используются в качестве основы сенсорной системы при анализе антибиотиков. Акустические датчики в сравнении с некоторыми другими видами датчиков имеют некоторые преимущества, поскольку они способны обнаруживать изменения сразу двух типов параметров среды: механических (упругость, вязкость, плотность) и электрических (диэлектрическая проницаемость и проводимость). Акустические датчики считывают изменения характеристик акустических волн при распространении в пьезоэлектрическом кристалле, соприкасающимся со средой. Пьезоэлектрические кристаллы бывают нескольких типов: ниобат лития (LiNbO_3), кварц ($\alpha\text{-SiO}_2$), лангасит ($\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$), лангатаат ($\text{La}_3\text{Ga}_{5.5}\text{Ta}_{0.5}\text{O}_{14}$), танталат лития (LiTaO_3) и др.

Среди большого количества вариантов акустических датчиков особенно выделяются те, которые основаны на пьезоэлектрических резонаторах и на линиях задержки на поверхностных (пластинчатых) акустических волнах. Впервые возможность применения акустических датчиков для определения антибиотиков была показана на примере сенсора на основе поверхностных акустических волн и пенициллина G в молоке [57].

Датчики, основанные на резонаторах с продольным электрическим полем, при контакте с жидкостью способны реагировать только на изменение механических свойств жидкости, практически не захватывая электрические, в то время как датчики с поперечным электрическим полем имеют более высокий потенциал для исследования свойств различных жидкостей, в том

числе и биологических суспензий, за счёт возможности работы с двумя параметрами среды одновременно.

В отличие от резонаторов с продольным электрическим полем у датчиков с поперечным электрическим полем электроды расположены на одной стороне подложки, а акустическая волна распространяется между электродами. При этом чувствительная поверхность, граничащая с жидкостью или биохимическим слоем исследуемого образца, остаётся свободной, и исследуемая жидкость не контактирует с электродами. Поверхность датчика свободная от металлизации позволяет реагировать как на механические свойства исследуемого образца, так и на электрические.

На основе резонаторов с поперечным электрическим полем разработано два типа акустических биодатчиков — с иммобилизацией компонентов анализа на поверхности датчика и без их иммобилизации. В первом случае используют плёнки биорецепторы, закрепляемые на поверхности пьезоэлектрического кристалла на пути следования акустической волны. Взаимодействие такого типа приводит к изменениям характерного аналитического сигнала (фаза и амплитуда выходного сигнала, резонансная частота, электрический импеданс/адмиттанс и т.д.). Например, в работе [58] показана возможность применения иммуносенсора, включающего пьезоэлектрический резонатор и слой электрогенерированного полимера для определения антибиотиков в мясе, молоке, яйцах, мёде.

Наряду с использованием акустических биосенсоров с активными слоями возможно изучение биомолекулярных взаимодействий непосредственно в растворах, без нанесения на поверхность резонатора специфичных антител или компонентов анализа. Например, в работе [59] показаны возможности пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем для определения антибактериальной активности антибиотиков на примере полимиксина.

Поскольку антибиотики активны в отношении бактерий, последние могут выступать в качестве чувствительного элемента биосенсорной системы для определения антибактериальных препаратов. Принцип действия таких сенсоров основан на ингибировании ферментативной активности бактерий под действием антибиотиков, как показано в работах [60–62], при этом регистрируемый сигнал зависит от концентрации препарата.

В другой работе [63] предложена сенсорная система на основе свехвысокочастотного резонатора и микробных клеток, иммобилизованных на плёнках полистирола, в качестве чувствительного элемента сенсора для определения ан-

тибиотиков.

Оптические сенсоры, в том числе на основе поверхностного плазмонного резонанса (ППР), довольно часто используются для количественного определения остатков антибактериальных препаратов в пищевой промышленности [64–66]. Оптические сенсоры особенно привлекательны для применения с целью прямого (без метки) обнаружения антибиотиков. Принцип действия этих датчиков основан на измерении физических параметров, таких как интенсивность поглощения и отражения света, интенсивность люминесценции и т. д. [64].

Весьма важным направлением развития сенсорных систем для анализа антибиотиков является использование гибридных методов, которые сочетают электрохимию с оптическими методами для мониторинга и анализа биохимических процессов, как показано в работе [67]. Авторами другого исследования [68] разработан датчик ППР в сочетании с наноразмерной полимерной плёнкой с молекулярным отпечатком в качестве элемента распознавания для селективного обнаружения антибиотика ципрофлоксацина. Интересный подход к распознаванию антибиотиков был описан в работе [69] с использованием функционализированных наночастиц золота для усиления сигнала ППР и повышения чувствительности сенсора при определении аминогликозидов (неомицина, канамицина, стрептомицина) в образцах молока.

Разработана мультиплексная оптическая сенсорная система для анализа сульфаниламидов в сыром молоке при их связывании с иммобилизованными иммунореагентами с помощью оптического сенсорного устройства [70]. Например, в работе [71] показана возможность применения метода электрооптического анализа для определения ампициллина при воздействии на бактерии. Используемый метод основан на регистрации изменений анизотропии поляризуемости клеток при воздействии определяемого препарата.

Заключение

Антибактериальные препараты являются одними из самых важных лекарств, используемых в здравоохранении и ветеринарии. Чрезмерное использование антибиотиков приводит

не только к широкому их распространению в окружающей среде, но и загрязнению водных ресурсов. Поэтому важно проводить анализ воды, в том числе и питьевой воды, на наличие антибиотиков. Как показано в данном материале, для обнаружения антибиотиков используют микробиологические, спектрофотометрические, флуориметрические, хемилюминесцентные, различные варианты хроматографических методов, в том числе высокоэффективную жидкостную хроматографию и хромато-масс-спектрометрию, инверсионную вольтамперометрию, электроаналитическое определение с модифицированными электродами. В идеале, чтобы вызвать наиболее эффективный ответ на воздействие антибиотика, необходима сеть биосенсоров «скоростного типа», чтобы служить в качестве первоначального предупреждения о наличии/отсутствии антибактериального препарата в диагностируемом образце. Для достижения этой цели желательно использовать портативный биосенсор с высокой чувствительностью и точностью, который может обнаруживать антибиотик в режиме реального времени.

Классические микробиологические методы анализа для определения антибиотиков являются весьма важным предварительным условием и выбором критерия для дальнейшего детального изучения с помощью биосенсорной техники. Продолжение исследований для улучшения зондов и платформ должно привести к созданию эффективных биосенсоров, которые могут быть использованы в реальных образцах для анализа антибиотиков. В целом, область биосенсоров включает широкий спектр с большим потенциалом роста в ближайшем будущем. Дальнейшая стандартизация и автоматизация биосенсорных методов позволит расширить круг их применения и использования для анализа антибиотиков в микробиологии, биотехнологии, ветеринарии, медицине, защите окружающей среды.

Литература/References

1. Antibiotic Resistance Protocols: Second Edition, Gillespie S.H., McHugh T.D. (eds.), *Methods in molecular biology*. Springer Science+Business Media. LLC 2010; 642.
2. Drug resistance in microorganisms — Handbooks, manuals, etc. [DNLM: 1. Microbial Sensitivity Tests — methods — Laboratory Manuals. 2. Antibacterial Agents — pharmacology — Laboratory Manuals. 3. Drug Resistance, Bacterial — Laboratory Manuals. QW 25.5 M6 M2945 2005] I. Cavalieri, Stephen J. II. American Society for Microbiology.

3. Кулапина Е.Г., Баринаова О.И., Кулапина О.И., Ути, И.А., Снесарев С.В. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах (обзор). *Антибиотики и химиотер.* 2009; 54 (9–10): 53–60. [Kulapina E.G., Barinova O.V., Kulapina O.I., Uti I.A., Snesarev S.V. Modern methods of antibiotic determination in biological samples and drugs (review). *Antibiot Khimioter.* 2009; 54 (9–10): 53–60. Russian. PMID: 20415266. (in Russian)]
4. Riediker S., Diserens J.-M., Stadler R.H. Analysis of β -lactam antibiotics in incurred raw milk by rapid test methods and liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49: 4171–4176. doi: 10.1021/jf010057k.

5. *Althaus R.L., Molina M.P., Rodriguez M., Fernandez N.* Detection limits of β -lactam antibiotics in ewe milk by penzym enzymatic test. *J. Food Prot.* 2001; 64: 1844–1847. doi: 10.4315/0362-028X-64.11.1844.
6. *Кулапина Е.Г., Барينوва О.И., Кулапина О.И., Утц И.А., Снесарев С.В.* Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах (обзор). *Антибиотики и химиотер.* 2009; 54 (9–10): 53–60. [Kulapina E.G., Barinova O.V., Kulapina O.I., Uts I.A., Snesarev S.V. Modern methods of antibiotic determination in biological samples and drugs (review). *Antibiot Khimioter.* 2009; 54 (9–10): 53–60. Russian. PMID: 20415266. (in Russian)]
7. *Cháfer-Pericás C., Maquieira Á., Puchades R.* Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. *Trends Anal Chem.* 2010; 29:1038–1049.
8. *Abu-Shandi K.H.* Determination of vancomycin in human plasma using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal Bioanal Chem.* 2009; 395 (2): 527–532.
9. *Elragehy N.A., Abdel-Moety E.M., Hassan N.Y., Rezk M.R.* Stability-indicating determination of meropenem in presence of its degradation product. *Talanta.* 2008; 77 (1): 28–36. doi: 10.1016/j.talanta.2008.06.045.
10. *Mattoes H.M., Kuti J.L., Drusano G.L., Nicolau D.P.* Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther.* 2004; (8): 1187–1198. doi: 10.1016/s0149-2918(04)80001-8.
11. *Nemutlu E., Kır S., Katlan D., Bektaş M.S.* Simultaneous multiresponse optimization of an HPLC method to separate seven cephalosporins in plasma and amniotic fluid: application to validation and quantification of cefepime, cefixime and cefoperazone. *Talanta.* 2009; 80 (1): 117–126. doi: 10.1016/j.talanta.2009.06.034.
12. *Rote A.R., Pingle S.P.* Reverse phase-HPLC and HPTLC methods for determination of gemifloxacin mesylate in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009; 877 (29): 3719–3723. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.08.013. Epub 2009 Aug 18.
13. *Pires de Abreu L.R., Ortiz R.M., de Castro S.C., Pedrazzoli J. Jr.* HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after a single dose administration. *J Pharm Pharm Sci.* 2003; 6 (2): 223–230.
14. *Hanko V.P., William R.L., Dasenbrock C.O., Rohrer J.S.* Determination of sulfur-containing antibiotics using high-performance liquid chromatography with integrated pulsed amperometric detection. *Drug Dev Res.* 2001; 53 (4): 268–280. doi: 10.1002/ddr.1196.
15. *Berlina A.N., Bartosh A.V., Sotnikov D.V., Zherdev A.V., Xu C., Dzantiev B.B.* Complexes of gold nanoparticles with antibodies in immunochromatography: comparison of direct and indirect immobilization of antibodies for the detection of antibiotics. *Nanotechnol Russia.* 2018; 13: 430–438. doi: 10.1134/S195078018040031.
16. *Hendrickson O.D., Zvereva E.A., Shanin I.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B.* Development of a multicomponent immunochromatographic test system for the detection of fluoroquinolone and amphenicol antibiotics in dairy products. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2019; 99 (8): 3834–3842. doi: 10.1002/jsfa.9605.
17. *Gazzaz S.S., Rasco B.A., Dong F.M.* Application of immunochemical assays to food analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1992; 32: 197–229. doi: 10.1080/10408399209527597.
18. *Wang S., Xu B., Zhang Y., He J.X.* Development of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of neomycin residues in pig muscle, chicken muscle, egg, fish, milk and kidney. *Meat Sci.* 2009; 82: 53–58. doi: 10.1016/j.meatsci.2008.12.003. Epub 2008 Dec 14
19. *Shen X., Chen J., Lv S., Sun X., Dzantiev B.B., Eremin S.A., Zherdev A.V., Xu J., Sun Y., Lei H.* Fluorescence polarization immunoassay for determination of enrofloxacin in pork liver and chicken. *Molecules.* 2019; 24: 4462. doi:10.3390/molecules24244462.
20. *Walily A.F.M. El., Gazy A.A.K., Belal S.F., Khamis E.F.* Use of cerium (IV) in the spectrophotometric and spectrofluorimetric determinations of penicillins and cephalosporins in their pharmaceutical preparations. *Spectrosc Lett.* 2000; 33: 931–948. doi: 10.1080/00387010009350169.
21. *Al-Momani I.F.* Flow-injection spectrophotometric determination of amoxicillin, cephalixin, ampicillin, and cephadrine in pharmaceutical formulations. *Anal Lett.* 2004; 37: 2099–2110. doi: 10.1081/AL-200026683.
22. *Islam R., Luu H.T.L., Kuss S.* Review — electrochemical approaches and advances towards the detection of drug resistance. *J Electrochemical Society.* 2020; 167: 045501.
23. *Raksawong P., Nurek P., Chullasat K., Kanatharana P., Bunkoed O.* A polypyrrole doped with fluorescent CdTe quantum dots and incorporated into molecularly imprinted silica for fluorometric determination of ampicillin. *Microchim Acta.* 2019; 186: 338. doi: 10.1007/s00604-019-3447-0.
24. *Dumont E., Vergalli J., Conraux L., Taillier C., Vassort A., Pajovic J., Réfrégiers M., Mourez M., Pagès J.M.* Antibiotics and efflux: combined spectrofluorimetry and mass spectrometry to evaluate the involvement of concentration and efflux activity in antibiotic intracellular accumulation. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74 (1): 58–65. doi: 10.1093/jac/dky396.
25. *Salam A.H. Al-Ameri, Najlah M.H.* Al-Waeli Differential pulse polarographic study of amoxicillin and ciprofloxacin and its determination in pharmaceuticals. *Int J Bioanal Methods Bioequival Stud.* 2016; 3 (1): 47–54. doi: dx.doi.org/10.19070/2470-4490-150006.
26. *Deroco P.B., Rocha-Filho R.C., Fatibello-Filho O.* A new and simple method for the simultaneous determination of amoxicillin and nimesulide using carbon black within a dihexadecylphosphate film as electrochemical sensor. *Talanta.* 2018; 179: 115–123. doi: 10.1016/j.talanta.2017.10.048.
27. *Wong A., Santos A.M., Cincotto F.H., Moraes F.C., Fatibello-Filho O., Sotomayor M.D.P.T.* A new electrochemical platform based on low cost nanomaterials for sensitive detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices. *Talanta.* 2020; 206: 120252. doi: 10.1016/j.talanta.2019.120252.
28. *Chotinantakul K., Suginta W., Schulte A.* Advanced amperometric respiration assay for antimicrobial susceptibility testing. *Anal Chem.* 2014; 86 (20): 10315–22. doi: 10.1021/ac502554s. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25222107.
29. *Hanko V.P., William R.L., Dasenbrock C.O., Rohrer J.S.* Determination of sulfur-containing antibiotics using high-performance liquid chromatography with integrated pulsed amperometric detection. *Drug Dev Res.* 2001; 53 (4): 268–280. doi: 10.1002/ddr.1196.
30. *Auletta S., Galli E., Lauri C., Martinelli D., Santino I., Signore A.* Imaging bacteria with radiolabelled quinolones, cephalosporins and siderophores for imaging infection: a systematic review. *Clin Transl Imaging.* 2016; 4: 229–252. doi: 10.1007/s40336-016-0185-8.
31. *Vrioni G., Tsiamis C., Oikonomidis G., Theodoridou K., Kapsimali V., Tsakris A.* MALDI-TOF mass spectrometry technology for detecting biomarkers of antimicrobial resistance: current achievements and future perspectives. *Ann Transl Med.* 2018; 6 (12): 240.
32. *Jung J.S., Eberl T., Sparbier K., Lange C., Kostrzewa M., Schubert S., Wieser A.* Rapid detection of antibiotic resistance based on mass spectrometry and stable isotopes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 949–955. doi: 10.1007/s10096-013-2031-5.
33. *Turner A.P.F., Karube I., Wilson G.S.* Biosensors: fundamentals and applications. Oxford University Press, Oxford. 1987.
34. *Leca-Bouvier B., Blum L.* Enzyme for biosensing application. Recognition receptors in biosensors. M. Zourob (ed.) Springer. New York: 2010; 177–220.
35. *Moreira F., Dutra R., Noronha J., Sales G.* Novel sensory surface for creatine kinase electrochemical detection. *Biosensors Bioelectron.* 2014; 56: 217–222. doi: 10.1016/j.bios.2013.12.052.
36. *Stevenson H.S., Shetty S.S., Thomas N.J., Dhamu V.N., Bhide A., Prasad S.* Ultrasensitive and rapid-response sensor for the electrochemical detection of antibiotic residues within meat samples. *ACS Omega.* 2019; 4: 6324–6330. doi: 10.1021/acsomega.8b03534.
37. *Santos A.M., Wong A., Cincotto F.H., Moraes F.C., Fatibello-Filho O.* Square-wave adsorptive anodic stripping voltammetric determination of norfloxacin using a glassy carbon electrode modified with carbon black and CdTe quantum dots in a chitosan film. *Mikrochim Acta.* 2019; 186 (3): 148. doi: 10.1007/s00604-019-3268-1.
38. *Fernandez F., Hegnerova K., Pilarik M., Sanchez-Baeza F., Homola J., Marco M.P.* A label-free and portable multichannel surface plasmon resonance immunosensor for on site analysis of antibiotics in milk samples. *Biosensors Bioelectron.* 2010; 26 (4): 1231–1238. doi: 10.1016/j.bios.2010.06.012. Epub 2010 Jun 20.
39. *Fernandez F., Pinacho D.G., Sanchez-Baeza F., Marco M.P.* Portable surface plasmon resonance immunosensor for the detection of fluoroquinolone antibiotic residues in milk. *J Agric Food Chem.* 2011; 59: 5036–5043. doi: 10.1021/jf1048035. Epub 2011 Apr 8.
40. *Conzueto F., Gamella M., Campuzano S., Reviejo A.J., Pingarrón J.M.* Disposable amperometric magneto-immunosensor for direct detection of tetracyclines antibiotics residues in milk. *Anal Chim Acta.* 2012; 737: 29–36. doi: 10.1016/j.aca.2012.05.051.
41. *Song E., Yu M., Wang Y., Hu W., Cheng D., Swihart M.T., Song Y.* Multi-color quantum dot-based fluorescence immunoassay array for simultaneous visual detection of multiple antibiotic residues in milk. *Biosensors Bioelectron.* 2015; 72: 320–325. doi: 10.1016/j.bios.2015.05.018.
42. *Reder-Christ K., Bendas G.* Biosensor applications in the field of antibiotic research—a review of recent developments. *Sensors.* 2011; 11: 9450–9466. doi: 10.3390/s111009450.
43. *Famulok M., Mayer G.* Aptamer modules as sensors and detectors. *Acc Chem Res.* 2011; 44: 1349–1358. doi: 10.1021/ar2000293. Epub 2011 Aug 5.
44. *Song K.M., Jeong E., Jeon W., Jo H., Ban C.* A coordination polymer nanobelt (CPNB)-based aptasensor for sulfadimethoxine. *Biosensors Bioelectron.* 2012; 33 (1): 113–119. doi: 10.1016/j.bios.2011.12.034. Epub 2011 Dec 29.
45. *Ni H., Zhang S., Ding X., Mi T., Wang Z., Liu M.* Determination of enrofloxacin in bovine milk by a novel single-stranded DNA aptamer chemiluminescent enzyme immunoassay. *Analytical Letters.* 2014; 47: 2844–2856.
46. *Zhou L., Li D.-J., Gai L., Wang J.-P., Li Y.-B.* Electrochemical aptasensor for the detection of tetracycline with multi-walled carbon nanotubes amplification. *Sens Actuators B Chem.* 2012; 162 (1): 201–208. doi: 10.1016/j.snb.2011.12.067.
47. *Yan L., Luo C., Mao W., Zhang D., Ding S.* A simple and sensitive electrochemical aptasensor for determination of Chloramphenicol in honey based on target-induced strand release. *J Electroanalytical Chemistry.* 2012; 687: 89–94. doi: 10.1016/j.jelechem.2012.10.016.
48. *Taghdisi S.M., Danesh N.M., Nameghi M.A., Ramezani M., Abnous K.* A label-free fluorescent aptasensor for selective and sensitive detection of

- streptomycin in milk and blood serum. *Food Chem.* 2016; 203:145–149. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.02.017. Epub 2016 Feb 2
49. Wu S., Zhang H., Shi Z., Duan N., Fang C.C., Dai S., Wang Z. Aptamer-based fluorescence biosensor for chloramphenicol determination using upconversion nanoparticles Author links open overlay panel. *Food Control.* 2015; 50: 597–604. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.10.003.
 50. Leung K-H., He H-Z., Chan DS-H., Fu W-C., Leung C-H., Ma D-L. An oligonucleotide-based switch-on luminescent probe for the detection of kanamycin in aqueous solution. *Sens Actuators B Chem.* 2013; 177: 487–492. doi: 10.1016/j.snb.2012.11.053.
 51. Lian W., Liu S., Yu J., Xing X., Li J., Cui M., Huang J. Electrochemical sensor based on gold nanoparticles fabricated molecularly imprinted polymer film at chitosan-platinum nanoparticles/graphene-gold nanoparticles double nanocomposites modified electrode for detection of erythromycin. *Biosens Bioelectron.* 2012; 38: 163–169. doi: 10.1016/j.bios.2012.05.017.
 52. Liu B., Tang D., Zhang B., Que X., Yang H., Chen G. Au(III)-promoted magnetic molecularly imprinted polymer nanospheres for electrochemical determination of streptomycin residues in food. *Biosens Bioelectron.* 2013; 41: 551–556. doi: 10.1016/j.bios.2012.09.021. Epub 2012 Sep 24.
 53. Yola M.L., Uzun L., Özalpin N., Denizli A. Development of molecular imprinted nanosensor for determination of tobramycin in pharmaceuticals and foods. *Talanta.* 2014; 120: 318–324. doi: 10.1016/j.talanta.2013.10.064. Epub 2013 Dec 1.
 54. Ермолаева Т.Н., Чернышова В.Н., Бессонов О.И. Микро- и наночастицы полимеров с молекулярными отпечатками — синтез, характеристика и применение в пьезокварцевых сенсорах. Сорбционные и хроматографические процессы. 2015; 15 (3): 345–365. [Ermolaeva T.N., Chernyshova V.N., Bessonov O.I. Micro- and nanoparticles molecularly imprinted polymers — synthesis, the characteristic and application in the piezoelectric sensors. Sorption and chromatographic processes. 2015; 15 (3): 345–365. (in Russian)].
 55. Munteanu F-D., Titoiu A.M., Marty J-L., Vasilescu A. Detection of antibiotics and evaluation of antibacterial activity with screen-printed electrodes. *Sensors.* 2018; 18: 901. doi: 10.3390/s18030901.
 56. Ermolaeva T.N., Farafonova O.V., Chernyshova V.N., Zyablov A.N., Tarasova N.V. A Piezoelectric Sensor Based on Nanoparticles of Ractopamine Molecularly Imprinted Polymers. *Journal of Analytical Chemistry.* 2020; 75 (10): 1270–1277.
 57. Gruhl F.J., Länge K. Surface acoustic wave (SAW). Biosensor for rapid and label-free detection of penicillin G in milk. *Food Anal Methods.* 2014; 7: 430–437. doi: 10.1007/s12161-013-9642.
 58. Karaseva N.A., Ermolaeva T.N. A piezoelectric immunosensor for chloramphenicol detection in food. *Talanta.* 2012; 93: 44–48. doi: 10.1016/j.talanta.2011.12.047.
 59. Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Шихабудинов А.М., Бородин А.А., Ларионова О.С., Жничкова Е.Г. Определение чувствительности микробных клеток к полимиксину методом электроакустического анализа. Антибиотики и химиотер. 2017; 62 (3–4): 3–9. [Guliy O.I., Zaitsev B.D., Shikhabudinov A.M., Borodina I.A., Lariionova O.S., Zhnichkova Ye.G. Determination of microbial sensitivity to polymyxin by the method of electroacoustic analysis. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2017; 62 (3–4): 3–9. (in Russian).]
 60. Ferrini A.M., Mannoni V., Carpico G., Pellegrini G.E. Detection and identification of β -lactam residues in milk using a hybrid biosensor. *J Agric Food Chem.* 2008; 56: 784–788. doi: 10.1021/jf071479i.
 61. Das S., Kumar N., Vishweswaraiiah R.H., Haladar L., Gaare M., Singh V.K., Puniya A.K. Microbial based assay for specific detection of β -lactam group of antibiotics in milk. *J Food Sci Technol.* 2014; 51: 1161–1166. doi: 10.1007/s13197-011-0609-4.
 62. Narang R., Mohammadi S., Mohammadi Ashani M., Sadabadi H., Hejazi H., Hossein Zarifi M., Sanati-Nezhad A. Sensitive, real-time and non-invasive detection of concentration and growth of pathogenic bacteria using microfluidic-microwave ring resonator biosensor. *Sci. Rep.* 2018; 8: 15807. doi: 10.1038/s41598-018-34001-w.
 63. Guliy O.I., Zaitsev B.D., Smirnov A.V., Karavaeva O.A., Alsowaidi A.K.M., Lariionova O.S., Borodina I.A. Microbial sensor for determination of amoxicillin activity. *Antibiotics and chemotherapy.* 2020; 1–2: 3–9. doi: 10.1016/0235-2990-2020-65-1-2-3-9.
 64. Mungroo N.A., Neethirajan S. Biosensors for the detection of antibiotics in poultry industry — a review. *Biosensors.* 2014; 4: 472–493. doi: 10.3390/bios4040472.
 65. Chen H-E, Lin C-H., Su C-Y., Chen H-P., Chiang Y-L. Surface plasmon resonance biotechnology for antimicrobial susceptibility test. Chapter 21 in the book *Biosensors for Health, Environment and Biosecurity.* 2011; 453–468.
 66. Galatus R., Feier B., Cristea C., Cennamo N., Zeni L. SPR based hybrid electro-optic biosensor for β -lactam antibiotics determination in water. *Proceedings of the SPIE,* 2017; 10405: 104050C6.
 67. Blidar A., Feier B., Tertis M., Galatus R., Cristea C. Electrochemical surface plasmon resonance (EC-SPR) aptasensor for ampicillin detection. *Anal Bioanal Chem.* 2019; 411: 1053–1065. doi: 10.1007/s00216-018-1533-5.
 68. Luo Q., Yu N., Shi C., Wang X., Wu J. Surface plasmon resonance sensor for antibiotics detection based on photo-initiated polymerization molecularly imprinted array. *Talanta.* 2016; 161: 797–803. doi: 10.1016/j.talanta.2016.09.049.
 69. Frascioni M., Tel-Vered R., Riskin M., Willner I. Surface plasmon resonance analysis of antibiotics using imprinted boronic acid-functionalized Au nanoparticle composites. *Anal Chem.* 2010; 82: 2512–2519. doi: 10.1021/ac902944k
 70. Suárez G., Jin Y.-H., Auerswald J., Berchtold S., Knapp H.F., Diserens J.-M., Leterrier Y., Månson J.-A.E., Voirin G. Lab-on-a-chip for multiplexed biosensing of residual antibiotics in milk. *Lab Chip.* 2009; 9: 1625–1630. doi: 10.1039/b819688e. Epub 2009 Mar 13.
 71. Guliy O.I., Bunin V.D. Electro-optical analysis as sensing system for detection and diagnostics of bacterial cells. In: P. Chandra, L.M. Pandey (Eds.), *Biointerface Engineering: Prospects in Medical Diagnostics and Drug Delivery,* Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2020; 233–254. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-4790-4_11.

Информация об авторах

Алсовэиди Али Кадхим Мохаммед — аспирант очной формы обучения Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского, Саратов, Российская Федерация

Караваяева Ольга Александровна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, Российская Федерация

Гулий Ольга Ивановна — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов» Российской академии наук, Саратов, Российская Федерация; профессор кафедры микробиологии, биотехнологии и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова», Саратов, Российская Федерация

About the authors

Ali Kadhim Mohammed Alsowaidi — full-time Ph. D. student, Saratov State University, Saratov, Russian Federation

Olga A. Karavaeva — Ph. D. in biology, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, Saratov, Russian Federation

Olga I. Guliy — D. Sc. in biology, Professor, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, Saratov State Vavilov Agrarian University, Saratov, Russian Federation

Мобильные генетические элементы прокариот и их роль в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий

*Б. Г. АНДРЮКОВ^{1,2}, Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹

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

² ФБНУ «ДФ ГНИИИ военной медицины» МО РФ, Владивосток, Российская Федерация

Mobile Genetic Elements of Prokaryotes and Their Role in the Formation of Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria

*BORIS G. ANDRYUKOV^{1,2}, NATALYA N. BESEDNOVA¹, TATYANA S. ZAPOROZHETS¹

¹ Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

² Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russian Federation

Резюме

Появление и распространение в последние десятилетия штаммов патогенных бактерий, резистентных к антибиотикам, является тревожной тенденцией и серьёзным вызовом для будущего человечества во всем мире. Ситуация усугубляется горизонтальным переносом и распространением среди микроорганизмов генов устойчивости к антибиотикам посредством мобильных генетических элементов (МГЭ) — чрезвычайно пёстрой группы прокариотического мобилома, способных внутри- или межклеточно перемещать молекулы ДНК. Мобильные генетические элементы играют центральную роль в фенотипической адаптации бактерий, обеспечении устойчивости к антибиотикам и физическим параметрам среды обитания, приобретении факторов патогенности и трансформации путей метаболизма. Однако при планировании стратегий по сдерживанию распространения устойчивости патогенов к антимикробным препаратам важное значение МГЭ часто упускается из виду. Целью этого обзора является краткая характеристика основных типов МГЭ (плазмид, транспозонов, бактериофагов, интегров, интронов), участвующих в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий с акцентом на представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В заключительной части обзора рассматриваются перспективные современные стратегии борьбы с антимикробной устойчивостью, основанные на использовании антиплазмидных подходов и CRISPR/Cas технологий.

Ключевые слова: мобильные генетические элементы (МГЭ); бактерии; резистентность к антибиотикам; горизонтальный генетический перенос (ГПП); плазмиды; транспозоны; интегроны; бактериофаги

Для цитирования: Андриуков Б. Г., Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С. Мобильные генетические элементы прокариот и их роль в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 1–2: 62–74. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-62-74.

Abstract

The emergence and spread of antibiotic-resistant pathogenic bacterial strains in recent decades is an alarming trend and a serious challenge for the future of mankind around the world. The horizontal transfer and spread of antibiotic resistance genes among microorganisms through mobile genetic elements (MGEs), an extremely diverse group of prokaryotic mobilomas capable of moving DNA molecules intra- or intercellularly, aggravate the situation. MGEs play a central role in the phenotypic adaptation of bacteria, providing resistance to antibiotics and physical parameters of the environment, acquiring pathogenicity factors, and transforming metabolic pathways. However, the importance of MGEs is often overlooked when planning the strategies to contain the spread of antimicrobial resistance in pathogens. The aim of this review is to briefly characterize the main types of MGEs (plasmids, transposons, bacteriophages, integrons, and introns) involved in the formation of antibiotic resistance in pathogenic bacteria, with an emphasis on the members of the *Enterobacteriaceae* family. In the final part of the review, promising modern strategies for combating antimicrobial resistance based on the use of antiplasmid approaches and CRISPR/Cas technologies are considered.

Keywords: mobile genetic elements (MGEs); bacteria; antibiotic resistance; horizontal genetic transfer (HGT); plasmids; transposons; integrons; bacteriophages

For citation: Andryukov B. G., Besednova N. N., Zaporozhets T. S. Mobile genetic elements of prokaryotes and their role in the formation of antibiotic resistance in pathogenic bacteria. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 1–2: 62–74. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-62-74.

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Сельская, д. 1, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова, г. Владивосток, 690087. E-mail: andrukov_bg@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 1 Selskaya st., Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087 Russian Federation. E-mail: andrukov_bg@mail.ru

«Находя новые и разнообразные способы борьбы с патогенными бактериями, мы разрабатываем более разумные и эффективные способы решения проблемы их устойчивости к антибиотикам».

**Pranita Tamma, MD,
prof. Johns Hopkins University**

Введение

Ещё совсем недавно усилия, направленные на создание новых антибиотиков, являлись приоритетом фармацевтических компаний, а история применения антибиотиков ассоциировалась исключительно с миллионами спасённых жизней. Однако в наши дни появление бактерий, устойчивых ко многим антибиотикам в результате их нерационального использования, является основной причиной тревоги в обществе и одной из ключевых проблем общественного здравоохранения в мире [1–3].

В 2018 г. ВОЗ опубликовала новые данные о значительно возросшем уровне резистентности бактериальных возбудителей ряда серьёзных инфекций к антимикробным препаратам как в странах с высоким, так и низким уровнем доходов [1, 2]. Среди наиболее распространённых патогенных бактерий с множественной устойчивостью ко всем ранее известным антибиотикам отмечены *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp. и *Mycobacterium tuberculosis* — возбудители актуальных инфекций (в том числе, внутрибольничных) [2, 3]. Установлено, что распространённость устойчивости бактерий к наиболее широко используемым антибиотикам (цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды) в разных странах варьирует от 65 до 82% [2, 4, 5].

Признано, что возникновение инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), значительно повышает показатели заболеваемости и смертности, экономические расходы на лечение, а также ставит под угрозу судьбу человечества в надвигающуюся постантибиотическую эру [2, 6]. По оценке экспертов, только в США экономические последствия инфекций, ассоциированных с энтеробактериями, оцениваются примерно в \$85 млрд [3, 5].

Поэтому изучение механизмов формирования антибиотической резистентности патогенных бактерий, наряду с эпидемиологическим надзором за этим опасным феноменом, признаны актуальными и жизненно необходимыми для общественного здравоохранения [1, 3, 5, 6].

Для изучения механизмов формирования устойчивости в последние десятилетия было проведено множество исследований. Традиционно, проявление резистентности прокариот к анти-

биотикам связывалось с эволюцией микроорганизмов, хромосомными мутациями, наличием в популяциях патогенных бактерий дормантных клеточных форм [4, 5, 7]. Однако современные молекулярно-генетические исследования позволили установить, что резистентность прокариот к антибактериальным средствам в значительной степени связана с генами устойчивости, ассоциированными с внехромосомными мобильными генетическими элементами (МГЭ), полученными от других бактерий в окружающей среде путём горизонтального (латерального) генетического переноса (ГПП) [8–13].

Эти подвижные фрагменты ДНК способны изменять своё положение в клетке и экспрессировать в бактериальный геном генетический материал, включающий детерминанты резистентности, факторы патогенности и другую генетическую информацию, а в дальнейшем распространяться на всю бактериальную популяцию и другие таксоны прокариот [8, 10, 11, 13].

Таким образом, бактериальный геном является основой прокариотической клетки, в которую могут проникать различные МГЭ, содержащие структурные гены и гены, ответственные за перемещение. Вместе они составляют бактериальный пангеном, часть которого, содержащая детерминанты резистентности, описывается термином «резистом» [7].

Ввиду невозможности представить в рамках одного обзора значение мобильных элементов для эволюции геномов прокариот, авторы акцентировали внимание на рассмотрении роли наиболее изученных типов МГЭ в развитии резистентности к антибиотикам актуальных патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.

Семейство мобильных генетических элементов (МГЭ)

Согласно современным представлениям, многочисленному семейству МГЭ («прокариотическому мобилому») отводится ключевая роль в эволюции всех живых организмов, включая прокариот и архей. Эти подвижные генетические элементы являются важным звеном, опосредующим быструю фенотипическую адаптацию бактерий к изменяющимся условиям среды обитания и приводящему к их диверсификации [9, 11, 12]. Семейство прокариотического мобилома включает чрезвычайно пёстрый спектр элементов с различной склонностью к осёдлости и подвижности, которые широко распространены в различных таксонах бактерий [8, 9, 10, 13].

Особенности структурной организации МГЭ опосредованы внутри- и межклеточной подвижностью нуклеиновых кислот, а также их способностью к активному распространению

собственных генетических последовательностей. Действительно, способность наделять бактериальные клетки-реципиенты полезными свойствами — одна из наиболее важных характеристик большинства МГЭ [9, 13, 14]. Подтверждением этому является нарастающий кризис МЛУ патогенных бактерий, который в значительной степени обусловлен МГЭ. На сегодняшний день они признаются доминирующим механизмом фенотипической адаптации патогенных бактерий, развития наследственности и изменчивости, распространения факторов вирулентности и формирования антибиотикорезистентности (antibiotic resistance, ABR) бактериями различных таксонов [8, 10, 12, 14]. Большинство клинически значимых генетических детерминант резистентности расположены на МГЭ, а их перемещение и интеграция из одного репликона в другой не зависят от наличия гомологии рекомбинирующих структур [9, 11, 14].

О большом значении прокариотического мобилома для молекулярной биологии свидетельствует тот факт, что в 1983 г. американский цитогенетик Барбара Мак-Клинток (Barbara McClintock) была удостоена Нобелевской премии за открытие МГЭ. В середине XX века она бросила вызов существующей парадигме статичности генома, передаваемого из поколения в поколение, и впервые заявила об его изменчивости [10, 12]. Несмотря на то, что о МГЭ известно уже несколько десятилетий, только с появлением технологий секвенирования мы начали понимать их уникальный вклад в эволюцию бактерий и быстрое развитие мультирезистентности [9, 13, 14].

Широкое распространение в последние годы полногеномного секвенирования (whole-genome sequencing, WGS) дало возможность не только проследить эволюцию геномов патогенных бактерий, но и выявить мобильные элементы в составе хромосомы путём сравнения с эталонной последовательностью генома [13, 15]. Исследователи стали выявлять и идентифицировать не только структурные перестройки генома прокариот, являющиеся следствием спонтанных мутаций под воздействием стрессорных факторов среды обитания, но и приобретённые вставки МГЭ от неродственных бактерий в процессе ГПГ [16–18]. Например, установлено, что до 20% генома *E.coli* возникло в результате латерального переноса [7].

Описанное в настоящее время разнообразие МГЭ показывает, что межклеточная транслокация генов, ассоциированная с потерей и приобретением функциональных генетических модулей являются важной частью процессов быстрой адаптации бактерий и развития их резистентности к антибиотикам [14, 18–20].

Все МГЭ, включая плазмиды, инсерционные последовательности (insertion sequences, IS), транспозоны (Tn), интегроны (In), фаги и другие представители этих генетических «путешественников» в процессе переноса способны вызвать значительные изменения в геноме. Например, через них бактерии могут получить несколько факторов вирулентности, именуемых островками патогенности, изменить пути метаболизма, а также приобрести гены ABR [11, 13, 21]. Современный уровень знаний о МГЭ однозначно свидетельствует, что они являются основными факторами глобального распространения устойчивости к антибиотикам, а бесконтрольное и широкое применение антибиотиков — ведущей движущей силой глобального кризиса антибиотикорезистентности [14, 21].

Межклеточные стратегии генетического обмена включают конъюгацию, опосредованную плазмидами, трансдукцию бактериофагов и трансформацию через поглощение бактериальными клетками внеклеточной ДНК (рис. 1).

Примеры взаимодействия подвижных элементов, внутриклеточной мобильности и межклеточного ГПГ детерминант устойчивости к антибиотикам схематически представлены на рис. 2. Левая клетка-донор содержит две плазмиды с генами устойчивости, ассоциированными с различными МГЭ. Последние включаются в процессы внутриклеточной мобильности в пределах одной клетки с помощью ферментов транспозазы и рекомбиназы, перемещаясь с хромосомы на плазмиды и обратно [9, 10]. В дальнейшем процесс внутриклеточного переноса генов устойчивости либо этим и ограничивается, либо с участием механизмов конъюгации, трансдукции или трансформации происходит межклеточный перенос генов ABR клетке-реципиенту других штаммов или видов бактерий (см. рис. 1, 2) [9, 11, 14].

Многие из перечисленных видов МГЭ широко распространены среди различных видов бактерий и характеризуются значительным разнообразием строения, свойств и механизмов участия в различных биологических процессах. МГЭ имеют модульную структуру, что позволяет им кодировать различные функции, однако затрудняет классификацию. После знакомства с ними приходит понимание: МГЭ могут быть как мощными, так и неуловимыми. В отличие от бактерий, которые его переносят, прокариотический мобилом трудно осмысленно визуализировать, поскольку в большинстве случаев его элементы представляют собой нити ДНК, вложенные в геномы [14, 16, 20].

Остановимся на строении и функциях некоторых представителей прокариотического мобилома более подробно.

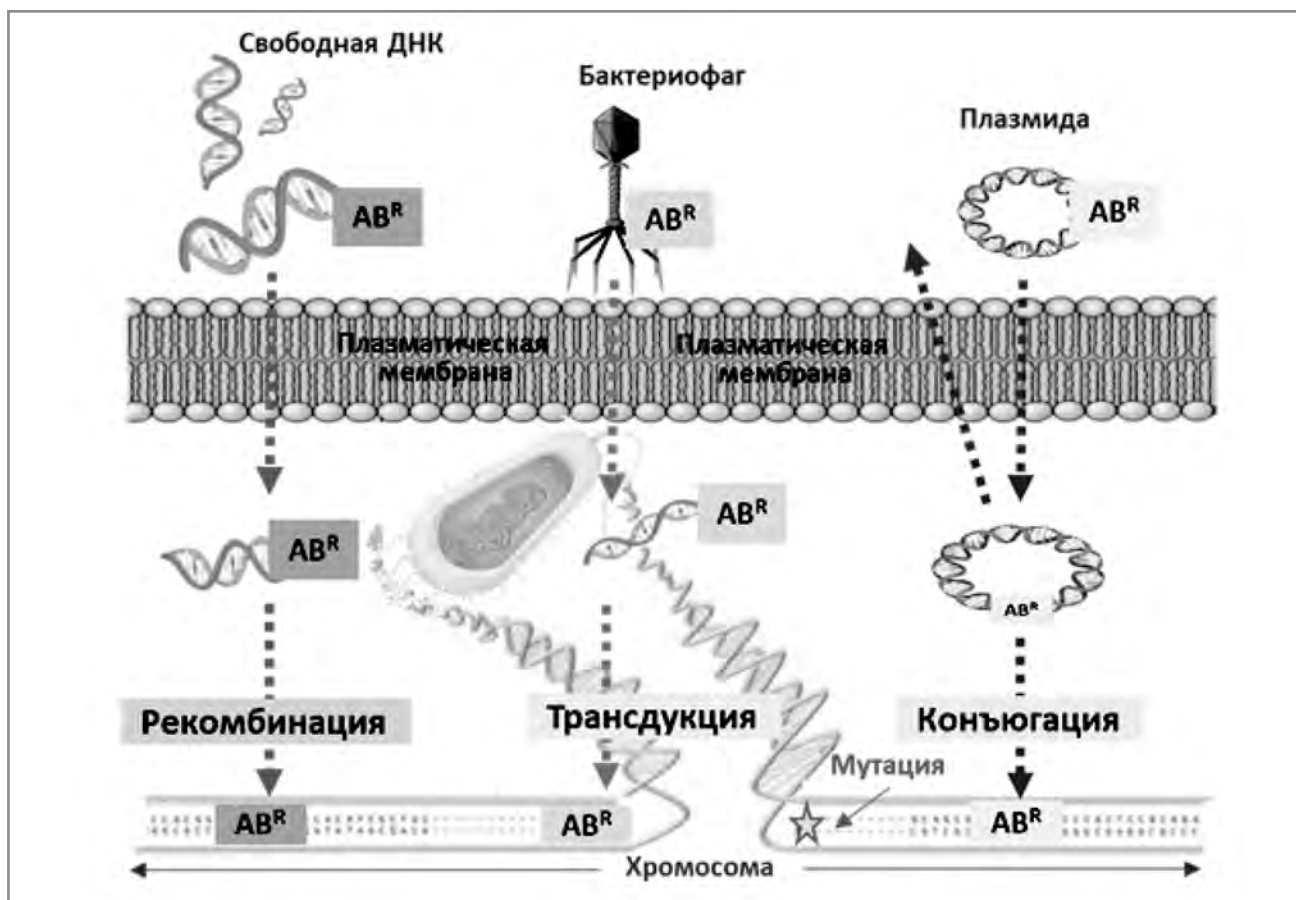


Рис. 1. Межклеточные стратегии формирования резистентности бактерий к антибиотикам (AB^R): в результате возникновения мутации в хромосоме; приобретения через МГЭ чужеродного генетического материала путём включения в свою хромосому свободных сегментов ДНК (рекомбинации); переноса генов после заражения бактериофагом (трансдукции); или через плазмиды во время конъюгации.

Fig. 1. Intercellular strategies for the formation of bacterial resistance to antibiotics (AB^R): as a result of the chromosome mutation; acquisition of foreign genetic material through MGEs by incorporating free DNA segments into bacteria's own chromosome (recombination); gene transfer after bacteriophage infection (transduction); or via plasmids during conjugation.

Плазмиды являются внехромосомными репликонами, наиболее широко представленными среди МГЭ прокариот. Они имеют ключевое значение в переносе AB^R , преимущественно, у грамотрицательных бактерий, обеспечивая их устойчивость к большинству групп антибиотиков, включая бета-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, сульфаниламиды, макролиды, полимиксины и хинолоны [9, 10, 12, 13].

В недавних обзорах [18, 19, 21] были подробно рассмотрены основные свойства различных типов плазмид, лежащие в основе механизмов конъюгации. Эти элементы мобилома определяются как двухцепочечные кольцевые молекулы ДНК со сложными и разнообразными механизмами автономной репликации, имеющие широкий круг хозяев. Выделяют конъюгативные плазмиды, способные инициировать не только собственный перенос, но и перенос других плазмид, и мобилизуемые. Последние меньше по размеру и не спо-

собны к автономной межклеточной транслокации [9, 10]. Благодаря способности преодолевать не только межвидовые, но и междоменные барьеры, плазмиды вносят основной вклад в формирование AB^R у бактерий и признаны движущей силой латерального переноса [19, 22–25].

Ключевой характеристикой плазмид является их принадлежность к группе несовместимости (Inc), связанная с наличием механизма, препятствующего одновременному наличию в одной клетке плазмид с одинаковой стратегией репликации. Например, плазмиды, принадлежащие к группам несовместимости А и С (семейство $IncA/C$), были одними из первых, ассоциированными с устойчивостью к антибиотикам у грамотрицательных бактерий, в том числе у *Enterobacteriaceae* [1, 26–30].

Встраиваясь в геном бактерий, плазмиды обеспечивают им конкурентное преимущество при освоении различных экосистем: наделяют

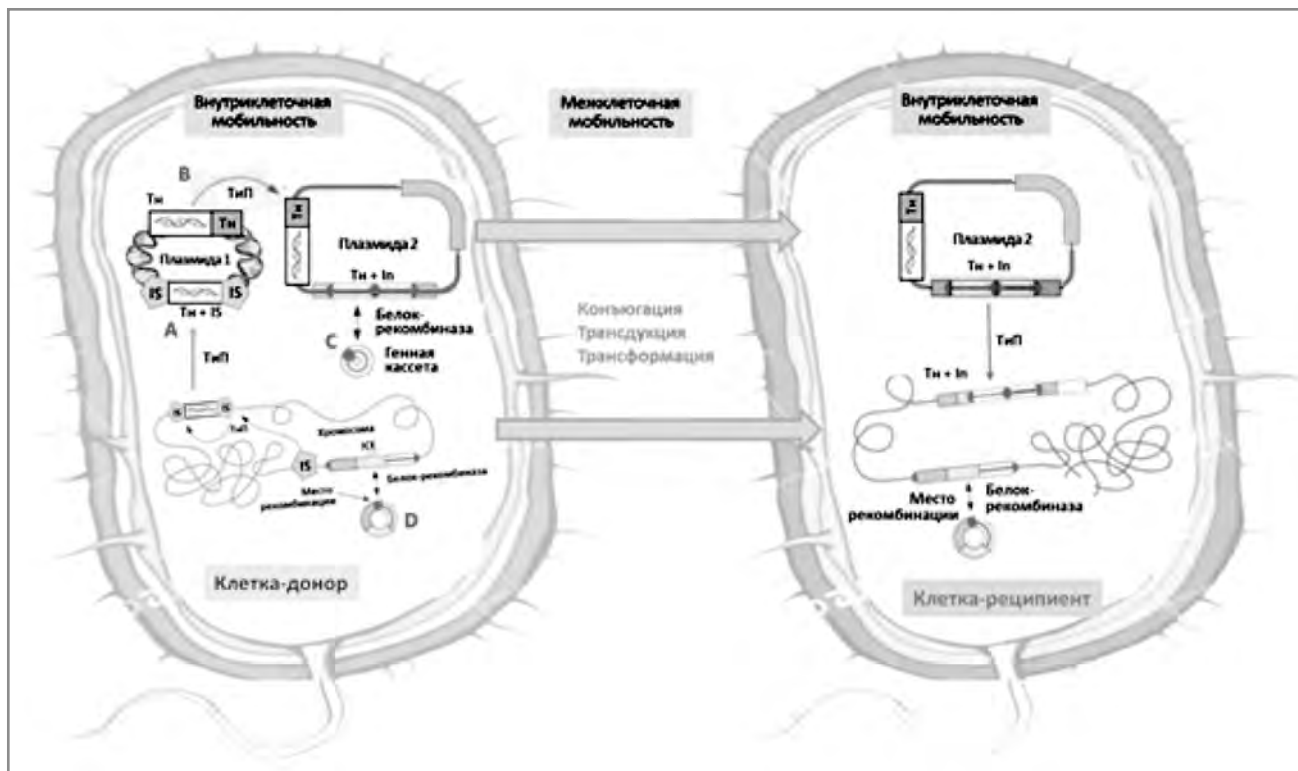


Рис. 2. Мобильные генетические элементы в процессах внутри- и межклеточных переносов генов устойчивости к антибиотикам у бактерий.

Примечание: TnP — фермент транспозаза; Tn — транспозон; In — интегрон; IS — инсерционные последовательности; А — ген устойчивости перемещается из хромосомы в плазмиду 1; В — транспозон (Tn), несущий ген устойчивости, перемещается в другую плазмиду; С — перемещение гена устойчивости из плазмиды 2 в генные кассеты и далее — либо обратно в хромосому (рекомбинация, D), либо конъюгируют в клетку-реципиент; Е — в клетке-реципиенте гены устойчивости в составе транспозонов или интегროнов могут перемещаться в хромосому.

Fig. 2. MGEs in the processes of intra- and intercellular transfer of antibiotic resistance genes in bacteria.

Note. TnP — transposase enzyme; Tn — transposon; In — integron; IS — insertion sequences; A — the resistance gene moves from the chromosome to plasmid 1; B — transposon (Tn), carrying the resistance gene, moves to another plasmid; C — transfer of the resistance gene from plasmid 2 to gene cassettes and then either back to the chromosome (recombination, D) or conjugate into the recipient cell; E — resistance genes as part of transposons or integrons can move into the chromosome in the recipient cell.

клетки-реципиенты устойчивостью к антибиотикам (R-плазмиды), тяжёлым металлам, ультрафиолету, кодируют факторы патогенности, пути метаболизма. Кроме того, плазмиды могут переносить гены, кодирующие насосы оттока, обеспечивающие устойчивость к хинолонам [10, 12, 19].

В бактериальной клетке плазмидные модули могут локализоваться в плазме или входить в состав хромосом (рис. 2), в самих плаزمиде посредством механизмов транспозиции и рекомбинации находят приют другие МГЭ: IS-элементы, Tn, In, бактериофаги, геномные острова [26, 31–33], представляющие собой большие конъюгативные плазмиды с широким кругом хозяев (табл. 1).

Связанная с межклеточной передачей генов ABR конъюгация опосредует процесс переноса плазмидной ДНК как вертикально (сегрегация в дочерние клетки), так и горизонтально (перенос в соседние клетки-реципиенты), играя



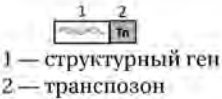

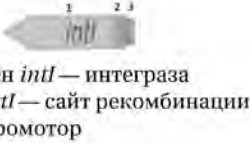


важную роль в эволюции бактерий, передаче им генотипических признаков, тем самым стимулируя адаптацию и диверсификацию генома прокариот [27, 29, 30].

В последние годы вызывает повышенный интерес раскрытие механизмов конъюгации. Например, серьёзной проблемой стали большие конъюгативные плазмиды семейства IncA/C — основные носители детерминант расширенного спектра ABR у грамотрицательных бактерий, кодирующие устойчивость к нескольким классам антибиотиков, включая бета-лактамы, тетрациклины, аминогликозиды и фторхинолоны [26, 28–30].

Методом генетического типирования с использованием в качестве зондов клонированных областей репликации (репликонов) удалось идентифицировать более 1000 плазмид, кодирующих устойчивость к клинически значимым антибиотикам, в выделенных по всему миру изо-

Таблица 1. Примеры МГЭ прокариот, участвующих в формировании резистентности к антибиотикам, и их краткая характеристика

Table 1. Examples of prokaryote MGEs involved in the development of antibiotic resistance and their brief characteristics

Название	Краткая характеристика	Графическое изображение
Плазмиды	Внехромосомные двуцепочечные молекулы ДНК, способные к длительному автономному существованию в клетках прокариот и некоторых эукариот. Являются общим хранилищем генов, кодирующих устойчивость к антибиотикам, и основными участниками ГПП	
Инсерционные (вставочные) последовательности (IS)	Линейные фрагменты двухцепочечной ДНК длиной от 200 до 2000 п.о. Содержат в своем составе только гены, необходимые для кодирования белков, участвующих в транспозиции (фермента транспозазы).	
Транспозоны (Tn)	Последовательности ДНК, могут перемещаться и реплицироваться в разных частях генома клетки («прыгающие гены»). Контролируют у бактерий резистентность к антибиотикам, тяжёлым металлам. Транспозоны прокариот подразделяют на IS-элементы, Tn-элементы и Mu-подобные фаги	
Бактериофаги (фаги) и вириды (вирофаги)	Субклеточные инфекционные агенты, которые могут воспроизводиться только внутри живых клеток («переключают» на собственное воспроизведение системы экспрессии наследственной информации клеток-хозяев)	
Интегроны (мобильные интегроны, MI)	Сегменты двухцепочечной ДНК, играющие важную роль в адаптации и эволюции бактерий. Расположены («заякорены») на МГЭ (транспозонах и плаزمидах), которые способствуют их распространению среди бактерий. Кодировать детерминанты устойчивости к антибиотикам посредством механизма сайт-специфической рекомбинации.	
Интроны	Также называются промежуточными последовательностями. Интрон-зависимое накопление мРНК влияет на экспрессию бактериального гена устойчивости	
Геномные острова	Сегменты ДНК, присутствующие в геноме одних штаммов бактерий и отсутствующие у других, даже близкородственных штаммов одного вида. Играют важную роль в эволюции и адаптации бактерий, кодируя факторы патогенности, резистентности к тяжёлым металлам и антибиотикам	

лятах бактерий семейства *Enterobacteriaceae* с МЛУ, [29, 34–44] (табл. 2).

Бактериофаги представляют собой вирусы, способные заражать и убивать бактерии, не оказывая негативного воздействия на клетки человека или животных. Недавние исследования показали, что ДНК-фаги играют важную роль в передаче генов лекарственной устойчивости путём ГПП [56–58]. Горизонтальный перенос генов устойчивости к антибиотикам происходит путём трансдукции вирулентных и умеренных бактериофагов. При инфицировании клеток прокариот умеренные фаги интегрируют свою ДНК в хромосому реципиента и могут оставаться в организме хозяина в состоянии

покоя до тех пор, пока какой-либо стресс не вызовет вырезание фага из хромосомы. Этот процесс опосредует последующее образование фаговых частиц и лизис бактериальной клетки [59–61] (рис. 1). В отличие от умеренных, вирулентные фаги не интегрируют свою ДНК в хромосому клетки прокариот, а вызывают немедленное образование фаговых частиц и лизис клетки-реципиента [58, 60].

По мнению ряда исследователей [59, 60], ГПП посредством фаг-опосредованной трансдукции, может быть ключевым фактором, способствующим глобальному распространению устойчивости к антибиотикам. Многочисленные исследования выявили наличие генов устойчивости к антибио-

Таблица 2. МГЭ-ассоциированная резистентность к антибиотикам у патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*

Table 2. MGEs-associated antibiotic resistance in pathogenic bacteria of the *Enterobacteriaceae* family

МГЭ	Гены AR	Ферменты/антибиотики	Энтеробактерии	Ссылки
Плазмиды IncF (50–200 т.п.н.); транспозоны Tn3-типа	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM-1} ; <i>bla</i> _{OXA-1} ; <i>bla</i> _{TEM-1} ;	β-лактамаза CTX-M-15	<i>E.coli</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>S.enterica</i> ser. Enteritidis, <i>K.pneumoniae</i>	[17, 22, 41]
Плазмиды pCTX-M-3 (семейство IncL/M)	<i>bla</i> _{CTX-M-3} ; <i>armA</i>	β-лактамаза CTX-M-3	<i>E.coli</i> , <i>S.enterica</i> ser. Virchow	[23, 24]
Плазмиды IncHI2; интегроны кл. 1 IS CR1	<i>bla</i> _{CTX-M-9} ; <i>bla</i> _{CTX-M-2} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3}	β-лактамаза CTX-M-2; CTX-M-9	<i>Kluyvera ascorbate</i> , <i>K.georgiana</i> , <i>Serratia marcescens</i>	[25, 31]
Плазмиды IncA/C	<i>bla</i> _{VEB-1}	β-лактамаза VEB-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	[27, 32, 33]
Плазмиды pKPN4 (семейство IncFII)	<i>bla</i> _{SHV-5} ; <i>bla</i> _{SHV-12} ; <i>repA</i>	β-лактамаза SHV-5; Репликаза	<i>K.pneumoniae</i>	[34, 35]
Плазмиды IncI1	<i>bla</i> _{TEM-52}	β-лактамаза SHV-5	<i>S.enterica</i> ser. Agona, Derby, Infantis, Paratyphi B и Typhimurium	[36, 37]
Плазмиды IncL/M; интегроны	<i>bla</i> _{VIM-1} ; <i>bla</i> _{CMY-13}	Карбапенемаза-В	<i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i>	[38]
Плазмиды IncN; IncW	<i>bla</i> _{VIM-1} ; <i>bla</i> _{SHV-5}	Карбапенемаза-В	<i>Serratia liquefaciens</i> , <i>K.oxytoca</i>	[39]
Плазмида IncF pIP1206	<i>rmtB</i> ; <i>qepA</i> ; <i>qepA2</i>	Гидрофильные фторхинолоны	<i>E.coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	[37]
Интегрон <i>sul1</i> -типа	<i>qnrA1</i>	Фторхинолоны, аминогликозиды	<i>K.pneumoniae</i> и <i>E.cloacae</i>	[45, 46]
Интегрон I класса с 3'-и 5'-CS-элементами	<i>bla</i> _{OXA-1} ; <i>bla</i> _{TEM-1D} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>tet</i> ; <i>dfrA</i>	Сульфаниламиды, бета-лактамы, тетрациклин, аминогликозиды	<i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i>	[47–49]
Плазмиды IncQ (pGNB2)	<i>qnrS2</i>	Фторхинолоны, аминогликозиды	<i>Aeromonas</i> spp.	[40]
Мобильные интегроны (IM) совместно с транспозонами Tn7	<i>tns</i> ; <i>qacEΔ1</i> ; <i>sul1</i>	Аминогликозиды, сульфонамид, дезсредства	<i>Burkholderia</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> spp.	[16, 45, 46, 50]
Инсерционные последовательности (IS)	6 IS 26; IS 257 (IS 431); IS 1216	Карбапенемы, фторхинолоны, аминогликозиды	<i>S.enterica</i> ser. Typhimurium, <i>E.coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	[13, 51, 52]
Транспозоны (Tn)	<i>Tn 4001</i> ; <i>Tn 4430</i> ; <i>Tn 6813</i> ; <i>Tn 6814</i> ; <i>Tn 6765</i>	Ванкомицин, макролиды, линкозамиды стрептограмин	<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>S.enterica</i>	[46, 50, 53–55]
Бактериофаги	гены <i>SGII</i> фага <i>DT104</i>	Стрептомицин, ампициллин, хлорамфеникол, гентамицин, канамицин	<i>S.enterica</i> Typhimurium	[56–61]

тикам (стрептомицину, сульфонамиду, тетрациклину, ампициллину и цефалотину) в клинических, природных и лабораторных изолятах *E.coli*, ассоциированной с трансдукцией бактериофагов [56, 57, 59, 62]. Кроме того, гены *SGII* фага DT104, окружённые интегронами I типа, оказались ответственны за формирование пентарезистентности у *S.typhimurium* [58] (см. табл. 2).

Инсерционные последовательности (IS) представляют собой многочисленную группу (более 4500 типов) простейших и самых маленьких (0,7–2,5 т. п. н.) МГЭ, широко распространённых в бактериальных геномах. Эти подвижные элементы играют ключевую роль в усилении и экспрессии многих генов, опосредующих ABR [45, 51, 52, 63–66]. Например, присутствие 6 IS 26; IS 1; IS 10; IS 257 (IS 431)

и *IS 1216*, усиливает экспрессию насосов оттока и детерминант резистентности к колистину и карбапенему у грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [51, 52, 65, 67] (см. табл. 2).

Например, вставки *IS 1* или *IS 10*, расположенные выше гена *acrEF*, повышают устойчивость *Salmonella enterica* к фторхинолонам [67]. Аналогичным образом вставка *IS Aba1* или *IS Aba125* выше гена *ampC* повышает устойчивость *Acinetobacter baumannii* к цефалоспорином третьего поколения [51, 52].

Транспозоны (Tn) — МГЭ, перемещающиеся как в пределах одной молекулы ДНК, так и между разными репликациями одного генома, получившие в связи с этим название универсальных генетических «челноков» или «прыгающих» генов. Эти мобильные элементы традиционно считаются большими, чем *IS* и классифицируются в два класса: I — ретротранспозоны (в основном встречаются у организмов-эукариот) и II — ДНК-транспозоны (DNA-Tns), включая обширное семейство Tn, широко представленное у прокариотов и опосредующее передачу детерминант резистентности среди бактериальных штаммов [53].

Межклеточное перемещение этих МГЭ опосредуется ферментами транспозазами, которым в последнее время уделяется большое внимание в связи с их ролью в распространении ABR среди клинически значимых изолятов бактерий [54, 55]. Бактериальные Tn в свою очередь подразделяют на *IS*-элементы, составные и несоставные Tn-элементы и Mu-подобные фаги [46, 50, 53].

Передача детерминант устойчивости к антибиотикам в популяциях, биоплёнках и в смешанных культурах у большинства грамотрицательных бактерий (таких как *Enterobacteriaceae*) опосредуется несоставными Tns, как правило, в интеграции с *IS*-элементами или ДНК-фагами [68]. Например, тандем *IS256*, в составе транспозона Tn4001, обеспечивает устойчивость к аминогликозидам (см. табл. 2).

Интегроны (Int) — это древние внутриклеточные структуры, участвующие в эволюции бактерий, заякоренных на плазидах, транспозонах и хромосомах и включающие большое семейство генетических элементов, [47–49, 68–70]. Ведущее значение этих МГЭ в адаптации и эволюции бактерий хорошо изучено и охарактеризовано. В частности, их рассматривают как платформы захвата генов, играющие важную роль в распространении генов ABR в клинических изолятах *E.coli* и повышении смертности от внутрибольничных инфекций [49, 68–70].

Общая структура интегронов характеризуется наличием гена интегрона-интегразы *intI*, сайта рекомбинации *attI* и одного или двух промоторов, опосредующих улавливание и экспрессию генных

кассет, разделённых сайтами рекомбинации *attC*. В зависимости от последовательностей гена *intI*, интегроны разделяются на пять классов. Большая часть In, участвующих в переносе генов ABR, относится к классу I (в ассоциации с Tn), в связи с чем эти МГЭ являются одними из наиболее важных участников горизонтального переноса генетической информации, а In I класса в тандеме с 3'- и 5'-CS-элементами представляют собой потенциальный источник детерминант резистентности энтеробактерий [48, 70, 71]. Оценка роли этих МГЭ в распространении генов ABR у патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* стала во многом понятна только в последние годы в связи с возможностью проведения WGS и использования с 2016 г. программы IntegronFinder, позволяющей обнаруживать и идентифицировать интегроны и родственные им структуры в бактериальных геномах [72, 73].

Так, в недавнем исследовании [70] был проведён анализ распространения интегронов в 183 изолятах *E.coli* из различных коллекций, собранных за последние 100 лет (1910–2010-е годы). В значительном количестве эти МГЭ обнаружались только в изолятах, выделенных в последние годы (55%), в том числе гены *blaOXA-1*, *blaTEM-1D* и *blaCTX-M-15*, кодирующие широкий спектр бета-лактамаз, *tet*, детерминирующих систему оттока из клетки прокариот тетрациклина, а также *sul* (дигидроптероатсинтазу) и *dfrA* (дигидрофолатредуктазу) [70]. Таким образом, интегроны оказались «ответственными» за приобретение резистентности *E.coli* к сульфаниламидам, бета-лактамам антибиотикам, тетрациклину и аминогликозидам (см. табл. 2).

Влияние МГЭ на формирование резистентности к антибиотикам на примере *Salmonella* spp.

Salmonella enterica является одним из наиболее распространённых в мире этиологических агентов бактериального гастроэнтерита и инфекций пищевого происхождения, ассоциированных с Non-typhoidal *Salmonella* (NTS) [1, 11, 25, 26, 69]. Вследствие широкого и неконтролируемого применения антибиотиков в медицине и животноводстве в последние несколько десятилетий мы стали свидетелями увеличения в мире высоковирулентных и мультиустойчивых (от 3 до 5 препаратов) штаммов *Salmonella* spp., вызывающих большую заболеваемость и смертность среди людей и сельскохозяйственных животных [11, 29, 67, 72, 73].

Ещё в 1980-х годах инфекции NTS лечили ампициллином, хлорамфениколом и ко-тримоксазолом, но к 1990-м годам повсеместно стала рас-

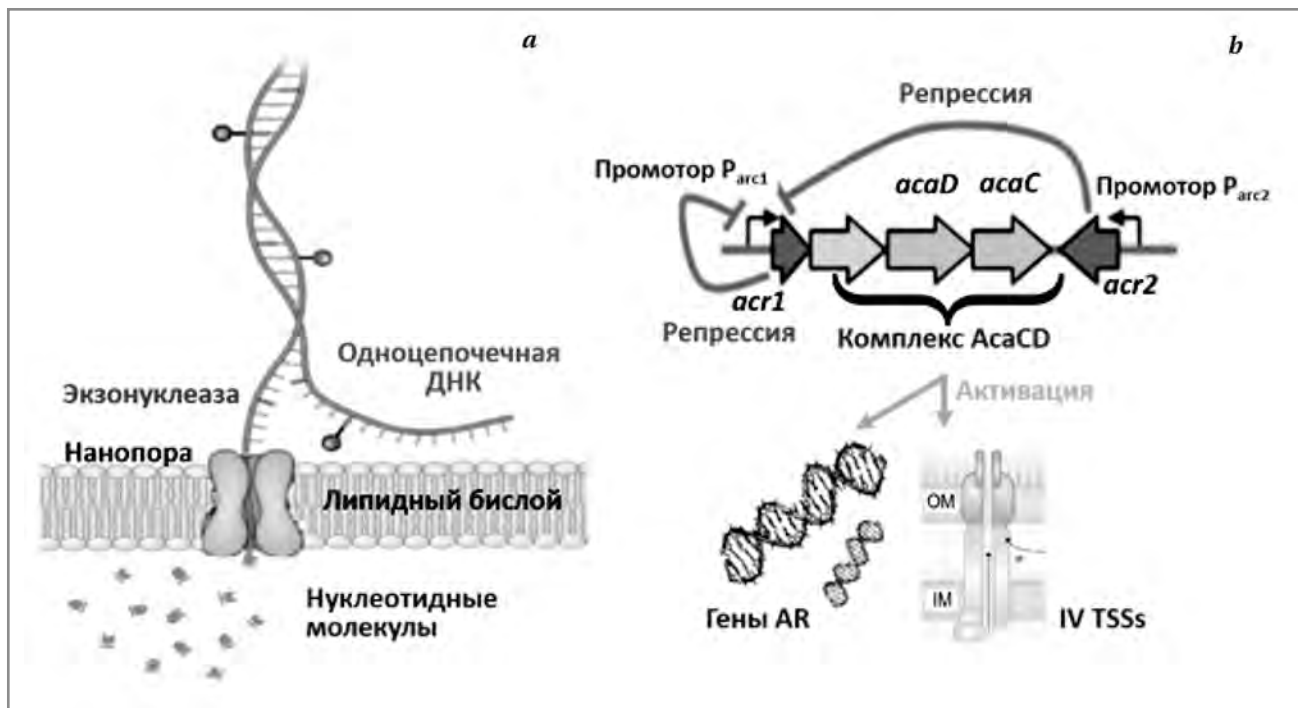


Рис. 3. Современный протокол эффективного выделения плазмид, несущих ген устойчивости, с использованием нанопорового секвенирования (а) и модель взаимодействия плазмид IncA/C, полученных из *S. enterica* с геномными островками (б).

Fig. 3. A modern protocol for the efficient isolation of plasmids carrying the resistance gene using nanopore sequencing (а) and a model for the interaction of IncA/C plasmids derived from *S. enterica* with genomic islands (б).

пространяться резистентность сальмонелл к этим антибиотикам [1, 11]. В настоящее время в основном назначают фторхинолоны и цефалоспорины третьего поколения, но уже появляются штаммы *Salmonella*, устойчивые и к этим клинически важным антибиотикам, а резистентные к цефтриаксону и ципрофлоксацину изоляты ежегодно уносят десятки и сотни человеческих жизней [67, 69, 73]. Таким образом, резистентность сальмонелл является серьезной проблемой для общественного здравоохранения.

Как и для других энтеробактерий, для многих видов *Salmonella* spp. МГЭ имеют ключевое значение в горизонтальном переносе большей части генов АВР из так называемого «резистома окружающей среды» [38, 72–74]. Появление в последние годы термина «плазмид-опосредованная резистентность» является отражением сформировавшейся тенденции распространения устойчивости к антибиотикам у *Salmonella* spp., связанной с различными плазмидными репликонами [25, 29, 73]. В частности, плазмиды IncP, IncHI2, A/C, FII, FIA, FIB, II и IncHI2, несущие гены АВР, ассоциированы с внутрибольничными инфекциями и внебольничными эпидемическими вспышками [11, 25, 26, 67, 73, 74].

Появление штаммов, устойчивых как к фторхинолонам, так и к цефалоспорином третьего поколения, значительно ограничивает возмож-

ности лечения сальмонеллёза у людей и животных. Некоторые из выявленных штаммов сальмонелл с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), по данным Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) оказались резистентными к 8–10 противомикробным препаратам, включая ампициллин, хлорамфеникол, стрептомицин, сульфонамид, тетрациклин, амоксицилин, цефокситин, цефтиофуру и цефтриаксон [1, 4, 67].

Наиболее важные изменения в геномах *Salmonella* spp. происходят посредством горизонтального переноса генов устойчивости, который ассоциирован с МГЭ, такими как плазмиды IncHI2 (IncHI1), IS, Tns и Ins [1, 11, 28]. При этом, по данным W. Chen и соавт. [25], плазмидная линия IncHI2 является основным источником детерминант устойчивости, ответственных за распространение АВР у пищевых и клинических изолятов сальмонелл.

По мнению M. Hoffmann с коллегами [1], проведение сравнительного анализа последовательностей плазмид, переносящих гены МЛУ, будет иметь решающее значение в понимании источника и механизмов распространения устойчивости к антибиотикам. Выявление отдельных генов с помощью ПЦР или выявленных в экспериментах по конъюгации не даёт подробной генетической картины, необходимой для понимания молеку-

лярных механизмов, участвующих в эволюции МЛУ бактерий на аллельном уровне, поскольку одна и та же аллель может присутствовать в плазмиде как часть транспозона или как независимая кодирующая последовательность [1].

Однако при анализе с помощью современных технологий NGS плазмидную ДНК часто трудно отделить от хромосомных повторяющихся последовательностей ДНК, особенно если плазида присутствует только в небольшом количестве копий. Одним из способов решения этой проблемы является использование секвенирования ДНК третьего поколения (нанопорового), дающего возможность производить значительно более длительное чтение с одной молекулы в режиме реального времени (рис. 3, *a*) [67, 69, 75–77].

С целью исследования механизма формирования резистентности к антимикробным препаратам у *Salmonella* spp. группа американских учёных провела тестирование шести различных изолятов *S. enterica* (серовары Newport, Typhimurium, Infantis, Agona, Kentucky и Heidelberg) на чувствительность к 15 антибиотикам [1] и выполнила сравнительный анализ соответствующих последовательностей. Каждый из выделенных изолятов содержал в своём геноме плазмиды семейства IncA/C, в которых были идентифицированы гены устойчивости, что демонстрирует важность плазмид-опосредованной резистентности у *Salmonella* spp. [1].

В другой работе [30] был исследован механизм регуляции резистентности к антибиотикам, связанной с конъюгацией плазмид IncA/C. Установлено, что диссеминацией плазмид у *Salmonella* spp. управляет комплекс активатора транскрипции AcaCD, регулирующий внутриклеточную мобильность геномных островков, филогенетически не связанных с IncA/C плазмидами (рис. 3, *b*) [30].

Заключение

Горизонтальный перенос генов играет ключевую роль в бактериальной эволюции и приобретении новых свойств, лежащих в основе огромного адаптивного потенциала бактерий, проявляется в высокой пластичности бактериальных геномов, способности обмениваться и перестраивать геномные последовательности для получения новых признаков (например, усиления вирулентности, устойчивости к антибиотикам) и реализуется на многочисленных платформах МГЭ, некоторые из которых представлены в этом обзоре.

Различные элементы прокариотического мобилома взаимодействуют друг с другом и это синергетическое объединение их свойств лежит в основе накопления и распространения генов ABR среди бактериальных патогенов человека

и животных, что приводит в конечном итоге к увеличению продолжительности и стоимости лечения. Кроме того, установлено, что МГЭ играют решающую роль в распространении среди бактерий генотипов устойчивости.

Основное внимание в данном обзоре было сосредоточено на роли прокариотического мобилома в распространении ABR среди грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. МГЭ этого семейства имеют специфические отличия от МГЭ грамположительных бактерий, связанные с приоритетной ролью в формировании ABR у этих типов прокариот небольших плазмид.

Изучение МГЭ как глобального фактора формирования ABR у патогенных бактерий является актуальным по нескольким причинам. Во-первых, учёт и анализ различных предложений средств контроля за активностью и распространением МГЭ помогает в решении главной задачи — понимания прокариотического мобилома и управления им.

Вторая причина обусловлена острой необходимостью поиска новых, более эффективных антибиотиков и разработки альтернативных терапевтических стратегий. В частности, открытие приоритетного значения МГЭ в генетическом переносе детерминант резистентности является достаточным аргументом для того, чтобы рассматривать их в качестве потенциальных и перспективных терапевтических мишеней. Не случайно главной целью современных стратегий выбраны плазмиды, с учётом их ведущей роли в распространении ABR. В связи с этим выглядит привлекательным применение препаратов, ингибирующих конъюгацию или элиминирующих плазмиды, в составе комбинированной специфической антимикробной терапии.

В недавнем обзоре М. Buckner и соавт. [78] рассматриваются новые стратегии борьбы с ABR. К ним относятся применение в составе комбинированной терапии ингибиторов конъюгации (например, ингибиторов синтеза белков TraE, участвующих в этом процессе, линолевой, олеиновой, 2-гексадеценовой кислот и кроме того, природных поликетидов — танзаваиновых кислот), а также схем, разработанных с учётом плазмидной несовместимости, использования бактериофагов (например, фаг PRD1), которые ингибируют конъюгацию плазмид, и, наконец, подходы на основе активации системы CRISPR/Cas бактерий, способной удалять плазмидную ДНК из клетки [78–81]. Несмотря на имеющиеся проблемы и ограничения перечисленные стратегии привлекательны и перспективны.

Идентификация и последующая характеристика МГЭ у различных видов патогенных бактерий даёт фундаментальные знания о механизмах

передачи МЛЮ, а также позволяет определить, вызвана транслокация генов ABR эпидемическими плазидами или клональным распространением бактериальных организмов. Кроме того, ранняя идентификация генов устойчивости предоставляет возможность для их локализации и снижения вероятности их дальнейшего распространения.

Ограничив применение соответствующих антибиотиков в среде, содержащей такие гены, можно снизить селективные преимущества их

передачи в бактериальных сообществах, а впоследствии уменьшить риск их дальнейшего распространения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Hoffmann M., Pettengill J.B., Gonzalez-Escalona N., Miller J., Ayers S.L., Zhao S. et al. Comparative sequence analysis of multidrug-resistant IncA/C plasmids from *Salmonella enterica*. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1459. doi: 10.3389/fmicb.2017.01459.
- WHO (2021): World Health Organization official website. Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (Accessed January 03, 2022).
- CDC (2021): Centers for Disease Control and Prevention official website. Available online at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html> [accessed January 04, 2022].
- FDA (2018): The National Antimicrobial Resistance Monitoring System. Available online at: Resistance /NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/default.htm (Accessed January 06 2022).
- McLinden T., Sargeant J.M., Thomas M.K., Papadopoulos A., Fazil A. Component costs of foodborne illness: a scoping review. *BMC Public Health.* 2014; 14: 509. doi: 10.1186/1471-2458-14-509.
- Андрюков Б.Г., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Перспективные стратегии поиска новых средств борьбы с инфекционными заболеваниями. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (1–2): 44–55. doi: 10.5281/zenodo.1306245. [Andryukov B.G., Zaporozhec T.S., Besednova N.N. Perspektivnyye strategii poiska novykh sredstv bor'by s infekcionnyimi zabolevaniyami // Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2018; 63 (1–2): 44–55. doi: 10.5281/zenodo.1306245 (in Russian)]
- Guimaraes R.C., Florczak-Wyspianska J., de Jesus L.B., Viana M.V., Silva A., Ramos R.T. et al. Inside the Pan-genome — methods and software overview. *Curr Genomics.* 2015; 16 245–252. doi: 10.2174/1389202916666150423002311.
- Humphrey, S., Fillol-Salom, A., Quiles-Puchalt, N. et al. Bacterial chromosomal mobility via lateral transduction exceeds that of classical mobile genetic elements. *Nat Commun* 2021; 12: 6509.
- Hall J.P.J., Harrison E., Baltrus D.A. Introduction: the secret lives of microbial mobile genetic elements. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2022; 377 (1842): 20200460. doi: 10.1098/rstb.2020.0460.
- Yu Z., He P., Shao L., Zhang H., Lü F. Co-occurrence of mobile genetic elements and antibiotic resistance genes in municipal solid waste landfill leachates: A preliminary insight into the role of landfill age. *Water Res.* 2016; 106: 583–592. doi: 10.1016/j.watres.2016.10.042.
- Fricke W.F., Mammel M.K., McDermott P.F., Tartera C., White D.G., Leclerc J.E. et al. Comparative genomics of 28 *Salmonella enterica* isolates: evidence for CRISPR-mediated adaptive sublineage evolution. *J. Bacteriol.* 2011; 193, 3556–3568. doi: 10.1128/JB.00297-11.
- Романова Ю.М., Гицибур А.Л. Мобильные генетические элементы и их роль в эволюции патогенных бактерий. Вестник Российской академии медицинских наук. 2001; 11: 15. [Romanova Yu.M., Gincburg A.L. Mobil'nye geneticheskie elementy i ih rol' v evolyucii patogennykh bakterij. Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk. 2001; 11: 15 (in Russian)]
- Partridge S.R., Kwong S.M., Firth N., Jensen S.O. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31 (4): e00088-17. doi:10.1128/CMR.00088-17.
- Ghaly T.M., Gillings M.R. New perspectives on mobile genetic elements: a paradigm shift for managing the antibiotic resistance crisis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2022; 377 (1842): 20200462. doi: 10.1098/rstb.2020.0462.
- Wiesner M., Fernández-Mora M, Cevallos M.A., Zavala-Alvarado C., Zaidi M.B., Calva E., Silva C. Conjugative transfer of an IncA/C plasmid-borne bla_{CMY-2} gene through genetic re-arrangements with an IncX1 plasmid. *BMC Microbiol.* 2013; 13: 264. doi: 10.1186/1471-2180-13-264.
- Stalder T., Barraud O., Casellas M., Dagot C., Ploy M.C. Integrin involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2012; 3: 119. doi: 10.3389/fmicb.2012.00119.
- Yang Q.E., Sun J., Li L., Deng H., Liu B.T., Fang L.X., Liao X.P., Liu Y.H. IncF plasmid diversity in multi-drug resistant *Escherichia coli* strains from animals in China. *Front Microbiol.* 2015; 6: 964. doi: 10.3389/fmicb.2015.00964.
- Hülter N., Ilhan J., Wein T., Kadibalban A.S., Hammerschmidt K., Dagan T. An evolutionary perspective on plasmid lifestyle modes. *Curr Opin Microbiol.* 2017; 38: 74–80. doi: 10.1016/j.mib.2017.05.001.
- Hall J.P.J., Brockhurst M.A., Dytham C., Harrison E. The evolution of plasmid stability: Are infectious transmission and compensatory evolution competing evolutionary trajectories? *Plasmid.* 2017; 91: 90–95. doi: 10.1016/j.plasmid.2017.04.003.
- Wang Y., Batra A., Schulenburg H., Dagan T. Gene sharing among plasmids and chromosomes reveals barriers for antibiotic resistance gene transfer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2022; 377 (1842): 20200467. doi: 10.1098/rstb.2020.0467.
- Orlek A., Stoesser N., Anjum M.F. et al. Plasmid classification in an era of whole-genome sequencing: application in studies of antibiotic resistance epidemiology. *Front Microbiol.* 2017; 8: 182. doi: 10.3389/fmicb.2017.00182.
- Mahéroul A.C., Kemble H., Magnan M., Gachet B., Roche D., Le Nagard H., Tenaillon O., Denamur E., Branger C., Landraud L. Advantage of the F2:A1:B- IncF pandemic plasmid over incC plasmids in *in vitro* acquisition and evolution of bla_{CTX-M} gene-bearing plasmids in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (10): e01130-19. doi: 10.1128/AAC.01130-19.
- Golebiewski M., Kern-Zdanowicz I., Zienkiewicz M. et al. Complete nucleotide sequence of the pCTX-M3 plasmid and its involvement in spread of the extended-spectrum beta-lactamase gene bla_{CTX-M-3}. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (11): 3789–3795. doi:10.1128/AAC.00457-07.
- Kern-Zdanowicz I. pCTX-M3-Structure, function, and evolution of a multi-resistance conjugative plasmid of a broad recipient range. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4606. doi: 10.3390/ijms22094606.
- Chen W., Fang T., Zhou X., Zhang D., Shi X., Shi C. IncHI2 Plasmids Are Predominant in Antibiotic-Resistant *Salmonella* Isolates. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1566. doi: 10.3389/fmicb.2016.01566.
- Douard G., Praud K., Cloeckaert A., Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is specifically mobilized in trans by the IncA/C multidrug resistance plasmid family. *PLoS One.* 2010; 5 (12): e15302. doi: 10.1371/journal.pone.0015302.
- Poulin-Laprade D., Carraro N., Burrus V. The extended regulatory networks of SXT/R391 integrative and conjugative elements and IncA/C conjugative plasmids. *Front Microbiol.* 2015; 6: 837. doi: 10.3389/fmicb.2015.00837.
- Fernandez-Alarcon C., Singer R.S., Johnson T.J. Comparative genomics of multidrug resistance-encoding IncA/C plasmids from commensal and pathogenic *Escherichia coli* from multiple animal sources. *PLoS ONE.* 2011; 6: e23415. doi: 10.1371/journal.pone.0023415.
- Cao G., Allard M., Hoffmann M., Muruwanda T., Luo Y., Payne J., et al. Sequence analysis of IncA/C and IncII plasmids isolated from multi-drug-resistant *Salmonella* Newport using single-molecule real-time sequencing. *Foodborne Pathog. Dis.* 2018; 15: 361371. doi: 10.1089/fpd.2017.2385.
- Carraro N., Matteau D., Luo P., Rodrigue S., Burrus V. The master activator of IncA/C conjugative plasmids stimulates genomic islands and multi-drug resistance dissemination. *PLoS Genet.* 2014; 10 (10): e1004714. doi: 10.1371/journal.pgen.1004714.
- García-Fernández A., Carattoli A. Plasmid double locus sequence typing for IncHI2 plasmids, a subtyping scheme for the characterization of IncHI2 plasmids carrying extended-spectrum beta-lactamase and quinolone resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 (6): 1155–1161. doi: 10.1093/jac/dkq101.
- Nordmann P., Poirel L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56 (3): 463–469. doi: 10.1093/jac/dki245.
- Johnson T.J., Lang K.S. IncA/C plasmids: An emerging threat to human and animal health? *Mob Genet Elements.* 2012; 2 (1): 55–58. doi: 10.4161/mge.19626.
- Leavitt A., Chmelnitsky I., Carmeli Y., Navon-Venezia S. Complete nucleotide sequence of KPC-3-encoding plasmid pKpQIL in the epidemic *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (10): 44934496. doi: 10.1128/AAC.00175-10.
- Curiao T., Morosini M.I., Ruiz-Garrajosa P., Robustillo A., Baquero F., Coque T.M., Cantón R. Emergence of bla_{KPC-3-Tn4401a} associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 (8): 16081614. doi: 10.1093/jac/dkq174.

36. Johnson T.J., Shepard S.M., Rivet B., Danzeisen J.L., Carattoli A. Comparative genomics and phylogeny of the IncI1 plasmids: a common plasmid type among porcine enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Plasmid*. 2011 Sep; 66 (3): 14451. doi: 10.1016/j.plasmid.2011.07.003.
37. Szmolka A., Lestár B., Pászti J., Fekete P., Nagy B. Conjugative IncF and IncI1 plasmids with tet(A) and class 1 integron conferring multidrug resistance in F18(+) porcine enterotoxigenic *E.coli*. *Acta Vet Hung*. 2015 Dec; 63 (4): 42543. doi: 10.1556/004.2015.040.
38. Carattoli A., Seiffert S.N., Schwendener S., Perreten V., Endimiani A. Differentiation of IncL and IncM plasmids associated with the spread of clinically relevant antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0123063. Published 2015 May 1. doi:10.1371/journal.pone.0123063.
39. Fernández-López R., Garcillán-Barcia M.P., Revilla C., Lázaro M., Vielva L., de la Cruz F. Dynamics of the IncW genetic backbone imply general trends in conjugative plasmid evolution. *FEMS Microbiol Rev*. 2006 Nov; 30 (6): 94266. doi: 10.1111/j.1574-6976.2006.00042.x.
40. Loftie-Eaton W., Raulings D.E. Diversity, biology and evolution of IncQ-family plasmids. *Plasmid*. 2012; 67 (1): 1534. doi: 10.1016/j.plasmid.2011.10.001.
41. Rozwandowicz M., Brouwer M.S.M., Fischer J., Wagenaar J.A., Gonzalez-Zorn B., Guerra B., Mevius D.J., Hordijk J. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (5): 1121137. doi: 10.1093/jac/dkx488.
42. Jahantigh M., Samadi K., Dizaji R.E. et al. Antimicrobial resistance and prevalence of tetracycline resistance genes in *Escherichia coli* isolated from lesions of colibacillosis in broiler chickens in Sistan, Iran. *BMC Vet Res* 2020; 16: 267.
43. Muthurulandi Sethuvel D.P., Anandan S., Devanga Ragupathi N.K., Gajendiran R., Kuroda M., Shibayama K., Veerarahavan B. IncFII plasmid carrying antimicrobial resistance genes in *Shigella flexneri*: Vehicle for dissemination. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 16: 215219. doi: 10.1016/j.jgar.2018.10.014.
44. Hooper D.C. Plasmids and genes contributing to high-level quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56 (1): 105987. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105987.
45. Couchoud C., Bertrand X., Valot B., Hocquet D. Deciphering the role of insertion sequences in the evolution of bacterial epidemic pathogens with panISa software. *Microb Genom*. 2020; 6 (6): e000356. doi: 10.1099/mgen.0.000356.
46. Sultan I., Rahman S., Jan A.T., Siddiqui M.T., Mondal A.H., Haq Q.M.R. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2066. doi: 10.3389/fmicb.2018.02066.
47. Sabbagh P., Rajabnia M., Maali A., Ferdosi-Shahandashti E. Integron and its role in antimicrobial resistance: a literature review on some bacterial pathogens. *Iran J Basic Med Sci*. 2021; 24 (2): 136142. doi: 10.22038/ijbms.2020.48905.
48. Akrami F., Rajabnia M., Pournajafa A. Resistance integrons; a mini review. *Caspian J Intern Med*. 2019; 10 (4): 370376. doi: 10.22088/cjim.10.4.370.
49. Cury J., Jové T., Touchon M., Néron B., Rocha E.P. Identification and analysis of integrons and cassette arrays in bacterial genomes. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44 (10): 45394550. doi:10.1093/nar/gkw319.
50. He J., Li C., Cui P., Wang H. Detection of Tn7-like transposons and antibiotic resistance in *enterobacterales* from animals used for food production with identification of three novel transposons Tn6813, Tn6814, and Tn6765. *Front Microbiol*. 2020 Sep 4; 11: 2049. doi: 10.3389/fmicb.2020.02049.
51. Siguier P., Gourgbeyre E., Varani A., Ton-Hoang B., Chandler M. Everyman's guide to bacterial insertion sequences. *Microbiol Spectr*. 2015; 3: MDNA3-0030-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0030-2014.
52. Vandecraen J., Chandler M., Aertsen A., Van Houdt R., Houdt R.V. The impact of insertion sequences on bacterial genome plasticity and adaptability. *Crit Rev Microbiol*. 2017; 43: 709730. doi: 10.1080/1040841X.2017.1303661.
53. Babakhani S., Oloomi M. Transposons: the agents of antibiotic resistance in bacteria. *J Basic Microbiol*. 2018; 58 (11): 905917. doi: 10.1002/jobm.201800204.
54. van Opijnen T., Camilli A. Transposon insertion sequencing: a new tool for systems-level analysis of microorganisms. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11 (7): 43542. doi: 10.1038/nrmicro3033.
55. Cain A.K., Hall R.M. Evolution of IncHI2 plasmids via acquisition of transposons carrying antibiotic resistance determinants. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 11211127. doi: 10.1093/jac/dks004.
56. Marti E., Variatza E., Balcázar J.L. Bacteriophages as a reservoir of extended-spectrum β -lactamase and fluoroquinolone resistance genes in the environment. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 456–459. doi: 10.1111/1469-0691.12446.
57. Colavecchio A., Cadieux B., Lo A., Goodridge L.D. Bacteriophages contribute to the spread of antibiotic resistance genes among foodborne pathogens of the *Enterobacteriaceae* family — a review. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1108. doi: 10.3389/fmicb.2017.01108.
58. Manohar P., Tamhankar A.J., Lundborg C.S., Nachimuthu R. Therapeutic characterization and efficacy of bacteriophage cocktails infecting *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter species*. *Front Microbiol*. 2019; 10: 574. doi: 10.3389/fmicb.2019.00574.
59. Shousha A., Awaiwanont N., Sofka D., Smulders F.J., Paulsen P., Szostak M.P. et al. Bacteriophages isolated from chicken meat and the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. *Appl Environ Microbiol*. 2015; 81: 4600–4606. doi: 10.1128/AEM.00872-15.
60. Feiner R., Argov T., Rabinovich L., Sigal N., Borovok I., Herskovits A.A. A new perspective on lysogeny: prophages as active regulatory switches of bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13: 641650. doi: 10.1038/nrmicro3527.
61. Pattenden T., Eagles C., Wahl L.M. Host life-history traits influence the distribution of prophages and the genes they carry. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2022; 377 (1842): 20200465. doi: 10.1098/rstb.2020.0465.
62. Marinus M.G., Poteete A.R. High efficiency generalized transduction in *Escherichia coli* O157:H7. *F1000Res*. 2014; 2: 7. doi: 10.12688/f1000research.2-7.v1.
63. Treepong P., Guyeux C., Meunier A., Couchoud C., Hocquet D. et al. panISa: *ab initio* detection of insertion sequences in bacterial genomes from short read sequence data. *Bioinformatics*. 2018; 34: 37953800. doi: 10.1093/bioinformatics/bty479.
64. Scholtmeijer K., Wösten H.A., Springer J., Wessels J.G. Effect of introns and AT-rich sequences on expression of the bacterial hygromycin B resistance gene in the basidiomycete *Schizophyllum commune*. *Appl Environ Microbiol*. 2001; 67 (1): 481483. doi: 10.1128/AEM.67.1.481-483.2001.
65. Razavi M., Kristiansson E., Flach C.F., Larsson D.G.J. The association between insertion sequences and antibiotic resistance genes. *mSphere*. 2020; 5 (5): e00418-20. doi: 10.1128/mSphere.00418-20.
66. Che Y., Yang Y., Xu X., Brinda K., Polz M.F., Hanage W.P., Zhang T. Conjugative plasmids interact with insertion sequences to shape the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021 Feb 9; 118 (6): e2008731118. doi: 10.1073/pnas.2008731118.
67. Olliver A., Vallé M., Chaslus-Dancla E., Cloeckaert A. Overexpression of the multidrug efflux operon *acrEF* by insertional activation with IS1 or IS10 elements in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT204 *acrB* mutants selected with fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49 (1): 289301. doi: 10.1128/AAC.49.1.289-301.2005.
68. Partridge S.R. Analysis of antibiotic resistance regions in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2011; 35 (5): 82055. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00277.x.
69. Sütterlin S., Bray J.E., Maiden M.C.J., Tano E. Distribution of class 1 integrons in historic and contemporary collections of human pathogenic *Escherichia coli*. *PLoS One*. 2020; 15 (6): e0233315. doi:10.1371/journal.pone.0233315.
70. Gillings M.R. Integrons: past, present, and future. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014; 78: 257277. doi: 10.1128/MMBR.00056-13.
71. Cury J., Jové T., Touchon M., Néron B., Rocha E.P. Identification and analysis of integrons and cassette arrays in bacterial genomes. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44: 45394350. doi: pmid:27130947.
72. Nair D., Venkitanarayanan K., Kollanoor Johnny A. Antibiotic-resistant salmonella in the food supply and the potential role of antibiotic alternatives for control. *Foods*. 2018; 7 (10): 167. doi:10.3390/foods7100167.
73. de Curraize C., Siebor E., Neuwirth C. Genomic islands related to *Salmonella* genomic island 1; integrative mobilisable elements in *trmE* mobilised in trans by A/C plasmids. *Plasmid*. 2021; 114: 102565. doi: 10.1016/j.plasmid.2021.102565.
74. McMillan E.A., Gupta S.K., Williams L.E., Jové T., Hiott L.M., Woodley T.A., Barrett J.B., Jackson C.R., Wasilenko J.L., Simmons M., Tillman G.E., McClelland M., Frye J.G. Antimicrobial resistance genes, cassettes, and plasmids present in salmonella enterica associated with united states food animals. *Front Microbiol*. 2019; 10: 832. doi: 10.3389/fmicb.2019.00832.
75. Carattoli A. Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 22272238. doi: 10.1128/Aac.01707-08.
76. Jordt H., Stalder T., Kosterlitz O., Ponciano J.M., Top E.M., Kerr B. Coevolution of host-plasmid pairs facilitates the emergence of novel multidrug resistance. *Nat Ecol Evol*. 2020; 4 (6): 863869. doi: 10.1038/s41559-020-1170-1.
77. von Wintersdorff C.J., Penders J., Van Niekerk J.M., Mills N.D., Majumder S., Van Alphen L.B. et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol*. 2016; 7: 173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173.
78. Buckner M.M.C., Ciusa M.L., Piddock L.J.V. Strategies to combat antimicrobial resistance: anti-plasmid and plasmid curing. *FEMS Microbiol Rev*. 2018; 42 (6): 781804. doi: 10.1093/femsre/fuy031.
79. Kim J.S., Cho D.H., Park M., Chung W.J., Shin D., Ko K.S., Kweon D.H. CRISPR/Cas9-Mediated re-sensitization of antibiotic-resistant *Escherichia coli* harboring extended-spectrum β -lactamases. *J Microbiol Biotechnol*. 2016; 26 (2): 394401. doi: 10.4014/jmb.1508.08080.
80. Wu Y., Battalappalli D., Hakeem M.J., Selamneni V., Zhang P., Draz M.S., Ruan Z. Engineered CRISPR-Cas systems for the detection and control of antibiotic-resistant infections. *J Nanobiotechnology*. 2021; 19 (1): 401. doi: 10.1186/s12951-021-01132-8.
81. Duan C., Cao H., Zhang L.H., Xu Z. Harnessing the CRISPR-Cas Systems to Combat Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol*. 2021; 12: 716064. doi: 10.3389/fmicb.2021.

Информация об авторах

Андрюков Борис Георгиевич — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

Беседнова Наталья Николаевна — академик РАН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, заместитель по науке директора НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

About the authors

Boris G. Andryukov — D. Sc. in medicine, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

Natalya N. Besednova — Academician of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. in medicine, Professor, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

Tatyana S. Zaporozhets — D. Sc. in medicine, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «Антибиотики и химиотерапия».

1. Статьи направляются по адресу: journalngsa@yandex.ru или размещаются ЧЕРЕЗ САЙТ журнала после регистрации в личном кабинете автора. Рукописи статей в 1 экз. направляются по адресу: Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия», ул. Нагатинская, д. 3а, 117105. Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Статья подписывается всеми авторами с указанием ответственного за переписку (Ф.И.О., адрес, телефон).

2. В выходных данных статьи указываются: название статьи, инициалы, фамилии авторов, наименования учреждений всех авторов.

3. Статья печатается на одной стороне стандартного листа через 1,5 интервала при ширине полей слева 3 см.

4. Объём оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 12 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 5. Объём обзорной статьи не должен превышать 20 страниц, а список цитируемой литературы — не более 100 названий. Объём заказанных статей устанавливается по договоренности.

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «Резюме» — не более 1 страницы; «Введение» с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «Материал и методы» — с детальным описанием объектов исследований, методических приёмов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «Результаты исследований» и «Обсуждение результатов» или «Результаты и обсуждение», «Заключение» или «Выводы» (по пунктам); «Литература» — с указанием цитируемых источников. В конце статьи приводятся «Сведения об авторах»: фамилия, имя и отчество полностью, учёная степень, звание, должность, место работы. Для автора, ответственного за переписку, указываются: почтовый адрес для корреспонденции, e-mail и телефон.

6. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь названия, заголовки граф точно соответствовать их содержанию, а цифры в таблицах — цифрам в тексте. Необщепринятые сокращения в графах не допускаются. На каждую таблицу в тексте статьи должны быть сноски.

7. Иллюстрации (графики, диаграммы, формулы) должны быть чёткими, фотографии — контрастными. В рукописи на обороте каждого рисунка указывается фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначается верх рисунка. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. Для графиков и диаграмм отмечается, что дано по осям координат на приведённых кривых и т. п.

8. В формулах должны быть чётко размечены все элементы: строчные (м) и прописные (М) буквы, синим подчёркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), чётко

выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, О — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

9. Сокращения слов, названий (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по Международной системе единиц (СИ) в русском обозначении, температура по шкале Цельсия.

10. Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией. При первом упоминании название микроорганизма даётся полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

11. Названия генетических элементов даются в трёхбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

12. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международным непатентованным названием.

13. Цитируемые источники литературы во всех видах публикаций нумеруются в порядке их упоминания в тексте статьи арабскими цифрами и заключаются в квадратные скобки. В пристатейном списке литературы каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Количество цитируемых работ в оригинальных статьях и лекциях допускается до 40 источников, в обзорах — до 100 источников. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, издательство, год, количество страниц.

Недопустимо сокращать названия статей и названия отечественных журналов. Названия англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine, если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим, в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. То есть, библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и латиноязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — латиноязычную. Желательно вставлять Doi статьи.

Таким образом, если статья написана на латинице, то она должна быть процитирована в оригинальном виде:

Lang P.O., Michel J.P., Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. Gerontology. 2009; 55 (5): 539–549.

Если статья написана на кириллице и у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Если нет официального перевода, то нужно привести транслитерацию всей ссылки сразу после ссылки в оригинальном исполнении. В конце ссылки в квадратных скобках вставляется *in Russian*, без точки в конце:

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Валидация опросника для скрининга синдрома старче-

ской астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 30 (2): 236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. Validacija oprosnika dlja skringinga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike. Uspekhi gerontologii 2017; 30 (2): 236–242. (in Russian)]

14. Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

15. При несоблюдении указанных правил статьи редакцией не принимаются.

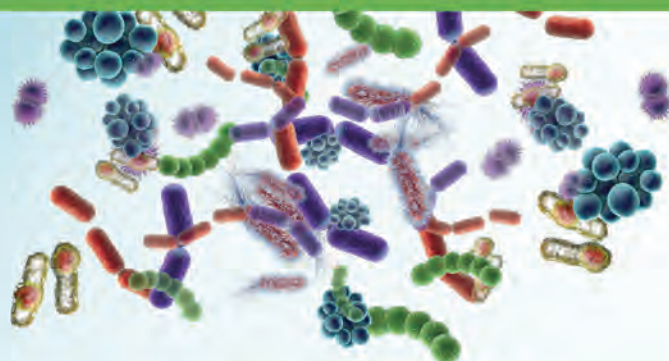
16. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Рукописи отклонённых работ редакция не возвращает.

17. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

БИАНЕМ-АФ

Биапенем 300 мг и 600 мг

НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ КАРБАПЕНЕМ В РОССИИ



Карбапенем для эмпирической терапии тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных Гр+ и Гр- полирезистентными штаммами бактерий (включая БЛРС-продуценты и *Pseudomonas aeruginosa*)^{1,2,4}

- Активен против широкого спектра возбудителей нозокомиальных инфекций (в т.ч. образующих биопленки)^{2,4}
- Характеризуется благоприятным профилем безопасности^{1,2}
- Демонстрирует выраженный пост-антибиотический эффект^{2,3}
- Имеет повышенную устойчивость к карбапенемазам^{1,3}
- Обладает низкой нефротоксичностью^{1,2}
- Имеет сниженный проконвульсивный эффект^{1,3}

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Бианем-АФ (биапенем). Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Показания: применяется при лечении следующих заболеваний, вызванных чувствительными к биапенему микроорганизмами: пневмония; инфекции мочевыводящей системы (осложнённый цистит, пиелонефрит); перитонит; хронические респираторные заболевания. Противопоказания: повышенная чувствительность к биапенему или другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе; выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжёлые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактаманную структуру (т.е. к пенициллинам, цефалоспорином); одновременное применение с препаратами вальпроевой кислоты; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: биапенем предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента. Обычно суточная доза препарата составляет 0,6 г, разделённая на 2 введения каждые 12 ч, внутривенно капельно в течение 30–60 минут. При тяжёлых инфекциях доза может быть увеличена. Максимальная суточная доза не должна превышать 1,2 г. Продолжительность терапии препаратом не должна превышать минимально необходимый срок для лечения заболевания. Условия отпуска: по рецепту. Срок годности: 3 года. Производитель: ООО «Рузфарма», Россия. РУ – ЛП-007122. Перед назначением лекарственного препарата Бианем-АФ ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бианем-АФ, ЛП-007122. 2. Data on file 3. Biapenem. Caroline M. Perry and Tim Ibbotson. ADIS NEW DRUG PROFILE, Drugs 2002; 62 (15): 2221–2234 Chemother 1995; 43 (1): 63–84. 4. P.C., Дехнич А.В. с соавторами «In vitro чувствительность к биапенему клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales. 2020