

ISSN 0235-2990

# АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 67



11-12'2022

Научно-практический журнал

# Ремаксол®

для печени –  
время для жизни



 **Полисан**

## Дает такое ценное время

Инфузионный гепатотропный препарат для терапии  
нарушений функций печени различного генеза

Ремаксол:

01. Способствует купированию синдромов цитолиза и холестаза<sup>1</sup>
02. Уменьшает выраженность воспалительного синдрома<sup>1</sup>
03. Включен в ЖНВЛП
04. Способствует сохранению детоксикационной и белково-синтетической функций печени<sup>1</sup>



Реклама. Рег. Номер: ЛСР-009341/09

1. В.В. Стельмах, И.Г. Бакулин, А.Л. Коваленко, В.К. Козлов. Эффективность Ремаксола у пациентов с алкогольной болезнью печени. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022 6(85): 25-31. doi: 10.52420/2071-5943-2022-85-6-25-31

Ремаксол  
Инструкция

Учредители:

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

Государственный научный  
центр по антибиотикам

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

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

Нагатинская ул., д. 3а, Москва, 117105.  
Тел.: 89254723038  
E-mail: journalgnca@yandex.ru  
Зав. редакцией к. б. н. Л. Б. Смирнова  
Корректор: Е. А. Крыкова  
Перевод: О. С. Смирнова  
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: декабрь 2022

Свободная цена

ISSN 0235-2990

# АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 67

11–12'2022

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Главный редактор**

Чл. корр. РАН, 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.  
Академик РАН, профессор, д. м. н. Сычев Д. А.  
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.	Зуева Л. П.
Богуш Т. А.	Клясова Г. А.
Васильев А. Н.	Ленёва И. А.
Волжанин В. М.	Митрохин С. Д.
Дмитриева Н. В.	Тец В. В.
Захарова Ю. А.	Ших Е. В.

**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  
Translator: Olga S. Smirnova  
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:  
OOO «Litera»

Release Date: december 2022  
Free price

ISSN 0235-2990

# ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 67

11–12'2022

MONTHLY JOURNAL

**Editor-in-Chief**

**Corresponding member of the RAS,  
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  
Academician of the RAS, Professor,  
D. Sc. in Medicine Dmitry A. Sychev  
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	Lyudmila P. Zueva
Tatyana A. Bogush	Galina A. Klyasova
Andrey N. Vasiliev	Irina A. Leneva
Valeriy M. Volzhanin	Sergey D. Mitrokhin
Natalya V. Dmitrieva	Victor V. Tets
Yuliya A. Zakharova	Evgenia V. Shikh

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

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

#### Экспериментальные исследования

- 4 Долгих В. Т., Пьянова Л. Г., Лавренов А. В., Наумкина Е. В., Седанова А. В., Делягина М. С., Огурцова Д. Н.  
Антибактериальные и антимикотические свойства модифицированных углеродных сорбентов  
Логина С. Я., Шукина В. Н., Савенко С. В., Сахаров Р. В., Борисевич С. В.  
Изучение активности противовирусных препаратов в отношении возбудителя лихорадки Чикунгунья в культуре клеток  
Карпова Е. В., Тапальский Д. В.  
Активность цефидерокола и других новых антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*  
Долов М. С., Фишгойт Л. А., Соболев П. Д., Ткач Е. П.  
Разработка метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) для определения ривастигмина в плазме крови человека в клинических исследованиях сравнительной фармакокинетики  
Ермоленко Е. И., Пунченко О. Е., Воропаева Л. С., Сварваль А. В., Котылева М. П., Суворов А. Н.  
Пробиотики и аутопробиотики в терапии экспериментального вагинита

#### Клинические исследования и практика

- Суворова М. П., Сычев И. Н., Игнатенко О. В., Бурмистрова Е. Н., Мирзахамидова С. С., Федина Л. В., Ваколюк Р. М., Яковлев С. В.  
Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D  
Коломиец В. М., Коваленко А. Л., Петров А. Ю., Павленко Е. П., Таликова Е. В.  
Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулеза

#### Обзоры

- Серебрякова Е. Н., Жмаева Л. И.  
К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению  
Даудова А. Д., Абдрахманова Р. О., Ясенявская А. Л., Демина Ю. З., Рубальский М. О., Рубальский О. В., Самотруева М. А., Башкина О. А.  
Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи  
Кароли Н. А., Ребров А. П.  
Существует ли необходимость в широком назначении антибиотиков пациентам с COVID-19?  
Шубникова Е. В., Вельц Н. Ю.  
Ототоксичность аминогликозидов: современные представления

**Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале в 2022 году**

#### Experimental Research

- 4 Dolgikh Vladimir T., P'yanova Lydia G., Lavrenov Alexander V., Naumkina Elena V., Sedanova Anna V., Delyagina Maria S., Ogurtsova Diana N.  
Antibacterial and Antimycotic Properties of Modified Carbon Sorbents  
10 Loginova Svetlana Ya., Schukina Veronika N., Savenko Sergey V., Sakharov Roman V., Borisevich Sergey V.  
Study of the Activity of Antiviral Drugs Against the Causative Agent of Chikungunya Fever in Cell Culture  
16 Karpova Elena V., Tapalski Dmitry V.  
Activity of Cefiderocol and Other New Antibiotics Against Extensively Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains  
22 Dolov Maxim S., Fishgoit Larisa A., Sobolev Pavel D., Tkach Elizaveta P.  
Development of a High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS) Method to Determine the Presence of Rivastigmine in Human Plasma in Clinical Studies of Comparative Pharmacokinetics  
29 Ermolenko Elena I., Punchenko Olga E., Voropaeva Lyubov S., Swarwal Alena V., Kotyleva Marina P., Suvorov Alexander N.  
Probiotics and Autoprobiotics in the Treatment of Experimental Vaginitis

#### Guidelines for Practitioners

- 36 Suvorova Margarita P., Sychev Igor N., Ignatenko Olga V., Burmistrova Elena N., Mirzakhmidova Svetlana S., Fedina Lyudmila V., Vakolyuk Roza M., Yakovlev Sergey V.  
The First Experience of Combined Use of Cefepime/Sulbactam and Aztreonam in ICU Patients with Nosocomial Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Microorganisms Producing Class B and D Carbapenemases  
46 Kolomiets Vladislav M., Kovalenko Aleksey L., Petrov Andrey Yu., Pavlenko Elizaveta P., Talikova Ekaterina V.  
Some Peculiarities of Modern Comorbid Tuberculosis Therapy

#### Reviews

- 51 Serebryakova Elena N., Zhmaeva Liliya I.  
The Issue of Post-COVID Syndrome in Children and Adolescents: Approaches to Terminology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment  
56 Daudova Adilya D., Abdrakhmanova Radmila O., Yasenyavskaya Anna L., Demina Yuliya Z., Rubalsky Maksim O., Rubalsky Oleg V., Samotrueva Marina A., Bashkina Olga A.  
Prospects for Phage Therapy of Bacterial Infections Associated with the Provision of Medical Care  
64 Karoli Nina A., Rebrov Andrey P.  
Is There a Need to Widely Prescribe Antibiotics in Patients with COVID-19?  
79 Shubnikova Elena V., Velts Nataliya Yu.  
Ototoxicity of Aminoglycosides: the Modern Concepts

**Index of Authors and Papers Published in 2022**

\* 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.

# Антибактериальные и антимикотические свойства модифицированных углеродных сорбентов

\*В. Т. ДОЛГИХ<sup>1</sup>, \*Л. Г. ПЬЯНОВА<sup>2</sup>, А. В. ЛАВРЕНОВ<sup>2</sup>, Е. В. НАУМКИНА<sup>3</sup>,  
А. В. СЕДАНОВА<sup>2</sup>, М. С. ДЕЛЯГИНА<sup>2</sup>, Д. Н. ОГУРЦОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Москва, Россия

<sup>2</sup> Центр новых химических технологий ИК СО РАН, Институт катализа СО РАН, Омск, Россия

<sup>3</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

## Antibacterial and Antimycotic Properties of Modified Carbon Sorbents

\*VLADIMIR T. DOLGIKH<sup>1</sup>, \*LYDIA G. P'YANOVA<sup>2</sup>,  
ALEXANDER V. LAVRENOV<sup>2</sup>, ELENA V. NAUMKINA<sup>3</sup>, ANNA V. SEDANOVA<sup>2</sup>,  
MARIA S. DELYAGINA<sup>2</sup>, DIANA N. OGURTSOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Center of New Chemical Technologies BIC, Boreskov Institute of Catalysis, Omsk, Russia

<sup>3</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Резюме

**Цель** — изучение биологической активности модификаторов и образцов углеродного сорбента, модифицированного ими, по отношению к некоторым видам микроорганизмов.

**Материал и методы.** Исследуемый углеродный сорбент и модифицированные образцы получены в Центре новых химических технологий ИК СО РАН. В качестве модификаторов применяли гликолевую и молочную кислоту, глицин и глутаминовую кислоту. В качестве тест-культур использовали штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* 418, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans*. В лунки стерильного планшета помещали исследуемый образец, затем добавляли рабочую взвесь тест-культуры в количестве 2,0 мл до полного смачивания 1:1. Выживаемость микроорганизмов определяли путём количественных высевов из каждой лунки смеси «образец — микроорганизм» на чашки Петри с простым питательным агаром методом секторных посевов (Голда). Видовую принадлежность культур подтверждали результатами изучения культуральных, морфологических и биохимических свойств.

**Результаты.** Проведённые исследования продемонстрировали высокую антибактериальную и антимикотическую активность образцов углеродных сорбентов, модифицированных гидроксикислотами, по отношению к наиболее распространённым условно-патогенным возбудителям гнойно-воспалительных заболеваний бактериальной и грибковой природы в сравнении с исходным образцом сорбента. Наибольшую антибактериальную и антимикотическую активность проявил углеродный сорбент, модифицированный олигомером молочной кислоты.

**Заключение.** Установлена высокая антибактериальная и антимикотическая активность образцов углеродных сорбентов, модифицированных гидроксикислотами и аминокислотами, по отношению к наиболее распространённым условно-патогенным возбудителям гнойно-воспалительных заболеваний бактериальной и грибковой природы в сравнении с исходным образцом сорбента. Образец углеродного сорбента, модифицированный аминокислотами, обладает выраженным антибактериальным действием в отношении всех изученных бактериальных тест-штаммов, но слабо проявляет антимикотические свойства. Применение модифицированных углеродных сорбентов — перспективное направление для аппликационной терапии гнойно-воспалительных инфекций.

**Ключевые слова:** модификация углеродного сорбента; гликолевая кислота; молочная кислота; аминокислоты; тест-штаммы микроорганизмов

**Для цитирования:** Долгих В. Т., Пьянова Л. Г., Лавренов А. В., Наумкина Е. В., Седанова А. В., Делягина М. С., Огурцова Д. Н. Антибактериальные и антимикотические свойства модифицированных углеродных сорбентов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 11–12: 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-4-9>.

### Abstract

**The aim of the work** was to study the biological activity of modifiers and carbon sorbent samples modified by them in relation to some types of microorganisms.

**Material and methods.** The carbon sorbent under study and the modified samples were obtained at the Center of New Chemical Technologies BIC. Glycolic acid, lactic acid, glycine, and glutamic acid were used as modifiers. Strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* 418, *Escherichia coli* ATCC 25922,

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. Нефтезаводская, д. 54, Институт катализа СО РАН, г. Омск, Россия, 644040.  
E-mail: medugli@ihcp.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 54 Neftzavodskaya st., Boreskov Institute of Catalysis, Omsk, 644040 Russia. E-mail: medugli@ihcp.ru

*Candida albicans* (clinical strain) were used as test cultures. The test sample was placed in the wells of a sterile plate, then a working suspension of the test culture was added in the amount of 2.0 ml until completely wet 1:1. The survival of microorganisms was determined by quantitative inoculation from each well of the «sample — microorganism» mixture on Petri dishes with simple nutrient agar using the sector crop method (Gold). The culture species were confirmed by studying their cultural, morphological, and biochemical properties.

**Results.** The conducted studies have demonstrated high antibacterial and antimycotic activity of carbon sorbent samples modified with hydroxyl acids in relation to the most common opportunistic pathogens of pyoinflammatory diseases of bacterial and fungal nature in comparison with the initial sorbent sample. The carbon sorbent modified with lactic acid oligomer showed the highest antibacterial and antimycotic activity.

**Conclusion.** High antibacterial and antimycotic activity of carbon sorbent samples modified with hydroxy acids and amino acids in relation to the most common opportunistic pathogens of pyoinflammatory diseases of bacterial and fungal nature was established in comparison with the initial sample of the sorbent. The carbon sorbent sample modified with amino acids has a pronounced antibacterial effect against all studied bacterial test strains, but exhibits weak antimycotic properties. The use of modified carbon sorbents is a promising direction for the application therapy of pyoinflammatory infections.

**Keywords:** carbon sorbents; modification; glycolic acid; lactic acid; amino acids; test strains of microorganisms

**For citation:** Dolgikh V. T., P'yanova L. G., Lavrenov A. V., Naumkina E. V., Sedanov A. V., Delyagina M. S., Ogurtsova D. N. Antibacterial and antimycotic properties of modified carbon sorbents. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-4-9>.

## Введение

Потенциально опасные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, накапливаясь в организме при ряде заболеваний, наносят огромный вред здоровью людей. Традиционно применяемое в таких случаях специфическое лечение, основанное на применении биологически активных препаратов или химиотерапевтических средств, не всегда оправдывает себя и является крайне затратным. В то же время такие негативные факторы, как быстро возникающая резистентность возбудителей к антибактериальным соединениям, иммунодепрессивные свойства лекарственных препаратов, нарушения микроэкологии и возрастание этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов под влиянием терапевтических средств, побуждают исследователей к поиску новых путей оптимизации лечебного процесса инфекций.

Для выведения из организма токсинов широко используются сорбенты. Среди сорбционных материалов наибольший интерес представляют углеродные сорбенты, безопасные для организма. Они проявляют высокую активность в отношении бактерий и продуктов их метаболизма путём инактивации микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности с последующим их выведением из организма. Как правило, сорбенты активны только в отношении узкого спектра возбудителей.

Повышение биоспецифических свойств сорбентов возможно за счёт нанесения на их поверхность модификаторов — препаратов, проявляющих активность в отношении широкого спектра возбудителей, но не оказывающих отрицательного воздействия на организм. В качестве модификаторов применяются биологически активные вещества различной природы, обладающие антибактериальными и антимикотическими свойствами.

Действие модифицированных сорбентов основано на совмещении адсорбционных свойств нанопористой углеродной матрицы и антибактериальных, антимикотических свойств модификаторов.

В Центре новых химических технологий ИК СО РАН (ЦНХТ ИК СО РАН) создан гранулированный сорбент на основе нанодисперсного углерода, обладающий высокой совместимостью с биологическими жидкостями. Многолетними исследованиями показано, что разрабатываемые сорбенты проявляют высокую эффективность в сопоставлении с традиционной медикаментозной терапией, но, в отличие от лекарств, сам углеродный носитель остаётся химически инертным и является безопасным для организма. В настоящее время в ЦНХТ ИК СО РАН ведутся исследования по технологии модификации углеродных сорбентов гидроксикислотами (гликолевой и молочной кислотой), аминокислотами (глицином и глутаминовой кислотой), обладающими антибактериальными, антимикотическими, противовоспалительными свойствами [1–3].

Выбор гликолевой кислоты (ГК) в качестве модификатора углеродных сорбентов с целью создания новых материалов медицинского назначения обусловлен её свойствами, отвечающими требованиям медицины: нетоксичность, наличие кислородсодержащих групп, способных вступать в реакцию поликонденсации с образованием биологически активного полимера, хорошая растворимость в воде, близкое подобие по химическому составу с биополимерами (например, белками). Известно, что гликолевая кислота и её производные, полученные при поликонденсации (олигомеры, полимеры) проявляют противовоспалительные и антибактериальные свойства, обладают биосовместимостью и относятся к биоразлагаемым соединениям [4]. Гликолевая кислота — органическое соединение  $C_2H_4O_3$  природного про-

исхождения с молекулярной массой 76,05 г/моль. Молекула гликолевой кислоты имеет малые размеры (5,3Å×3,12Å) и хорошо растворима в воде, спиртах, эфирах и относится к α-гидроксикислотам. Гликолевая кислота широко применяется в косметологии и медицине (маски, крема, мази, лекарственные препараты и т. д.) [5].

Ряд исследовательских работ направлен на изучение синтеза и продуктов поликонденсации гликолевой кислоты. Наибольший интерес представляет полигликолид. Его получают с использованием катализаторов на основе соединений сурьмы, цинка, олова и др. [6]. Известен способ получения полигликолида при нагревании соли щелочного металла монохлоруксусной кислоты в среде растворителя с последующей фильтрацией полигликолевой кислоты от неорганической соли. Нагревание осуществляют в среде безводного биполярного растворителя — диметилсульфоксида, диметилацетамида или гексаметилфосфортриамида. Однако использование таких катализаторов или растворителей является нежелательным при разработке материалов медицинского назначения.

Молочная кислота (МК) также проявляет противовоспалительные и антисептические свойства. Благодаря наличию карбоксильной и гидроксильной групп она способна вступать в реакцию поликонденсации с образованием линейных биоразлагаемых полиэфиров. Преимущество молочной кислоты и её производных — биосовместимость, нетоксичность, способность к биоразложению [7–9]. Она обладает антибактериальным действием при концентрации не менее 0,5% и обеспечивает низкий рН среды (3,7–4,5), которая благоприятна для жизнедеятельности нормальной микрофлоры организма и губительна для патогенных микроорганизмов, являющихся возбудителями инфекционных заболеваний в акушерстве, гинекологии, гастроэнтерологии — кислая среда (рН≤4) [10]. Поддержание кислой среды — важнейший контролируемый фактор, препятствующий колонизации патогенных микроорганизмов этой экологической ниши. Известно, что в лекарственных препаратах чаще используется протонированная форма молочной кислоты, которая лучше усваивается организмом и способна снижать рН биологической среды до 2,8–4,2.

Выбор таких аминокислот, как глицин (Г) и глутаминовая кислота (ГЛК) обусловлен тем, что они обладают антибактериальными, иммунокорригирующими и противовоспалительными свойствами, входят в состав лекарственных средств медицинского и ветеринарного назначения [11, 12].

Цель исследования — изучение биологической активности модификаторов и образцов углеродного сорбента, модифицированного ими, по отношению к некоторым видам микроорганизмов.

## Материал и методы

Исследуемый углеродный сорбент и его модифицированные образцы получены в ЦНХТ ИК СО РАН. В качестве модификаторов применяли гликолевую кислоту (Merk Schuchardt OHG, Германия), молочную кислоту (МОСРЕАКТИВ, Россия), глицин (Омскреактив, Россия) и глутаминовую кислоту (Омскреактив, Россия).

Модифицирование углеродного сорбента (УМ) олигомером гликолевой кислоты (ГК-УМ) проводили в три этапа [2]:

1. Пропитка сорбента 50% водным раствором гликолевой кислоты.
2. Сушка сорбента.
3. Термообработка сорбента, пропитанного гликолевой кислотой.

Методика модифицирования углеродного сорбента (УМ) олигомером молочной кислоты МК-УМ включала в себя пропитку сорбента 50% раствором молочной кислоты с последующей термообработкой [3].

Методика модифицирования углеродного сорбента аминокислотами также включала несколько этапов:

1. Приготовление 25% водного раствора аминокислот (глицин, глутаминовая кислота), взятых в равном мольном соотношении (0,005 моль).
2. Нагрев сорбента совместно с приготовленным раствором аминокислот.
3. Сушка модифицированного сорбента.

Использованы следующие модификаторы:

- Образец № 1 — гликолевая кислота (ГК, 99% раствор);  
Образец № 2 — молочная кислота (МК, 80% раствор);  
Образец № 3 — глутаминовая кислота и глицин (ГЛКГ, 85% растворы).

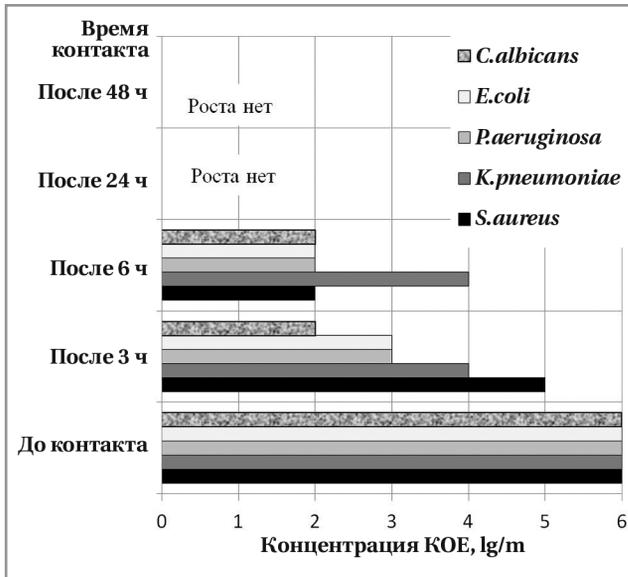
Гранулированные углеродные сорбенты:

- Образец № 4 — исходный сорбент ВНИИТУ-1 (УМ, немодифицированный);  
Образец № 5 — сорбент, модифицированный олигомером ГК (ГК-УМ);  
Образец № 6 — сорбент, модифицированный олигомером молочной кислоты (МК-УМ);  
Образец № 7 — сорбент, модифицированный глутаминовой кислотой и глицином (ГЛКГ-УМ).

В качестве тест-культур использовали следующие штаммы: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Klebsiella pneumoniae* 418; *Esherichia coli* ATCC 25922; *Candida albicans*. Выбор этих штаммов микроорганизмов обусловлен наибольшей клинической значимостью в этиологическом профиле гнойно-воспалительных процессов, в том числе женской половой сферы в соответствии с возможной сферой применения данных образцов; состав тестируемой бактериально-грибковой ассоциации объясняется частой встречаемостью при рецидивирующем урогенитальном кандидозе.

Испытуемые образцы № 1–7 предварительно стерилизовали при 121°C в течение 20 мин. Для тестирования использовали суточные культуры, выращенные на простом питательном агаре. Эталонные штаммы были проверены на чистоту и отсутствие диссоциаций; клинический штамм *C. albicans*, выделенный из биоматериала от пациентки с урогенитальным кандидозом, верифицирован методом Maldi-ToF масс-спектрометрии (Vitec-MS). Суточную агаровую культуру исследуемых штаммов смывали стерильным физиологическим раствором, из полученной суспензии готовили взвеси микроорганизмов в концентрации 500 млн микробных тел в 1 мл раствора (0,5 МЕ по McFarland). Затем путём десятикратных разведений взвеси доводили до рабочей концентрации 10<sup>8</sup> микробных тел в 1 мл. В лунки стерильного планшета помещали исследуемый образец, затем добавляли рабочую взвесь тест-культуры в количестве 2,0 мл до полного смачивания, ориентировочно 1:1.

Выживаемость микроорганизмов определяли путём количественных высевов из каждой лунки смеси «образец —



**Рис. 1.** Динамика снижения количества используемых тест-штаммов микроорганизмов при контакте с исходным сорбентом (образец № 4 УМ).  
**Fig. 1.** Dynamics of the decrease in the number of used test strains of microorganisms in contact with the original sorbent (sample 4 CM).

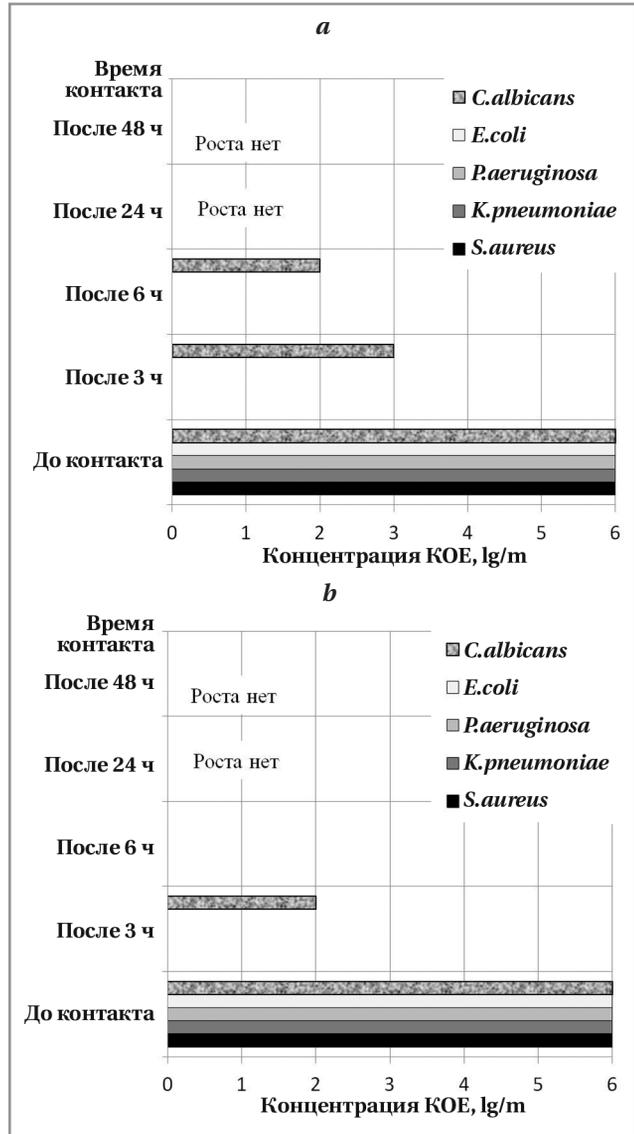
микроорганизм» через определённые промежутки времени термостатирования на чашки Петри с простым питательным агаром методом секторных посевов (Голда). На каждое сочетание «образец — микроорганизм» делали по три повторения параллельных высевок. Видовую принадлежность культур подтверждали результатами изучения культуральных, морфологических и биохимических свойств. Первый высев (контроль) делали сразу после добавления образца в взвесь микроорганизмов без термостатирования, далее через 3; 6; 24 и 48 ч инкубации. После инкубации чашек с простым питательным агаром при 37°C в течение 24 ч регистрировали наличие или отсутствие роста и количество микробных клеток в 1 мл смеси.

### Результаты и обсуждение

На основании результатов проведённого исследования установлено полное отсутствие роста всех изученных тест-штаммов при высевах уже через 3 ч инкубации для следующих образцов: № 1 МК, № 2 ГК и № 3 ГЛГ, что связано с высокой концентрацией растворов, превышавшей концентрации, выбранные для модифицирования сорбентов.

Рис. 1 отражает динамику снижения концентрации используемых тест-штаммов микроорганизмов при инкубации с исходным сорбентом (образец № 4 УМ). Для исходного сорбента через 3 ч инкубации отмечается снижение микробной нагрузки различной степени по видам микроорганизмов, которое продолжается в течение 6 ч, и затем при высевах через 24 ч во всех случаях отмечается полное отсутствие роста микроорганизмов.

Результаты исследования модифицированных образцов сорбентов показали, что антибактериальная активность для образцов № 5 ГК-УМ и



**Рис. 2.** Динамика снижения количества используемых тест-штаммов микроорганизмов при контакте с образцами № 5 ГК-УМ (а) и № 6 МК-УМ (б).  
**Fig. 2.** Dynamics of the decrease in the number of used test strains of microorganisms in contact with samples 5 GA-CM (a) and 6 LA-CM (b).

№ 6 МК-УМ оказалась сопоставима. Ни один из изученных штаммов бактерий не был выявлен при высевах из смеси через 3 ч инкубации с образцами (рис. 2).

Установлено, что по антимикотической активности образцы, модифицированные олигомерами гидроксикислот (№ 5 ГК-УМ и № 6 МК-УМ) различаются. При исследовании образца № 5 ГК-УМ по отношению к *C.albicans* (время контакта 3 ч) отмечен рост дрожжеподобных грибов *C.albicans* в количестве  $10^3$  КОЕ, а для образца № 6 —  $10^2$  КОЕ. По истечении 6 ч инкубации рост дрожжеподобных грибов *C.albicans* наблюдается только для образца № 5 ГК-УМ.

Образец углеродного сорбента № 7 ГЛКГ-УМ также обладает выраженным антибактериальным действием в отношении всех изученных тест-штаммов (рис. 3). Отсутствие роста *K.pneumoniae*, *S.aureus*, *Paeruginosa* отмечалось уже через 3 ч; *E.coli* — через 6 ч инкубации бактериальной взвеси в присутствии сорбента.

Антимикотические свойства по отношению к *Candida albicans* данный образец не проявляет: концентрация *C.albicans* снижается незначительно в течение 48 ч инкубации, однако жизнеспособные клетки дрожжеподобных грибов сохраняются в концентрации  $10^3$  КОЕ/мл.

## Заключение

Таким образом, наши исследования продемонстрировали высокую антибактериальную и антимикотическую активность углеродных образцов, модифицированных гликолевой и молочной кислотой, по отношению к наиболее распространённым условно-патогенным возбудителям гнойно-воспалительных заболеваний различной природы по сравнению с исходным образцом сорбента. Механизм биоспецифической активности, вероятно, связан с сорбционным действием исходного сорбента и созданием кислой среды гидрокси- и аминокислотами, нанесённых на сорбент. Пониженная кислотность среды ингибирует рост и размножение тестируемых возбудителей. Применение модифицированных углеродных сорбентов является перспективным направлением для аппликационной терапии гнойно-воспалительных инфекций.

## Литература/References

1. Pyanova L.G., Drozdov V.A., Kornienko N.V., Trenikhin M.V., Lavrenov A.V. Physicochemical and medical-biological properties of carbon sorbents modified by biologically active substances. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2021; 57 (6): 1122–1128. doi: 10.1134/S207020512105021X.
2. Pyanova L.G., Baklanova O.N., Likholobov V.A., Drozdov V.A., Sedanova A.V., Drozdetskaya M.S. Development of a method of carbon sorbent modification with polyglycolic acid to create new carbon materials for medical application. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2015; 51(3): 407–415. doi: 10.1134/S2070205115030193.
3. Патент РФ на изобретение №2655301С1/24.05.18. Бюл. №15. Пьянова Л.Г., Лихолобов В.А., Седанова А.В., Дроздецкая М.С. Углеродный сорбент с биоспецифическими свойствами и способ его получения. [Patent RUS №2655301С1/24.05.18. Byul. №15. [Pyanova L.G., Likholobov V.A., Sedanova A.V., Drozdetskaya M.S. Carbon sorbent with biospecific properties and method for its production. (in Russian)]
4. Reyhanoglu Y., Gokturk E. Synthesis of polyglycolic acid copolymers from cationic copolymerization of C1 feedstocks and long chain epoxides. *J Saudi Chem Soc*. 2019; 23 (7): 879–886. doi: 10.1016/j.jscs.2019.01.008.
5. Органическая химия [Электронный ресурс] : учебное пособие для вузов: в 3 т. Т. III / Под ред. В. Ф. Травень. 4-е изд. (эл.). Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf: 391 с.). М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015; 89–92. ISBN 978-5-9963-2941-0 (Т. III). [Organic chemistry [Electronic resource]: textbook for universities: in 3 volumes. Т. III / V.F. Traven (ed.). 4<sup>th</sup> ed. (el.). Electron. text data. (1 pdf file : 391 pages).

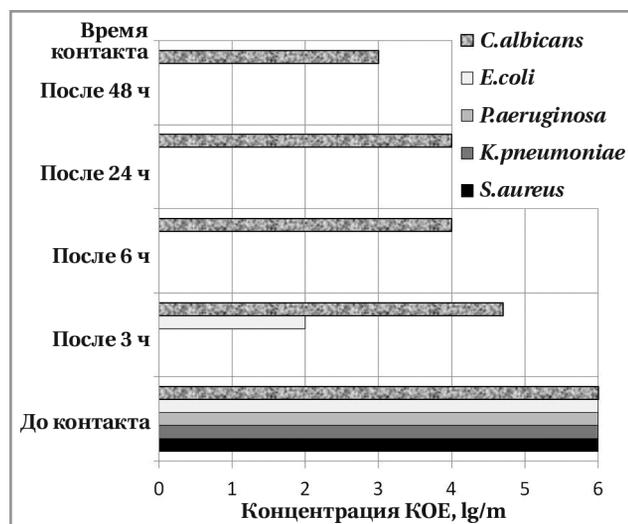


Рис. 3. Динамика снижения количества используемых тест-штаммов микроорганизмов при контакте с образцами № 7 ГЛКГ-УМ

Fig. 3. Dynamics of the decrease in the number of used test strains of microorganisms in contact with samples 7 GIAG-CM.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания Института катализа СО РАН (проект АААА-А21-121011890076-8).

Дополнительная информация  
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Moscow: BINOM. Laboratoriya Znaniyi. 2015; 89–92. ISBN 978-5-9963-2941-0 (V. III). (in Russian)]
6. Botvin V., Karaseva S., Salikova D., Dusselier M. Syntheses and chemical transformations of glycolide and lactide as monomers for biodegradable polymers. *Polym Degrad Stab*. 2021; 183: 109427. doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2020.109427.
  7. Idumah C.L., Nwabanne J.T., Tanjung E.A. Novel trends in poly (lactic acid) hybrid bionanocomposites. *Cleaner Materials*. 2021; 2: 100022. doi: 10.1016/j.clema.2021.100022.
  8. Ozdil D., Aydin H.M. Polymers for medical and tissue engineering applications. *J Chem Technol Biotechnol*. 2014; 89: 1793–1810. doi: 10.1002/JCTB.4505.
  9. Samadi K., Francisco M., Hegde S., Diaz C. A., Trabold T. A., Dell E. M. et al. Mechanical, rheological and anaerobic biodegradation behavior of a Poly(lactic acid) blend containing a Poly(lactic acid)-co-poly(glycolic acid) copolymer. *Polym Degrad Stab*. 2019; 170: 109018. doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2019.109018.
  10. Wang C., Chang T., Yang H., Cui M. Antibacterial mechanism of lactic acid on physiological and morphological properties of Salmonella Enteritidis, Escherichia coli and Listeria monocytogenes. *Food Control*. 2015; 47: 231–236. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.06.034
  11. Pérez-Torres I., Zuniga-Munoz A., Guarner-Lans V. Beneficial Effects of the Amino Acid Glycine. *Mini Rev Med Chem*. 2016; 17 (1): 15–32. doi: 10.2174/1389557516666160609081602.
  12. Pagire S.H., Lee E., Pagire H.S., Bae E.J., Ryu S.J., Lee D. et al. Design, synthesis and biological evaluation of glutamic acid derivatives as anti-oxidant and anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018; 28 (3): 529–532. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.11.012.

**Информация об авторах**

*Долгих Владимир Терентьевич* — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия. Author ID: 540900

*Пьянова Лидия Георгиевна* — д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела материаловедения и физико-химических методов исследования ЦНХТ ИК СО РАН, Омск, Россия. Author ID: 417502

*Лавренов Александр Валентинович* — д. х. н., директор ЦНХТ ИК СО РАН, Омск, Россия. Author ID: 363779

*Наумкина Елена Витальевна* — д. м. н., заведующая лабораторией клинической микробиологии, Городской клинический перинатальный центр, Омск; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия. Author ID: 753166

*Седанова Анна Викторовна* — к. х. н., научный сотрудник отдела материаловедения и физико-химических методов исследования ЦНХТ ИК СО РАН, Омск, Россия. Author ID: 624733

*Делягина Мария Сергеевна* — к. х. н., научный сотрудник отдела материаловедения и физико-химических методов исследования ЦНХТ ИК СО РАН, Омск, Россия. Author ID: 740476

*Огурцова Диана Николаевна* — инженер отдела материаловедения и физико-химических методов исследования ЦНХТ ИК СО РАН, Омск, Россия. Author ID: 1104949

**About the authors**

*Vladimir T. Dolgikh* — D. Sc. in Medicine, Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia. Author ID: 540900

*Lydia G. P'yanova* — D. Sc. in Biology, Leading Researcher of the Department of Materials Science and Physical and Chemical Methods of Research, Center of New Chemical Technologies BIC, Borekov Institute of Catalysis, Omsk, Russia. Author ID: 417502

*Alexander V. Lavrenov* — D. Sc. in Chemistry, director of the Center of New Chemical Technologies BIC, Borekov Institute of Catalysis, Omsk, Russia. Author ID: 363779

*Elena V. Naumkina* — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, City Clinical Perinatal Center, Omsk; Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. Author ID: 753166

*Anna V. Sedanova* — Ph. D. in Chemistry, Senior Researcher of the Department of Materials Science and Physical and Chemical Research Methods, Center of New Chemical Technologies BIC, Borekov Institute of Catalysis, Omsk, Russian Federation. Author ID: 624733

*Maria S. Delyagina* — Ph. D. in Chemistry, Researcher of the Department of Materials Science and Physical and Chemical Research Methods, Center of New Chemical Technologies BIC, Borekov Institute of Catalysis, Omsk, Russia. Author ID: 740476

*Diana N. Ogurtsova* — Engineer of the Department of Materials Science and Physical and Chemical Research Methods, Center of New Chemical Technologies BIC, Borekov Institute of Catalysis, Omsk, Russia. Author ID: 1104949

# Изучение активности противовирусных препаратов в отношении возбудителя лихорадки Чикунгунья в культуре клеток

С. Я. ЛОГИНОВА, В. Н. ЩУКИНА, С. В. САВЕНКО, Р. В. САХАРОВ, \*С. В. БОРИСЕВИЧ

ФГБУ «48 Центральный НИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия

## Study of the Activity of Antiviral Drugs Against the Causative Agent of Chikungunya Fever in Cell Culture

SVETLANA YA. LOGINOVA, VERONIKA N. SCHUKINA, SERGEY V. SAVENKO, ROMAN V. SAKHAROV, \*SERGEY V. BORISEVICH

48<sup>th</sup> Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, *Sergiev Posad, Russia*

### Резюме

Вирус Чикунгунья является представителем вирусов рода *Flavivirus*, семейства *Flaviviridae*, и относится к зоонозным арбовирусным инфекциям, переносимым комарами рода *Aedes*. В организме человека этот флавивирус вызывает заболевание, известное как лихорадка чикунгунья, этиологически родственное жёлтой лихорадке, лихорадкам денге, Западного Нила и Зика. Специфического лечения лихорадки чикунгунья нет, вакцина или же химиопрепараты на сегодняшний день также отсутствуют. Проведённый сравнительный анализ эффективности химиопрепаратов, индукторов интерферона и двух классов интерферона  $\alpha$ -,  $\beta$ -, и  $\gamma$ - показал, что препараты интерферона эффективно подавляют репродукцию вируса в культуре клеток Vero в широком диапазоне концентраций. Химиопрепараты Триазавирин<sup>®</sup>, Триазид<sup>®</sup> и Ингавирин<sup>®</sup> не влияли на репродукцию вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, в культуре клеток Vero. Рибавирин<sup>®</sup> в концентрации 100 мкг/мл практически полностью подавлял репродукцию вируса Чикунгунья при внесении препарата в культуральную среду как до, так и после инфицирования.

**Ключевые слова:** вирус Чикунгунья; Триазавирин<sup>®</sup>; Рибавирин<sup>®</sup>; Ингавирин<sup>®</sup>; Реаферон-ЕС<sup>®</sup>; Ребиф ( $\beta$ 1a)<sup>®</sup>; противовирусная эффективность; культура клеток

**Для цитирования:** Логина С. Я., Щукина В. Н., Савенко С. В., Сахаров Р. В., Борисевич С. В. Изучение активности противовирусных препаратов в отношении возбудителя лихорадки Чикунгунья в культуре клеток. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 11–12: 10–15. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-10-15>.

### Abstract

Chikungunya virus (CHIKV) is a member of the *Flavivirus* genus, *Flaviviridae* family. It belongs to the zoonotic arbovirus infections transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes*. In humans, this flavivirus causes a disease known as Chikungunya fever, etymologically related to yellow fever, dengue, West Nile, and Zika. There is no specific treatment for Chikungunya fever, as there is no vaccine or preventive measures to date. A comparative analysis of the effectiveness of chemotherapy drugs, interferon inducers and two classes of interferon  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ - showed that interferon drugs effectively inhibit the reproduction of CHIKV in the Vero cell culture in a wide range of concentrations. Chemotherapy drugs Triazavirin<sup>®</sup> and Ingavirin<sup>®</sup> did not affect the reproduction of CHIKV strain FN198/66 in Vero cell culture. Ribavirin<sup>®</sup> at a concentration of 100  $\mu$ g/ml almost completely suppressed the reproduction of the CHIKV virus when the drug was introduced into the culture medium both before and after infection.

**Keywords:** Chikungunya virus; Triazavirin<sup>®</sup>; Ribavirin<sup>®</sup>; Ingavirin<sup>®</sup>; Reaferon-EU<sup>®</sup>; Rebif ( $\beta$ 1a)<sup>®</sup>; antiviral efficacy; cell culture

**For citation:** Loginova S. Ya., Schukina V. N., Savenko S. V., Sakharov R. V., Borisevich S. V. To study the activity of antiviral drugs against the causative agent of Chikungunya fever in cell culture. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 10–15. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-10-15>.

### Введение

Новые и вновь возникающие вирусные инфекции представляют собой серьёзную проблему

для здравоохранения и ветеринарии. Вирус Чикунгунья (CHIKV), артротогенный альфавирус, вызывает взрывоопасные эпидемии с участием миллионов случаев. Глобально расширяющиеся

пандемии СНИКV с ревматическими расстройствами и постинфекционные осложнения усиливают проблемы общественного здравоохранения. Однако противовирусная терапия или вакцины для борьбы с инфекцией СНИКV ещё не одобрены. Инфекция, вызванная вирусом Чикунгунья, является постоянной проблемой во всём мире благодаря эффективной адаптации вирусных векторов *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus mosquitoes*. Для борьбы с тяжёлыми случаями лихорадки необходимы эффективные противовирусные средства.

В последние годы в клинических испытаниях оценивали несколько противовирусных препаратов; однако для клинической терапии не было зарегистрировано ни одно из изученных средств. *In vitro* выявили потенциальные анти-СНИКV-препараты. Были идентифицированы четыре соединения: никлозамид, нитазоксанид, нифлумовая кислота, тольфенамовая кислота [1].

Выявлен новый класс малых молекул ([1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7 (6H)-триазинонов) с высокой активностью *in vitro* против изолятов СНИКV из разных географических регионов [2]. Изучение активности класса тиено [3,2-b] пирролов и открытие тризамещённого тиено [3,2-b] пиррол-5-карбоксамидов 15с показало, что оно проявляет высокую ингибирующую активность против инфекции СНИКV *in vitro*. Соединение 15с демонстрирует низкую микромолярную активность (значение  $EC_{50}$  около 2 мкМ) и ограниченное цитотоксическое действие ( $CC_{50} > 100$  мкМ), поэтому оно даёт индекс селективности, превышающий 32. Примечательно, что 15с не только контролирует продуцирование вирусной РНК, но и эффективно ингибирует экспрессию белков СНИКV nsP1, nsP3, капсидов и E2 с концентрацией до 2,5 мкМ. Что более важно, соединение 15с также выявило противовирусную активность широкого спектра действия против других клинически важных альфавирусов, таких как вирус О'нон-Ньон и вирус Синдбиса [3].

Соединения природного происхождения, такие как флавоноиды [4], известные лекарственные средства, такие как никлозамид [1] и сурамин [5], синтетические соединения [6–8] ингибируют репродукцию СНИКV в опытах *in vitro*.

Доклинические исследования показали, что монотерапия препаратом Рибавирин® задерживает репродукцию СНИКV, но не полностью его подавляет. Кроме того, высокие концентрации препарата Рибавирин® были необходимы для достижения существенного противовирусного эффекта, с  $EC_{50}$  и  $EC_{90}$  значениями 142,70 мкг/мл и 238,35 мкг/мл, соответственно. Эти концентрации выходят за пределы терапевтического окна для препарата Рибавирин® и считаются токсичными для человека [9].

СНИКV очень чувствителен к противовирусной активности интерферонов типа I (ИФН- $\alpha/\beta$ ). Мо-

нотерапия ИФН альфа была эффективной против СНИКV при высоких концентрациях. Уровни ИФН альфа, по меньшей мере 100 МЕ/мл, подавляют продукцию СНИКV на 1-й день после терапии, но необходимы 10 000 МЕ/мл для поддержания противовирусной активности через 3 дня [10].

Комбинированная химиотерапия с 2 и более противовирусными агентами является привлекательной терапевтической стратегией для обеспечения повышенной противовирусной активности [11, 12]. Рибавирин® и ИФН альфа обладают противовирусной активностью против СНИКV и проявляют синергетический эффект при использовании в качестве комбинированной химиотерапии.

Favipiravir (T-705), противовирусное средство, одобренное в Японии для лечения вируса гриппа, вместе с его дефторированным аналогом T-1105, ингибировал репликацию СНИКV *in vitro* [13]. Кроме того, у инфицированных СНИКV мышей AG129, получавших перорально T-705, было выявлено менее тяжёлое неврологическое заболевание и более 50% снижение смертности [13].

RNAi-опосредованное ингибирование репликации вируса стало многообещающей противовирусной стратегией. Небольшая интерферирующая РНК (siRNA) и небольшие молекулы РНК (shRNA) шпильки являются основными для интерференции РНК [14].

Цель работы — изучение *in vitro* активности некоторых химиопрепаратов, индукторов интерферона и рекомбинантных человеческих интерферонов в отношении вируса Чикунгунья.

## Материал и методы

**Вирус.** В работе использовали вирус Чикунгунья, штамм FN198/66, хранящийся в Специализированной коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

**Исследуемые препараты.** Рибавирин® — химиопрепарат (1- $\beta$ -D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) производства Dragon Hwa ChemPharm Co. Limited. Ингабирин® — противовирусный химиопрепарат ОАО Валента Фармацевтика, Россия. Триазавирин® — противовирусный химиопрепарат, производства «Медсинтез», Россия. Триазид — экспериментальный образец, предоставленный ФГБУН Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УО РАН. Реаферон ЕС® — человеческий рекомбинантный  $\alpha$ -2b-интерферон производства ЗАО «Вектор-Медика», Россия. Rebif® ( $\beta$ 1a) — человеческий рекомбинантный  $\beta$ -1a интерферон производства Serono, Италия. Роферон-А® — человеческий рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2a производства Ф. Хоффманн-Ля рош Лтд., Швейцария. Гаммаферон® — генно-инженерный человеческий  $\gamma$ -интерферон производства НПО «Фермент» «Санитас». Ларифан® — высокомолекулярный индуктор интерферона, дц РНК фага f2 *E. coli*, производства Института микробиологии им. Кирхенштейна, Латвия. Ридостин® — высокомолекулярный индуктор интерферона, дц РНК дрожжей, производства ЗАО «Вектор-Медика», Россия.

Для изучения влияния препаратов на репродукцию вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, лекарственные препараты вносили в культуру клеток по следующим схемам: за 24 ч до инфицирования в среду поддержания и через 2 ч

**Таблица 1. Результаты оценки влияния химиопрепаратов на репродукцию вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, в культуре клеток Vero C1008**

**Table 1. The results of assessing the effect of chemotherapy drugs on the reproduction of the Chikungunya virus, strain FN198/66, in Vero C1008 cell culture**

Препарат	Доза препарата, мкг/мл	Схема внесения препарата	Подавление репродукции вируса, $\Delta\lg$	Коэффициент ингибирования, КИ, %
Ингавирин®	250	За 1 ч до инфицирования	0,0	0,00
Триазавирин®	100		0,0	0,00
Триазид	100		0,1	20,00
Рибавирин®	100		4,7	99,99
	25		1,2	93,18
Ингавирин®	250	Через 1 ч после инфицирования	0,2	40,00
Триазавирин®	100		0,1	20,00
Триазид	100		0,1	20,00
Рибавирин®	100		4,9	99,99
	25		1,5	97,09

**Таблица 2. Результаты оценки влияния интерферона на репродукцию вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, в культуре клеток КЛ-17**

**Table 2. The results of assessing the effect of interferon on the reproduction of the Chikungunya virus, strain FN198/66, in KL-17 cell culture**

Препарат	Доза препарата, мкг/мл	Схема внесения препарата	Подавление репродукции вируса, $\Delta\lg$	Коэффициент ингибирования, КИ, %
Реаферон ЕС®	10 <sup>5</sup>	За 24 ч до инфицирования	6,3	100,00
Роферон-А®	10 <sup>5</sup>		6,3	100,00
Ребиф®	10 <sup>4</sup>		4,6	99,99
Гаммаферон®	10 <sup>5</sup>		4,1	99,99
Реаферон ЕС®	10 <sup>5</sup>	Через 1 ч после инфицирования	4,5	99,99
Роферон А®	10 <sup>5</sup>		5,5	99,99
Ребиф®	10 <sup>4</sup>		3,1	99,90
Гаммаферон®	10 <sup>5</sup>		1,8	98,50

после инфицирования. Препараты вносили в культуральную среду, инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C. После удаления среды, содержащей исследуемый препарат, вносили вирус при инфицирующей дозе 0,0001 БОЕ на клетку (Vero C1008) и 0,3 БОЕ на клетку (КЛ-17). На каждую дозу препарата использовали не менее 4 пробирок с монослоем клеток суточного возраста. После адсорбции вируса в течение 60 мин при температуре 37°C монослой трижды промывали питательной средой, содержащей по 100 ед/мл пенициллина и стрептомицина, вносили свежую среду (по второй схеме — среду с исследуемыми препаратами) и инкубировали 48 ч (Vero C1008) и 72 ч (КЛ-17). По окончании инкубации проводили криодеструкцию клеток: трёхкратным быстрым замораживанием в криостате и быстрым оттаиванием (водяная баня при комнатной температуре).

**Культура клеток.** Использована постоянная культуры клеток почек африканской зелёной мартышки — Vero C1008, диплоидные клетки лёгкого эмбриона человека КЛ-17. В качестве ростовой среды и среды поддержания использовали полусинтетическую среду (ПС-4) на растворе Ирля, содержащую 7,5 и 2,0% фетальной сыворотки крупного рогатого скота, соответственно.

**Оценка биологических свойств вируса.** Биологическую активность вируса Чикунгунья оценивали титрованием в культуре клеток Vero C1008 по формированию негативных колоний ( $\lg$  БОЕ/мл).

**Оценка противовирусной эффективности** экспериментальных субстанций осуществлена в соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [15].

**Основными критериями оценки эффективности препаратов *in vitro*** являются подавление уровня накопления вируса ( $\Delta\lg$ ) и показатель коэффициента ингибирования репродукции вируса (КИ, процент).

Коэффициент ингибирования (КИ, %) рассчитывали по формуле:

$$КИ = [(A_{\text{контр}} - A_{\text{оп}}) / A_{\text{контр}}] \times 100\% \quad (1),$$

где:  $A_{\text{контр}}$  — биологическая активность вируса, определённая в клетках без внесения химиопрепарата, БОЕ/мл;  $A_{\text{оп}}$  — биологическая активность вируса, определённая в клетках с внесением химиопрепарата, БОЕ/мл.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft Office Exel 2007. Полученные результаты представляли в виде среднего и ошибки репрезентативности ( $\bar{X} \pm \delta_x$ ) [16].

## Результаты и обсуждение

Проведённые ранее исследования по оценке уровня накопления вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, показали, что возбудитель в широком диапазоне инфицирующих доз в культуре клеток Vero C1008 накапливается в высоких концентрациях в культуре клеток КЛ-17 только при высокой множественности инфицирования.

Результаты оценки влияния химиопрепаратов на репродукцию вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, в культуре клеток Vero C1008 представлены в табл. 1. Показано, что пептидомиметик Ингавирин®, препараты триазолового ряда Триазавирин® и Триазид в изученных концентрациях не выявили противовирусную активность ни по одной схеме применения.

**Таблица 3.** Результаты оценки влияния  $\alpha$ -интерферона на репродукцию вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, в культуре клеток Vero C1008  
**Table 3.** The results of assessing the effect of  $\alpha$ -interferon on the reproduction of the Chikungunya virus, strain FN198/66, in Vero C1008 cell culture

Схема внесения препарата	Препарат	Доза препарата, МЕ/мл	Подавление репродукции вируса, $\Delta Ig$	Коэффициент ингибирования, КИ, %
За 24 ч до инфицирования	Реаферон ЕС®	10 <sup>4</sup>	4,9	99,99
		10 <sup>3</sup>	4,7	99,99
		10 <sup>2</sup>	2,3	99,46
		10 <sup>1</sup>	1,4	95,96
	Роферон-А®	10 <sup>4</sup>	4,7	99,99
		10 <sup>3</sup>	4,7	99,99
		10 <sup>2</sup>	3,2	99,94
		10 <sup>1</sup>	3,2	99,93
Через 1 ч после инфицирования	Реаферон ЕС®	10 <sup>4</sup>	4,9	99,99
		10 <sup>3</sup>	4,9	99,99
		10 <sup>2</sup>	4,7	99,99
		10 <sup>1</sup>	2,1	99,21
	Роферон-А®	10 <sup>4</sup>	4,7	99,99
		10 <sup>3</sup>	4,7	99,99
		10 <sup>2</sup>	4,7	99,99
		10 <sup>1</sup>	4,7	99,99

**Таблица 4.** Результаты оценки влияния индукторов интерферона на репродукцию вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, в культуре клеток КЛ-17  
**Table 4.** The results of assessing the effect of interferon inducers on the reproduction of the virus Chikungunya, strain FN198/66, in KL-17 cell culture

Препарат	Доза препарата, мкг/мл	Схема внесения препарата	Подавление репродукции вируса, $\Delta Ig$	Коэффициент ингибирования, КИ, %
Ларифан®	250	За 24 ч до инфицирования	1,5	96,8
Ридостин®	250		1,5	96,8
Ларифан®	250	Через 1 ч после инфицирования	0,4	61,9
Ридостин®	250		0,3	52,5

Рибавирин® в концентрации 100 мкг/мл практически полностью подавлял репродукцию вируса Чикунгунья при внесении препарата в культуральную среду как до, так и после инфицирования. При снижении концентрации препарата в 4 раза эффективность также значительно снизилась. В концентрации 25 мкг/мл Рибавирин® при внесении до инфицирования выявил низкую эффективность, после инфицирования — умеренную эффективность. Таким образом, из изученных химиопрепаратов только Рибавирин® в большой концентрации высокоэффективно подавляет репродукцию вируса Чикунгунья.

Проведённые исследования влияния двух типов человеческого рекомбинантного интерферона на репродукцию вируса, представленные в табл. 2, свидетельствуют, что в высоких концентрациях интерфероны как I типа ( $\alpha$ -ИФ,  $\beta$ -ИФ), так и II типа ( $\gamma$ -ИФ) практически полностью подавляют репродукцию вируса Чикунгунья в диплоидной культуре клеток лёгкого эмбриона человека. Зависимость эффективности препаратов от времени их применения не выявлена.

Было также изучено влияние различных концентраций рекомбинантных человеческих интер-

феронов I типа на репродукцию вируса Чикунгунья в перевиваемых клетках почки африканской зелёной маргаритки Vero C1008.

Результаты, представленные в табл. 3, показывают, что изученные препараты в широком диапазоне концентраций эффективно подавляют размножение вируса Чикунгунья. Даже в очень низкой концентрации (10 МЕ/мл) препарат Роферон-А® выявил высокую противовирусную активность: практически полностью подавлял репродукцию вируса по обоим изученным схемам применения.

Реаферон ЕС® в концентрации 10 МЕ/мл умеренно эффективно подавлял размножение вируса при внесении до инфицирования и высокоэффективно — после заражения клеток.

Результаты оценки влияния высокомолекулярных индукторов интерферона на репродукцию вируса Чикунгунья, штамм FN198/66, в культуре клеток КЛ-17 представлены в табл. 4.

Показано, что при внесении препаратов за 24 ч до инфицирования клеток Ларифан® и Ридостин® выявили умеренную противовирусную активность. При внесении препаратов через 1 ч после инфицирования — эффективность не установлена. Полу-

**Таблица 5.** Изучение влияния сочетанного применения  $\alpha$ -интерферона и Рибавирина® на репродукцию вируса чикунгунья, штамм FN198/66 в монослое культуры клеток Vero C1008 (n=3)

**Table 5.** Study of the effect of the combined use of  $\alpha$ -interferon and Ribavirin® on the reproduction of the Chikungunya virus, strain FN198/66 in the monolayer of Vero C1008 cell culture (n=3)

Схема внесения препарата	Препарат	Доза препарата, МЕ/мл	Подавление репродукции вируса, $\Delta$ Ig	Коэффициент ингибирования, КИ, %
За 24 ч до инфицирования	Рибавирин®	25	2,3	99,46
	Реаферон ЕС®*	100		
	Рибавирин®	25	1,5	96,40
	Реаферон ЕС®*	10		
	Рибавирин®	25	1,2	93,18
	Реаферон ЕС®*	100		
		10	1,4	95,96
Через 1 ч после инфицирования	Рибавирин®	25	5,3	99,99
	Реаферон ЕС®*	100		
	Рибавирин®	25	2,7	99,79
	Реаферон ЕС®*	10		
	Рибавирин®	25	1,6	97,09
	Реаферон ЕС®*	100		
		10	2,1	99,21

ченные результаты согласуются с научным положением, что для создания индукторами интерферона антивирусного состояния клеток необходимо время. Максимум синтеза интерферона, индуцированного дц РНК, приходится на 6–8 ч после внесения препаратов. В культуре клеток Vero C1008 антивирусная активность препаратов Ларифан® и Ридостин® не выявлена ни по одной из применяемых схем.

По-видимому, в ближайшей перспективе отдельные препараты не решат проблему борьбы с той или иной вирусной инфекцией. Комбинированное применение противовирусных препаратов с различным механизмом действия открывает несомненные перспективы в профилактике и терапии вирусных инфекций.

Терапевтически эффективная концентрация рибавирина (600 мг препарата Рибавирин® на приём) вызывает токсическое действие [17]. Снижение дозы препарата приводит к снижению его эффективности. Представляет интерес изучение влияния сочетанного применения препарата Рибавирин® и препарата Реаферон ЕС® ( $\alpha$ 2-интерферон). Рибавирин® в концентрации 25 мкг/мл оказывает низкую противовирусную активность. В сочетании с препаратом Реаферон ЕС® и при применении за 24 ч до инфицирования не выявлен ни аддитивный, ни синергидный эффект. При комбинированном применении после инфицирования препарата Рибавирин® (в концентрации 25 мкг/мл) и препарата Реаферон ЕС® (в концентрации 10 МЕ/мл и 100 МЕ/мл) отмечено статистически достоверное (с вероятностью 95%) увеличение подавления репродукции вируса Чикунгунья.

## Заключение

Резюмируя изложенное можно заключить, что из всех изученных химиопрепаратов значимую

эффективность выявил только Рибавирин® в высокой концентрации. Препараты двух типов человеческого рекомбинантного интерферона как I типа ( $\alpha$ -ИФ,  $\beta$ -ИФ), так и II типа ( $\gamma$ -ИФ) практически полностью подавляют репродукцию вируса Чикунгунья в широком диапазоне концентраций.

При комбинированном применении противовирусных препаратов с различным механизмом действия Рибавирина и Реаферона выявлен аддитивный эффект при применении препаратов после инфицирования. Таким образом, из всех изученных лекарственных средств только рекомбинантные интерфероны выявили высокую противовирусную эффективность и являются перспективными препаратами в отношении вируса Чикунгунья.

### Дополнительная информация

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Логинова С. Я. — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи; Щукина В. Н. — сбор и обработка материала, статистический анализ; написание текста; Савенко С. В. — сбор и обработка материала; Сахаров Р. Н. — сбор и обработка материала; Борисевич С. В. — написание текста, редактирование статьи.

**Funding.** The study was not sponsored.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution:** Loginova S. Ya. — research concept and design, literature data collection, material collection and processing, writing of the text, editing of the article; Shchukina V. N. — material collection and

processing, statistical analysis, writing of the text; Savenko S. V. — material collection and processing; Sakharov R. V. — material collection and processing;

Borisevich S. V. — writing of the text, editing of the article.

## Литература/References

1. Wang Y.M., WJ. Lu, Lin C.C. et al. Antiviral activities of niclosamide and nitazoxanide against chikungunya virus entry and transmission. *Antiviral Res.* 2016; 135: 81–90. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.10.003.
2. Delang L., Li C., Tas A., Quérat G. et al. The viral capping enzyme nsP1: a novel target for the inhibition of chikungunya virus infection. *Sci Rep.* 2016; 6: 31819. doi: 10.1038/srep31819.
3. Ching K.C., Kam Y.W., Merits A. et al. Trisubstituted thieno[3,2-b]pyrrole 5-carboxamides as potent inhibitors of alphaviruses. *J Med Chem.* 2015; 58 (23): 9196–9213. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01047.
4. Lani R., Hassandarvish P., Shu M.-H. et al. Antiviral activity of selected flavonoids against Chikungunya virus. *Antivir Res.* 2016; 133: 50–61. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.07.009.
5. Albulescu I.C., van Hoolwerff M., Wolters L.A. et al. Suramin inhibits chikungunya virus replication through multiple mechanisms. *Antivir Res.* 2015; 121: 39–46. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.06.013.
6. Staveness D., Abdelnabi R., Near K. E. et al. Inhibition of Chikungunya virus-induced cell death by salicylate-derived bryostatin analogues provides additional evidence for a PKC-independent pathway. *J Nat Prod.* 2016; 79 (4): 680–684. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01017.
7. Mishra P., Kumar A., Mamidi P. et al. Inhibition of chikungunya virus replication by 1-[(2-Methylbenzimidazol-1-yl) methyl]-2-oxo-indolin-3-ylidene] amino] thiourea (MBZM-N-IBT). *Sci Rep.* 2016; 6: 20122.
8. Varghese F.S., Thaa B., Amrun S.N. et al. The antiviral alkaloid berberine reduces chikungunya virus-induced mitogen-activated protein kinase signaling. *J Virol.* 2016; 90: 9743–9757. doi: 10.1128/JVI.01382-16.
9. Preston S.L., Drusano G.L., Glue P. et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ribavirin in healthy volunteers as determined by stable-isotope methodology. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 2451–2456. doi: 10.1128/AAC.43.10.2451.
10. Food and Drug Administration (FDA). Interferon alfa-2a (Roferon-A) product approval information. Solution for injection — vials. 3/14/2003 ed Nutley, NJ: FDA, 2003; 12.
11. Gallegos K.M., Drusano G.L., D Argenio D.Z., Brown A.N. Chikungunya virus: *in vitro* response to combination therapy with ribavirin and interferon Alfa 2a. *J Infect Dis.* 2016; 214 (8): 1192–1197. doi: 10.1093/infdis/jiw358.
12. Scagnolari C., Caputo B., Rezza G., Antonelli G. Antiviral activity of the combination of interferon and ribavirin against Chikungunya virus: are the results conclusive? *J Infect Dis.* 2017; 215 (3): 492–493. doi: 10.1093/infdis/jiw579.
13. Delang L., Segura Guerrero N., Tas A. et al. Mutations in the Chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (10): 2770–2784. doi: 10.1093/jac/dku209.
14. Kaur P., Thiruchelvan M., Lee R.C.H. et al. Inhibition of Chikungunya virus replication by Harringtonine, a novel antiviral that suppresses viral protein expression. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57 (1): 155. doi: 10.1128/AAC.01467-12.
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1, М.: Минздрав РФ, 2013; 942. [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1, Moscow: Minzdrav RF, 2013; 942. (in Russian)]
16. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград: Медгиз., 1962; 180. [Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh. Leningrad: Medgiz., 1962; 180. (in Russian)]
17. Ravichandran R., Manian M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis. *J Infect Developing Countries.* 2008; 2 (2): 140–142.

## Информация об авторах

Логинова Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID: 0000-0001-6732-8404. eLibrary Spin: 8764-7946

Шукина Вероника Николаевна — к. б. н., научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID: 0000-0002-5461-3641. eLibrary Spin: 1504-4433

Савенко Сергей Владимирович — научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID: 0000-0002-5175-916X. eLibrary Spin: 6353-7075

Сахаров Роман Владимирович — старший научный сотрудник отдела опасных вирусных инфекций, ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад-6, Россия. ORCID: 0000-0001-6155-1365

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН РФ, начальник института ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID: 000-0002-6742-3919

## About the authors

Svetlana Ya. Loginova — D. Sc. in Biology, leading researcher at the 48<sup>th</sup> Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0001-6732-8404. eLibrary Spin: 8764-7946

Veronika N. Schukina — Ph. D. in Biology, researcher at the 48<sup>th</sup> Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-5461-3641. eLibrary Spin: 1504-4433

Sergey V. Savenko — researcher at the 48<sup>th</sup> Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-5175-916X. eLibrary Spin: 6353-7075

Roman V. Sakharov — Senior researcher at the Department of Dangerous Viral Infections, 48<sup>th</sup> Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0001-6155-1365

Sergey V. Borisevich — D. Sc. in Biology, professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute, 48<sup>th</sup> Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-6742-3919. eLibrary Spin: 5753-3400

# Активность цефидерокола и других новых антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Е. В. КАРПОВА, \*Д. В. ТАПАЛЬСКИЙ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

## Activity of Cefiderocol and Other New Antibiotics Against Extensively Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains

ELENA V. KARPOVA, \*DMITRY V. TAPALSKI

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### Резюме

**Актуальность.** Распространение экстремальной антибиотикорезистентности среди грамотрицательных бактерий требует поиска антибактериальных агентов с новыми механизмами активности.

**Цель.** Оценить чувствительности экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *K. pneumoniae* к цефидероколу и новым ингибиторозащищённым β-лактамам, а также определить генетические механизмы антибиотикорезистентности.

**Методы.** Отобрано 30 экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в 2016–2021 гг. в 4 регионах Беларуси. Детекция генов карбапенемазы выполнена методом ПЦР в режиме реального времени. Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) цефидерокола и других новых антибиотиков выполнено методом микроразведений с использованием системы Sensititre. Для 2 резистентных и 3 чувствительных к цефидероколу штаммов выполнено высокопроизводительное секвенирование. Сборку геномных последовательностей и их аннотацию выполняли с помощью программного инструмента UGENE v. 37.0. Трансляцию нуклеотидных последовательностей в аминокислотные проводили с помощью пакета CLC Sequence Viewer v. 8.0 (QIAGEN). Оценку аминокислотных замен и их влияние на функциональную активность белков выполняли с помощью ресурса PROVEAN.

**Результаты.** Продуцентами карбапенемазы KPC являлись 4 штамма, OXA-48 — 17, KPC+OXA-48 — 1, NDM — 7, OXA-48 + NDM — 1. Все продуценты KPC были чувствительны к имипенему/релебактаму и меропенему/ваборбактаму. Устойчивость к цефтазидиму-авибактаму отмечена у всех продуцентов NDM и ко-продуцента OXA-48 + NDM. Выявлено 9 штаммов, устойчивых к цефидероколу. Устойчивые штаммы являлись продуцентами NDM либо OXA-48 и были выделены от пациентов с инфекцией COVID-19 в стационарах трёх регионов Беларуси. У устойчивых штаммов выявлены функционально значимые несинонимичные замены в генах TonB-зависимых рецепторов катехолатных сидерофоров *FerA* (F472V, P64S) и *Fiu* (T92S).

**Заключение.** Показана высокая микробиологическая эффективность новых ингибиторозащищённых карбапенемов и цефалоспоринов в отношении продуцентов карбапенемазы определённых типов. Выявлены штаммы с мутационной устойчивостью к цефидероколу — антибиотику, ранее не применявшемуся в Беларуси.

**Ключевые слова:** *Klebsiella pneumoniae*; карбапенемазы; цефидерокол; мутации антибиотикорезистентности

**Для цитирования:** Карпова Е. В., Тапальский Д. В. Активность цефидерокола и других новых антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 16–21. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-16-21>.

### Abstract

**Background.** The spread of extensive drug-resistance among gram-negative bacteria calls for the search for antimicrobics with new mechanisms of actions.

**The aim** was to assess susceptibility of extensively drug-resistant *K. pneumoniae* strains to cefiderocol and other new inhibitor-protected β-lactams, and to determine genetic mechanisms of antibiotic resistance.

**Methods.** This study included 30 extensively drug-resistant *K. pneumoniae* strains collected in 2016–2021 from 4 regions of Belarus. Carbapenemase genes were detected by real-time PCR. Minimum inhibitory concentrations (MICs) for cefiderocol and other new antibiotics were assessed by microdilution method using the Sensititre system. Whole genome sequencing was performed for 2 resistant and 3 cefiderocol-susceptible strains. Genome assemblies and annotation were performed using UGENE v. 37.0 software. Nucleotide sequences were translated using CLC Sequence Viewer v. 8.0 (QIAGEN) package. The PROVEAN software was used to assess amino asides substitutions and their influence on the functional activity of proteins.

**Results.** KPC carbapenemase-producers were 4 strains, OXA-48 — 17, KPC+OXA-48 — 1, NDM — 7, OXA-48 + NDM — 1. All KPC-producers were susceptible to imipenem/relebactam and meropenem/vaborbactam. Resistance to ceftazidime-avibactam was noted in all NDM producers and OXA-48+NDM co-producer. The study has identified 9 cefiderocol-resistant

strains. These were NDM and OXA-48-producers isolated from hospitalized patients with COVID-19 infection from 3 regions of Belarus. Resistant strains had functionally significant nonsynonymous substitutions in the genes of TonB-dependent receptors for catecholate siderophores *FepA* (F472V, P64S) and *Fiu* (T92S).

**Conclusion.** The study has shown high efficacy of new inhibitor-protected carbapenems and cephalosporins against certain types of carbapenemase-producers. Strains with mutational resistance to cefiderocol, an antibiotic not previously used in Belarus, have been identified.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemases; cefiderocol; antibiotic resistance mutations

**For citation:** Karpova E.V, Tapalski D.V. Activity of cefiderocol and other new antibiotics against extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 16–21. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-16-21>.

## Введение

Распространение устойчивости к карбапенемам у клинически значимых грамотрицательных бактерий представляет собой глобальную угрозу, поскольку существенно ограничивает возможности антибактериальной терапии у пациентов с тяжёлыми инфекциями [1]. Выделенные в Беларуси карбапенемазопродуцирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae* часто имеют сочетанную устойчивость к большинству антибиотиков, включая полимиксины, и характеризуются фенотипами экстремальной (XDR, extensively drug resistance) и даже полной антибиотикорезистентности [2]. Широкая распространённость XDR среди энтеробактерий крайне ограничивает спектр антибиотиков, активных против данных микроорганизмов и требует разработки принципиально новых препаратов [3].

Цефтазидим/авибактам (CZA), меропенем/ваборбактам (MEV), имипенем/релебактам (IMR) и эравациклин (ERV) являются недавно разработанными антибиотиками с активностью против устойчивых к карбапенемам штаммов *K. pneumoniae*. CZA активен против продуцентов сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48, в то время как MEV и IMR активны только в отношении KPC-продуцирующих штаммов энтеробактерий [4, 5]. Ни одна из этих комбинаций не активна против продуцентов металло-β-лактамазы NDM [6].

Цефидерокол (CFDC) — новый сидерофорцефалоспорин, который активно транспортируется в периплазматическое пространство грамотрицательных бактерий вместе с трёхвалентным железом через TonB-зависимые рецепторы и связывается в основном с пенициллинсвязывающим белком 3 (PBP3), ингибируя синтез клеточной стенки бактерий. Такой уникальный вход в бактериальную клетку получил название «стратегии троянского коня». [7]. Кроме того, CFDC в целом более устойчив к гидролизу β-лактамазами, включая карбапенемазы и БЛРС [8]. Ожидалось, что избыточность бактериальной TonB-зависимой транспортной системы железа станет препятствием для быстрого развития устойчивости. Однако в последнее время сообщаются данные о возникновении

резистентности к цефидероколу, механизмы которой остаются неясными [9].

Цель исследования — оценить чувствительности XDR-штаммов *K. pneumoniae* к цефидероколу и новым ингибиторозащищённым β-лактамам, а также определить генетические механизмы антибиотикорезистентности с использованием метода высокопроизводительного секвенирования.

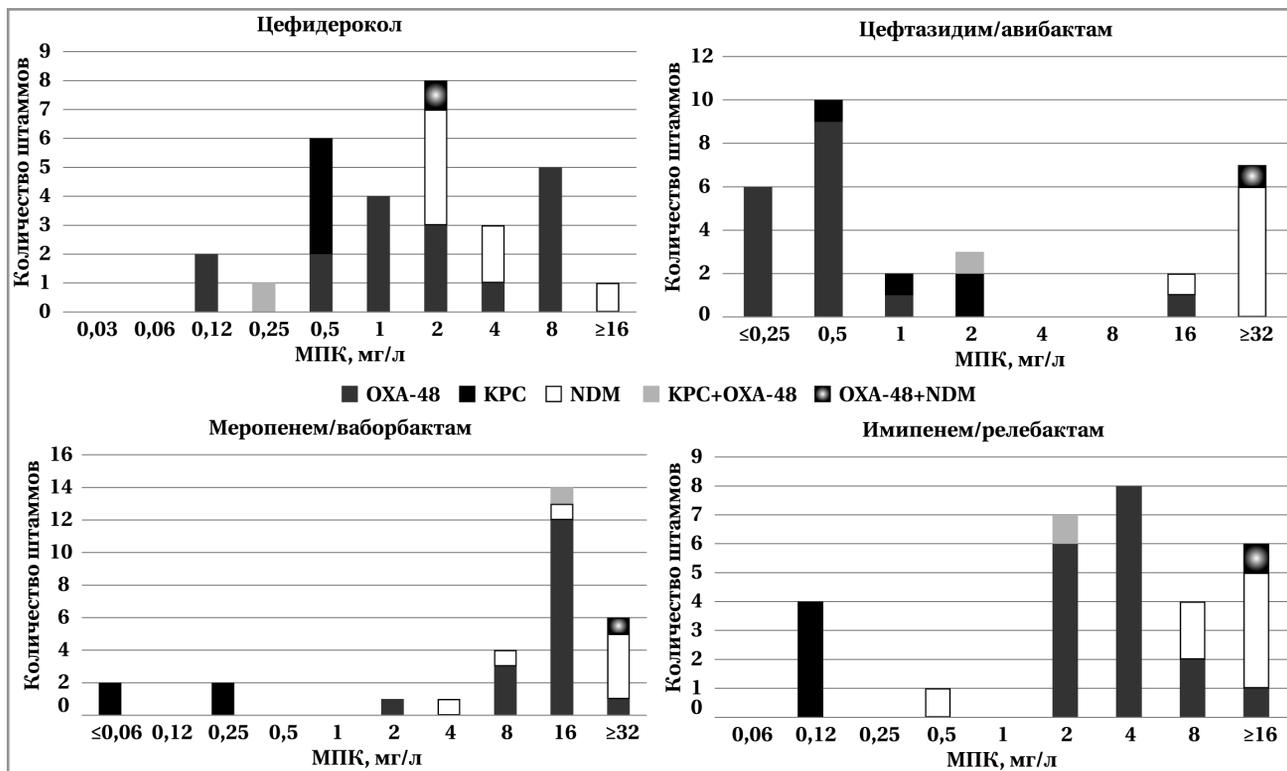
## Материал и методы

В исследование включены 30 XDR штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в 2016–2021 гг. от пациентов, госпитализированных в организации здравоохранения Минска, Витебска, Могилева, Гомеля и двух районных центров Гомельской области (Светлогорска и Жлобина). От пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, выделено 26 штаммов (86,7%). От пациентов с бактериальными ко-инфекциями на фоне инфекции COVID-19 выделено 17 штаммов (56,7%).

Детекция генов сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48, металло-β-лактамаз (МБЛ) NDM, VIM и IMP выполнена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностических наборов «АмплиСенс MDR MBL-FL», «ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва».

Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) меропенема, имипенема, цефидерокола, цефтазидима/авибактама, меропенема/ваборбактама имипенема/релебактама, эравациклина выполнено методом последовательных микроразведений в бульоне с использованием диагностической системы Sensititre (Thermo Fisher Scientific, США) на планшетах EUMDROXF в соответствии с инструкциями производителя. Из суточных культур исследуемых микроорганизмов готовили суспензии с оптической плотностью 0,5 МакФарланд. По 10 мкл суспензии переносили в пробирку с 11 мл бульона Мюллера–Хинтона с буфером TES (Thermo Fisher Scientific, США). По 50 мкл полученного инокулята вносили в лунки планшета. Планшеты герметизировали адгезивной плёнкой и инкубировали в течение 24 ч при 35°C. Учёт результатов проводили с использованием камеры визуального считывания Thermo V4007, результаты интерпретировали в соответствии с критериями EUCAST v. 12.0 [10]. Контроль качества проводили с использованием штамма *Escherichia coli* ATCC 27853 с известными целевыми значениями МПК тестируемых антибиотиков.

Для 5 штаммов *K. pneumoniae* выполнено высокопроизводительное секвенирование (NGS) в геномном секвенаторе Ion PGM System с использованием микрочипов Ion 314 Chip v2, Ion 318 Chip v2 и набора Ion PGM Hi-Q Sequencing 200 Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Заключительный этап пробоподготовки, а также загрузку микрочипов проводили в соответствии с инструкцией производителя. Первичную обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Ion Torrent Suite v. 4.1 (Thermo Fisher Scientific, США). Сборку геномных последовательностей и их аннотацию выполняли



**Распределение МПК цефидерокола и новых ингибиторозащищённых β-лактамов для штаммов *K.pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз различных типов. MICs distribution of cefiderocol and new inhibitor-protected β-lactams for *K.pneumoniae* strains producing different types of carbapenemases.**

с помощью программного инструмента UGENE v. 37.0 [11]. Определение сиквенс-типов осуществлялось в международной базе данных Института Пастера (<<http://bigsd.pasteur.fr/klebsiella>>). Трансляцию нуклеотидных последовательностей в аминокислотные и последующее их сравнение с референсной последовательностью проводили с помощью программного пакета CLC Sequence Viewer v. 8.0 (QIAGEN). В качестве референсного использовали штамм *K.pneumoniae* ATCC 700603. Оценку аминокислотных замен и их влияние на функциональную активность белков выполняли с помощью веб-ресурса PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/>). Для выявления детерминант антибиотикорезистентности использовали онлайн-сервисы: ResFinder 4.1 (<<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>>) и комплексную базу данных для исследования антибиотиков CARD (<<https://card.mcmaster.ca/>>). Установленный минимальный порог идентичности — 98%, длина выравнивания — не менее 80%.

## Результаты

Из 30 исследованных штаммов *K.pneumoniae* продуцентами карбапенемазы KPC являлись 4 штамма (13,3%), OXA-48 — 17 штаммов (56,7%), NDM — 7 штамма (23,3%), ко-продуцентами KPC+OXA-48 — 1 штамм (3,3%), OXA-48 + NDM (3,3%) — 1 штамм (3,3%). Нечувствительными к меропенему были все штаммы (МПК<sub>50</sub> 16 мг/л, МПК<sub>90</sub> ≥32 мг/л), к имипенему — 27 штаммов (90,0%; МПК<sub>50</sub> 8 мг/л, МПК<sub>90</sub> ≥16 мг/л). Показана высокая микробиологическая эффективность новых ингибиторозащищённых карбапенемов и цефалоспоринов в отношении штаммов *K.pneu-*

*moniae* — продуцентов карбапенемаз определённых типов (меропенема/ваборбактама и имипенема/релебактама — в отношении продуцентов карбапенемазы KPC, цефтазидима/авибактама — в отношении продуцентов сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48 (рисунок). Для продуцентов карбапенемазы KPC отмечено снижение МПК карбапенемов в присутствии ингибиторов в 8–128 раз. Все продуценты NDM были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму (МПК ≥16 мг/л).

Устойчивость к эравациклину выявлена у 10 штаммов (33,3%; МПК<sub>50</sub> 0,5 мг/л и МПК<sub>90</sub> ≥1 мг/л).

Выявлено 9 штаммов, устойчивых к цефидероколу (МПК 4 мг/л — 3 штамма, 8 мг/л — 5 штаммов, 16 мг/л — 1 штамм). Устойчивые штаммы являлись продуцентами NDM либо OXA-48 (см. рисунок) и были выделены в 2020–2021 гг. от пациентов с инфекцией COVID-19 в стационарах трёх регионов Беларуси.

По результатам высокопроизводительного секвенирования для двух резистентных и трёх чувствительных к цефидероколу штаммов определена принадлежность к сиквенс-типам и выявлены гены резистентности к различным классам антибиотиков (табл. 1).

Устойчивые к цефидероколу штаммы относились к двум различным сиквенс-типам (ST 23 и ST 395), содержали гены карбапенемаз *bla*<sub>OXA-48</sub> (*K.pneumoniae* 3125) и *bla*<sub>NDM</sub> (*K.pneumoniae* БК-171),

**Таблица 1. Детерминанты антибиотикорезистентности у чувствительных и резистентных к цефидероколу штаммов *K.pneumoniae***

**Table 1. Determinants of antibiotic resistance in *K.pneumoniae* strains susceptible and resistant to cefiderocol**

Показатель	Штамм				
	МК-07	БК-167	37999	3125	БК-171
Сиквенс-тип	ST 11	ST 395	ST 395	ST 23	ST 395
МПК цефидерокола, мг/л	0,12	1	1	8	≥16
Карбапенемаза	OXA-48				
	NDM				
	KPC				
β-лактамы	<i>bla</i> TEM			1в, 104*	1в, 104*
	<i>bla</i> CTX-M		15	55	55
	<i>bla</i> SHV	11,182	1, 33	107	107
	<i>bla</i> OXA			1	1
	<i>bla</i> LEN7				
Аминогликозиды	<i>aac</i> (6')	lb-cr, lb9	lb-Hangzhou, lb-cr	lb-cr	lb-cr
	<i>rmt</i> F				
	<i>aac</i> (3)IIa				
Фторхинолоны	<i>gyr</i> A				
	<i>par</i> C				
	<i>qnr</i>	B1, S1	B1	B1	S1
Фосфомицин	<i>uhp</i> T				
	<i>Fos</i> A				
Хлорамфеникол	<i>cat</i>	A1, B3, I*	A1	A1	B3
Тетрациклины	<i>tet</i> (A)				
Сульфаниламиды	<i>sul</i>			1	1
Триметоприм	<i>dhfr</i> A			1	1
Рифампицин	<i>arr</i>	2	2	2, 3	
Эффлюкс	<i>bae</i> R				
	CRP				
	H-NS				
	<i>oqx</i> A				
	<i>oqx</i> B				
	Kpn	Ғ, E, H	H, G, Ғ, E	Ғ, E, G	Ғ, E, G
Дефект поринов	<i>omp</i> K37				
	<i>Omp</i> A				

**Примечание.** Наличие генетических детерминант отмечено серой заливкой, при наличии генетических вариантов они указаны внутри отмеченных ячеек.

а также гены β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) различных групп, имели разнообразные системы эффлюкса и дефекты поринов *ompK37* и *OmpA*.

И устойчивые, и чувствительные к цефидероколу штаммы имели генетические детерминанты резистентности к большинству не-β-лактамных антибиотиков.

В ходе выравнивания последовательности гена *CirA* исследованных штаммов с референсным штаммом *K.pneumoniae* ATCC 700603 было выявлено наличие несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые не приводили к изменениям в функциональной части полипептида и встречались как у чувствительных к цефидероколу штаммов, так и у резистентных. Замена T172A в гене *CirA* маркирована системой PROVEAN как функционально значимая, однако она обнаружена только у одного чувствительного штамма с МПК цефидерокола 0,12 мг/л, сведения о её значимости для формирования устойчивости в доступной литературе отсутствовали.

Выявлены функционально значимые замены в гене *FerA*, присутствовавшие только у резистентных к цефидероколу штаммов (табл. 2). Ген *Fiu* отличался от референсной последовательности двумя несинонимичными заменами, при этом одна из них (T351A) присутствовала как у чувствительных, так и у резистентных к цефидероколу штаммов. Замена T92S присутствовала только у резистентного штамма с МПК цефидерокола 8 мг/л.

Полногеномные последовательности 4 штаммов *K.pneumoniae* депонированы в базе данных NCBI GenBank: JAHCVF000000000 (*K.pneumoniae* 3125), JAHCVD000000000 (*K.pneumoniae* МК-07), JANEPR000000000 (*K.pneumoniae* БК-171), JAHCLY000000000 (*K.pneumoniae* 37999).

## Обсуждение

Проведённое исследование демонстрирует высокую микробиологическую эффективность новых ингибиторозащищённых цефалоспоринов

**Таблица 2. Минимальные подавляющие концентрации цефидерокола и функционально значимые несинонимичные замены в генах *CirA*, *FepA*, *Fiu* у штаммов *K.pneumoniae***

**Table 2. Minimum inhibitory concentrations for cefiderocol and functionally significant nonsynonymous substitutions in *CirA*, *FepA*, *Fiu* genes in *K.pneumoniae* strains**

Штамм	МПК, мг/л	<i>CirA</i>	<i>FepA</i>	<i>Fiu</i>
3125	8		F472V	T92S T351A
БК-171	≥16		P64S	T351A
МК-07	0,12	T172A		T351A
37999	1			T351A
БК-167	1			T351A

и карбапенемов в отношении штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы определённых типов. Показана активность цефидерокола в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих как сериновые карбапенемазы, так и МБЛ. Похожие результаты были получены в исследовании А. Ito и соавт. [12], в котором цефидерокол проявлял выраженную активность *in vitro* в отношении грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, а также карбапенемазы различных типов. При этом влияние эффлюксных насосов и дефектов пориновых каналов не оказывало значительного влияния на активность цефидерокола. Отсутствие влияния механизмов эффлюкса и дефектов поринов на активность цефидерокола также подтверждается результатами исследований А. Iregui и соавт. [13]. Для штаммов *K.pneumoniae*, имеющих мутации пориновых генов *ompK35* или *ompK36*, МПК цефидерокола были такими же, как и для штаммов без мутаций.

Грамотрицательные бактерии обладают различными белками-рецепторами наружной мембраны для транспорта сидерофоров катехолатного типа — TonB-зависимыми рецепторами, такими как *CirA*, *Fiu* и *FepA* [14]. Развитие резистентности к цефидероколу потенциально может быть обусловлено функциональной потерей одного из этих генов. В исследовании Qi Wang и соавт. [15] продемонстрировано наличие стоп-кодонов в функциональной части гена *CirA* практически у всех резистентных к цефидероколу штаммов *E.coli*. Однако данный механизм резистентности не являлся единственным, у всех исследуемых штаммов также были обнаружены мутации РВРЗ (пенициллин-связывающих белков), которые являются важной мишенью для бета-лактамных антибиотиков, и гены карбапенемазы *bla<sub>NDM-5</sub>*. В настоящем исследовании только 3 из 9 резистентных к цефидероколу штаммов являлись продуцентами МБЛ NDM. В работе S. Klein и соавт. [16] высокий уровень резистентности к цефидероколу (МПК ≥ 256 мг/л) у штаммов *Enterobacter cloacae* был связан с де-

лечениями либо инсерционными вставками в гене *CirA*. В недавнем исследовании С. L. McElheny и соавт. [17] резистентные к цефидероколу NDM-продуцирующие штаммы *K.pneumoniae* были получены в результате селективного давления антибиотика *in vitro*, что привело к замене в аминокислотной последовательности в гене *CirA*, а также сдвигу рамки считывания и раннему стоп-кодону. С другой стороны, в работе А. Ito и соавт. [12] показано, что делеции в гене *CirA* не оказывали существенного влияния на МПК цефидерокола, в то время как дополнительная делеция в гене *Fiu* приводила к значительному увеличению МПК. Ранее описанные функционально значимые замены в гене *CirA* у исследованных нами цефидерокол-резистентных штаммов отсутствовали. Также, в исследовании Р. Nordmann и соавт. [18] отмечено отсутствие чёткой закономерности между повышением МПК цефидерокола и мутациями, в частности отсутствовали мутации в генах, связанных с транспортом железа, включая *CirA* и *Fiu*.

## Заключение

Показана высокая микробиологическая эффективность новых ингибиторозащищённых карбапенемов и цефалоспоринов в отношении штаммов *K.pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз определённых типов (меропенема/ваборбактама и имипенема-релебактама — в отношении продуцентов карбапенемазы КРС, цефтазидима/авибактама — в отношении продуцентов сериновых карбапенемаз КРС и ОХА-48).

Выявлены штаммы с мутационной устойчивостью к цефидероколу — антибиотику, ранее не применявшемуся в Беларуси. Резистентные к цефидероколу штаммы являлись продуцентами карбапенемаз ОХА-48 и NDM и имели функционально значимые несинонимичные замены в генах TonB-зависимых рецепторов катехолатных сидерофоров.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Kelly A.M., Mathema B., Larson E.L. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50 (2): 127–134. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.012.
2. Петровская Т.А., Карпова Е.В., Тапальский Д.В., Можаровская Л.В., Баранов О.Ю. Молекулярно-генетические механизмы устойчивости нозокомиальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к полимиксинам и антибиотикам других групп по данным полногеномного секвенирования. *Вестник ВГМУ*. 2021; 20 (5): 34–41. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.5.34> [Petrovskaya T.A., Karpova E.V., Tapalski D.V., Mozharovskaya L.V., Baranov O.Y. Molecular-genetic mechanisms of resistance of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* strains to polymyxins and antibiotics of other groups according to whole genome sequencing data. *Vestnik VSMU*. 2021; 20 (5): 34–41. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.5.34> (in Russian)]
3. Duin D., Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017; 8 (4): 460–469. doi: 10.1080/21505594.2016.1222343.
4. Sousa A., Pérez-Rodríguez M.T., Soto A., Rodríguez L., Pérez-Landeiro A., Martínez-Lamas L. et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (11): 3170–3175. doi: 10.1093/jac/dky295.
5. Bassetti M., Giacobbe D.R., Patel N., Tillotson G., Massey J. Efficacy and safety of Meropenem–Vaborbactam versus best available therapy for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in patients without prior antimicrobial failure: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther*. 2019; 36 (7): 1771–1777. doi: 10.1007/s12325-019-00981-y.
6. Vena A., Castaldo N., Bassetti M. The role of new  $\beta$ -lactamase inhibitors in gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 638–646. doi: 10.1097/QCO.0000000000000600.
7. Kohira N., West J., Ito A., Ito-Horiyama T., Nakamura R., Sato T. et al. *In vitro* antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (2): 729–734. doi: 10.1128/AAC.01695-15.
8. Karlowsky J.A., Hackel M.A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R., Sahn D.F. *In vitro* activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against gram-negative bacilli isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015–2016: SIDERO-WT-2015. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53 (4): 456–466. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.007.
9. Naseer S., Weinstein E.A., Rubin D.B., Suvarna K., Wei X., Higgins K. et al. US Food and Drug Administration (FDA): benefit-risk considerations for Cefiderocol (Fetroja). *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 72 (12): e1103–1111. doi: /10.1093/cid/ciaa1799.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
11. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*. 2012; 28 (8): 1166–1167. doi: 10.1093/bioinformatics/bts091.
12. Ito A., Sato T., Ota M., Takemura M., Nishikawa T., Toba S. et al. *In vitro* antibacterial properties of Cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (1): e01454–17. doi: 10.1128/AAC.01454-17.
13. Iregui A., Khan Z., Landman D., Quale J. Activity of Cefiderocol against Enterobacteriales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Endemic to Medical Centers in New York City. *Microbial Drug Resistance*. 2020; 26 (7): 722–726. doi: 10.1089/mdr.2019.0298.
14. Леонов В.В., Миронов А.Ю., Ананьина И.В., Рубальская Е.Е., Сентюрова Л.Г. Микробные сидерофоры: строение, свойства и функции. *Астраханский медицинский журнал*. 2016; 11 (4): 24–37. [Leonov V.V., Mironov A.Yu., Anan'ina I.V., Rubal'skaya E.E., Sent'yurova L.G. Mikrobnye siderofory: stroenie, svoystva i funktsii. *Astrakhanskij meditsinskij zhurnal*. 2016; 11 (4): 24–37. (in Russian)]
15. Wang Q., Jin L., Sun S., Yin Y., Wang R., Chen F. et al. Occurrence of high levels of Cefiderocol resistance in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* before its approval in China: a report from China CRE-Network. Tyne DV, editor. *Microbiol Spectr*. 2022; e02670-21. doi: 10.1128/spectrum.02670-21.
16. Klein S., Boutin S., Kocer K., Fiedler M.O., Storzinger D., Weigand M.A. et al. Rapid development of cefiderocol resistance in carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* during therapy is associated with heterogeneous mutations in the catecholate siderophore receptor cirA. *Clin Infect Dis*. 2022; 74 (5): 905–908. doi: 10.1093/cid/ciab511.
17. McElheny C.L., Fowler E.L., Iovleva A., Shields R.K., Doi Y. *In vitro* evolution of Cefiderocol resistance in an NDM-Producing *Klebsiella pneumoniae* due to functional loss of CirA. Goldberg JB, editor. *Microbiol Spectr*. 2021; 9 (3): e01779-21. doi: 10.1128/Spectrum.01779-21.
18. Nordmann P., Shields R.K., Doi Y., Takemura M., Echols R., Matsunaga Y. et al. Mechanisms of reduced susceptibility to Cefiderocol among Isolates from the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Clinical Trials. *Microbial Drug Resistance*. 2022; 28 (4): 398–407. doi: 10.1089/mdr.2021.0180.

## Информация об авторах

Карпова Елена Васильевна — ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь. ORCID: 0000-0002-3952-6187; Scopus Author ID: 57318423400

Тапальский Дмитрий Викторович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии УО Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь. ORCID: 0000-0002-9484-7848; Scopus Author ID: 6506992098

## About the authors

Elena V. Karpova — assistant of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. ORCID: 0000-0002-3952-6187; Scopus Author ID: 57318423400

Dmitry V. Tapalski — D. Sc. in medicine, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. ORCID: 0000-0002-9484-7848; Scopus Author ID: 6506992098

# Разработка метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) для определения ривастигмина в плазме крови человека в клинических исследованиях сравнительной фармакокинетики

\*М. С. ДОЛОВ<sup>1,2</sup>, Л. А. ФИШГОЙТ<sup>1</sup>, П. Д. СОБОЛЕВ<sup>2</sup>, Е. П. ТКАЧ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Общество с Ограниченной Ответственностью «Экзакт Лабс», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва Россия

## Development of a High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS) Method to Determine the Presence of Rivastigmine in Human Plasma in Clinical Studies of Comparative Pharmacokinetics

\*MAXIM S. DOLOV<sup>1,2</sup>, LARISA A. FISHGOIT<sup>1</sup>, PAVEL D. SOBOLEV<sup>2</sup>, ELIZAVETA P. TKACH<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Analytical center «Exacte Labs», Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Резюме

Основой проведения исследований биоэквивалентности является определение биодоступности действующего вещества лекарственного препарата в месте своего действия для установления концентрации лекарственного вещества в биологических жидкостях с помощью чувствительных аналитических методик. Используемая биоаналитическая методика должна обеспечить получение надёжных результатов, поддающихся удовлетворительной интерпретации. Для проведения исследования биоэквивалентности препаратов ривастигмина нами был разработан в 8 раз более чувствительный метод (по сравнению с данными в доступной литературе) количественного определения вышеуказанного активного вещества в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Извлечение ривастигмина из плазмы осуществляется преципитацией белков плазмы ацетонитрилом. Хроматографическое разделение ривастигмина и внутреннего стандарта осуществляли на колонке YMC Triart C18, 50×2,0 мм, (1,9 μm) в градиентном режиме элюирования со скоростью потока 0,5 мл/мин. В качестве подвижных фаз использовался 0,1% раствор гидроксида аммония и ацетонитрил. Нижний предел количественного определения метода составил 25 пг/мл.

**Ключевые слова:** ривастигмин; разработка метода ВЭЖХ-МС/МС; исследования биоэквивалентности

**Для цитирования:** Долов М. С., Фишгойт Л. А., Соболев П. Д., Ткач Е. П. Разработка метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) для определения ривастигмина в плазме крови человека в клинических исследованиях сравнительной фармакокинетики. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 22–28. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-22-28>.

### Abstract

The basis for conducting bioequivalence studies is the determination of the bioavailability of the active substance of the drug at its place of action by establishing the concentration of the drug in biological fluids using sensitive analytical techniques. The bioanalytical technique used should provide reliable results which would lead to satisfactory level of interpretation. To investigate the bioequivalence of rivastigmine preparations, an 8 times more sensitive method (compared to the data in the available literature) for the quantitative determination of rivastigmine in human blood plasma by HPLC-MS/MS was developed. Rivastigmine is extracted from plasma by precipitation of plasma proteins with acetonitrile. Chromatographic separation of rivastigmine and the internal standard was carried out on a YMC Triart C18. 50×2.0 mm (1.9 μm)

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: Ленинские горы, д. 1, МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва, Россия, 119991.  
E-mail: dolovmaxim@gmail.com

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 1 Leninskie gory, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia.  
E-mail: dolovmaxim@gmail.com

column in a gradient elution mode with a flow rate of 0.5 ml/min. A 0.1% solution of ammonium hydroxide and acetonitrile were used as mobile phases. The lower limit of the quantitative determination of the method was 25 pg/ml.

**Keywords:** rivastigmine; development of a HPLC-MS/MS method; bioequivalence

**For citation:** Dolov M. S., Fishgoit L. A., Sobolev P. D., Tkach E. P. Development of a high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (hplc-ms/ms) method to determine the presence of rivastigmine in human plasma in clinical studies of comparative pharmacokinetics. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 22–28. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-22-28>.

## Введение

В основе разработки и регистрации воспроизведённых лекарственных препаратов лежат сравнительные фармакокинетические клинические исследования биоэквивалентности, которые позволяют экстраполировать полученные ранее результаты изучения эффективности и безопасности с референтного лекарственного препарата на воспроизведённые лекарственные препараты без необходимости изучения последних в крупномасштабных клинических исследованиях [1, 2].

Основой проведения исследований биоэквивалентности является определение биодоступности действующего вещества лекарственного препарата в месте своего действия с помощью установления концентрации лекарственного вещества в биологических жидкостях с помощью чувствительных аналитических методик [3]. Используемая биоаналитическая методика должна обеспечить получение надёжных результатов, поддающихся удовлетворительной интерпретации.

ВЭЖХ-МС/МС является одним из наиболее часто используемых методов для количественного определения лекарственных препаратов в различных биологических матрицах. Это связано с высокой степенью специфичности и чувствительности данного метода анализа, что особенно важно при работе с биологическими жидкостями (плазма, кровь, слюна).

До настоящего времени воспроизведённых препаратов ривастигмина в РФ не зарегистрировано, поэтому разработка и регистрация таких генериков является очень необходимой и своевременной с учётом того, что ривастигмин входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2022 г. [4], в Стандарт медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение) [5], в Стандарт специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера [6], в Стандарт первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции при других болезнях, классифицированных в других рубриках [7].

Ривастигмин — селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы карбаматного типа, замедляет разрушение ацетил-

холина, вырабатываемого нейронами, улучшает симпатическую передачу. Препарат селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе и способствует улучшению холинергической нервной передачи. Ривастигмин применяется для лечения болезни Альцгеймера и деменции при болезни Паркинсона [8]. Оригинальным препаратом ривастигмина является Экселон®, Новартис Фарма АГ, Швейцария. Оригинальный препарат выпускается как в пероральных, так и в трансдермальных лекарственных формах.

Разработка надёжного и высокочувствительного аналитического метода, позволяющего определять ривастигмин в биологических жидкостях, в частности, в плазме крови, с учётом требований законодательства в части регистрации лекарственных средств по правилам Евразийского экономического союза (ЕАЭС), переход на которые осуществлён с 1 января 2021 г., является безусловно актуальной. Согласно требованиям законодательства ЕАЭС, нижний предел количественного определения (НПКО) методики должен обеспечивать определение концентрации лекарственного вещества на уровне не ниже 5% от максимальной концентрации в биологической жидкости (в случае ривастигмина — в плазме крови) [9].

Исследования фармакокинетики зарубежных воспроизведённых препаратов ривастигмина показывают, что максимальная концентрация в плазме крови при однократном приёме препарата, содержащего 3 мг действующего вещества, составляет около 6 нг/мл [10, 11]. Наиболее низкий показатель НПКО в опубликованных ранее работах составляет 0,2 нг/мл, что может оказаться недостаточным для достоверной статистической обработки данных исследований биоэквивалентности более низкой дозировки ривастигмина (1,5 мг). Поэтому была поставлена задача разработать метод, который имеет большую чувствительность по отношению к уже существующим (25 пг/мл (0,025 нг/мл)).

## Материал и методы

В качестве матрицы использовали плазму крови здоровых добровольцев, не принимавших препарат, собранную в вакуумные пробирки с антикоагулянтом K<sub>2</sub>EDTA. Для приготовления растворов исследуемого аналита и внутреннего стандарта были использованы стандартные образцы производства Toronto Research Chemicals, Канада.

Ривастигмина тартрат — белый или почти белый кристаллический порошок (рис. 1). Хорошо растворим в воде, растворим в этаноле и ацетонитриле, незначительно растворим в *n*-октаноле, слабо растворим в этилацетате. Коэффициент растворения при 37°C *n*-октанол/фосфатный буфер pH 7 равен 3,0. Молекулярная масса — 250,3 Да [12].

В качестве внутреннего стандарта был выбран атазанавир-*d*<sub>5</sub>, подходящий по хроматографическим параметрам (близкое время удерживания, правильная форма пика), с молекулярной массой 709,9 Да (рис. 2).

Хроматографическое разделение с компонентами матрицы осуществляли с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа Nexera XR (Shimadzu). В исследовании использовали аналитическую колонку YMC Triart C18 2,0×50 мм, 1,9 мкм. Элюирование проводили в градиентном режиме с использованием в качестве подвижных фаз ацетонитрила и раствора аммония гидроксида в воде деионизированной. Масс-спектрометрическое детектирование осуществляли при помощи системы QTrap 5500 (ABSciex) с электрораспылительным источником ионов.

Подбор условий масс-спектрометрического детектирования проводили при прямом вводе образца в раствор ацетонитрил/вода в соотношении 1/1 с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. Прямой ввод исследуемых образцов в масс-хроматограф осуществляли с помощью шприцевого насоса диаметром 4,61 мм со скоростью 10 мкл/мин.

При разработке методики количественного определения ривастигмина подбирали оптимальные условия ВЭЖХ и масс-детектирования. Для этого проводили ввод стандартного раствора ривастигмина через ВЭЖХ систему для достижения оптимального времени удерживания и правильной формы пика. Также для достижения необходимой точности и воспроизводимости был подобран внутренний стандарт (атазанавир-*d*<sub>5</sub>, см. рис. 2). Для количественного определения проводили построение калибровочного графика в диапазоне концентраций от 25 до 5000 нг/мл ривастигмина.

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования осуществляли поиск материнского иона исследуемого образца путём его прямого ввода в масс-спектрометр с помощью шприцевого насоса. На этапе пробоподготовки получали раствор ривастигмина (100 нг/мл) в смеси ацетонитрил + вода в соотношении 1 : 1 с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. На первом квадруполе в положительном режиме ионизации был обнаружен молекулярный ион [M+H]<sup>+</sup> со значением *m/z* 251,1 (рис. 3).

На втором квадруполе в широком спектре энергии коллизии был получен спектр ионов-продуктов в диапазоне от 100 до 251 *m/z*. Частицы с меньшими массами были исключены из-за низкой специфичности. Достаточную интенсивность в данном режиме продемонстрировала лишь одна частица с *m/z* 206,0, которая и была выбрана для дальнейшего анализа. Спектр и структура иона-продукта представлены на рис. 4.

Для количественного определения с высокой специфичностью был выбран режим MRM с переходом 251,1>206,0. Следующим этапом исследования являлась оптимизация параметров источника ионизации. В ходе данного эксперимента раствор ривастигмина вводился в систему через ВЭЖХ систему. После проведения эксперимента

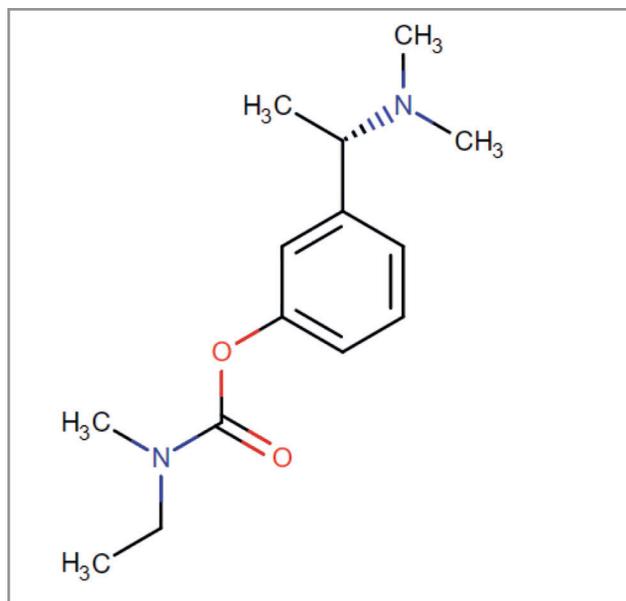


Рис. 1. Структурная формула ривастигмина [13].  
Fig. 1. Structural formula of rivastigmine [13].

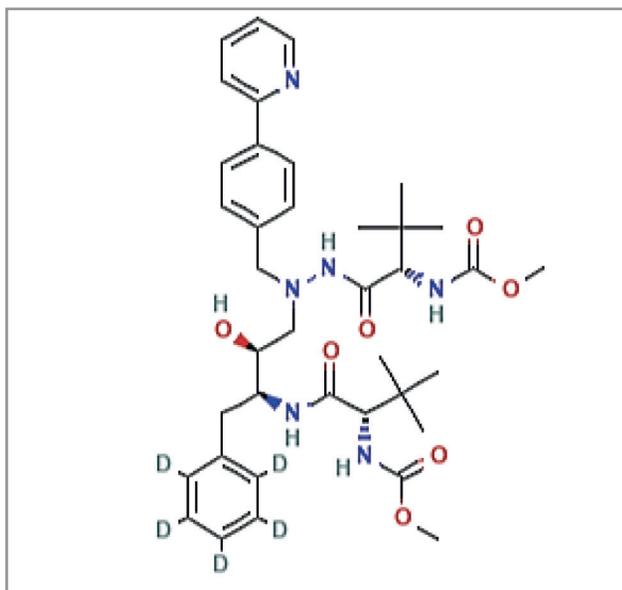
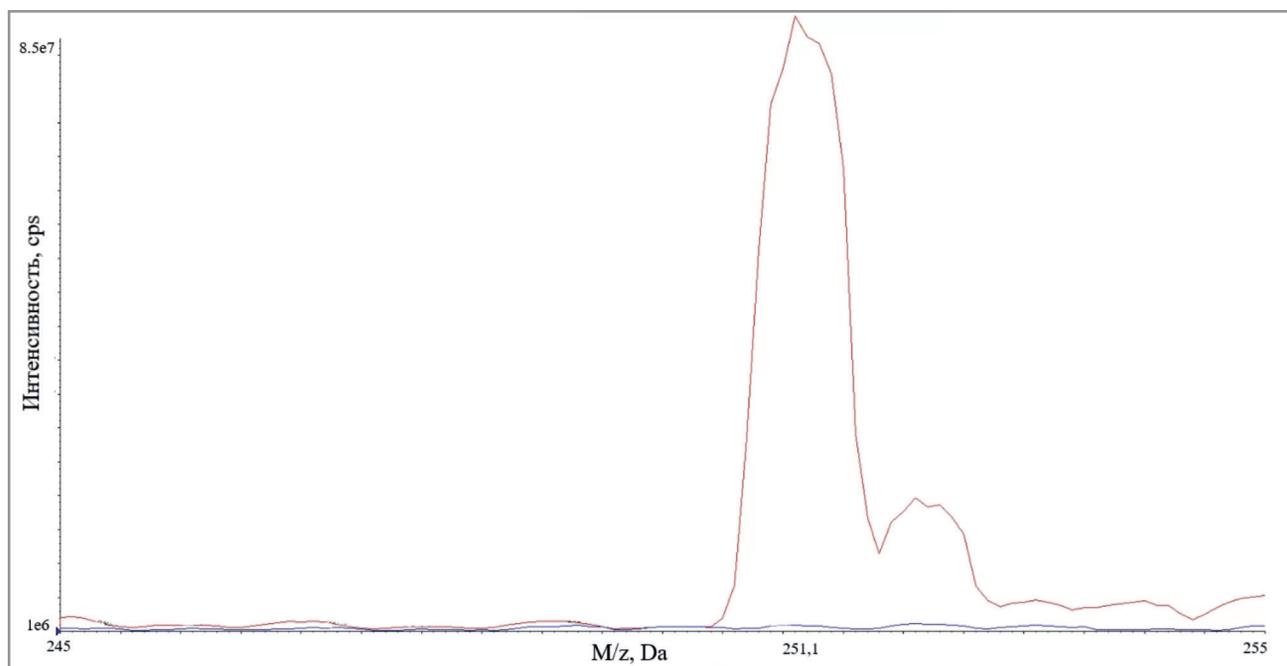


Рис. 2. Структурная формула атазанавира-*d*<sub>5</sub> [14].  
Fig. 2. Structural formula of atazanavir-*d*<sub>5</sub> [14].

было установлено, что оптимальным напряжением электроспрея является 2000В, температура — 600°C, газ-завеса — 30 psi, газ-распылитель и газ-нагреватель — 50 psi.

Характеристики методов, опубликованных ранее в статьях по определению ривастигмина в различных матрицах с применением ВЭЖХ-МС/МС приведены в таблице.

В процессе подбора метода пробоподготовки было проверено влияние преципитирующего агента на отклик и форму пика ривастигмина. Данный эксперимент был проведён

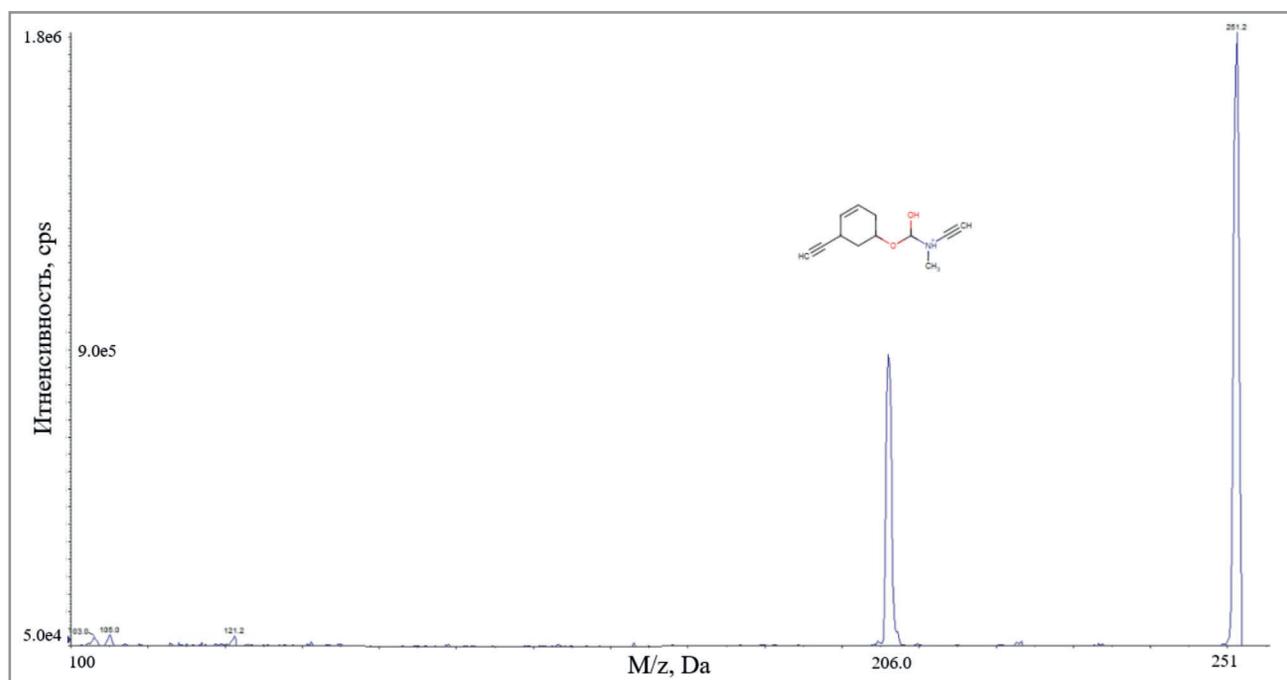


**Рис. 3.** Масс-спектр протонированной молекулы ривастигмина (в режиме сканирования положительных ионов  $[M+H]^+$ ).

Красный спектр раствора ривастигмина 100 нг/мл, синий спектр растворителя).

**Fig. 3.** Mass spectrum of a protonated rivastigmine molecule (in  $[M+H]^+$  positive ion scan mode).

Red — spectrum of 100 ng/mL rivastigmine solution, blue — solvent spectrum).



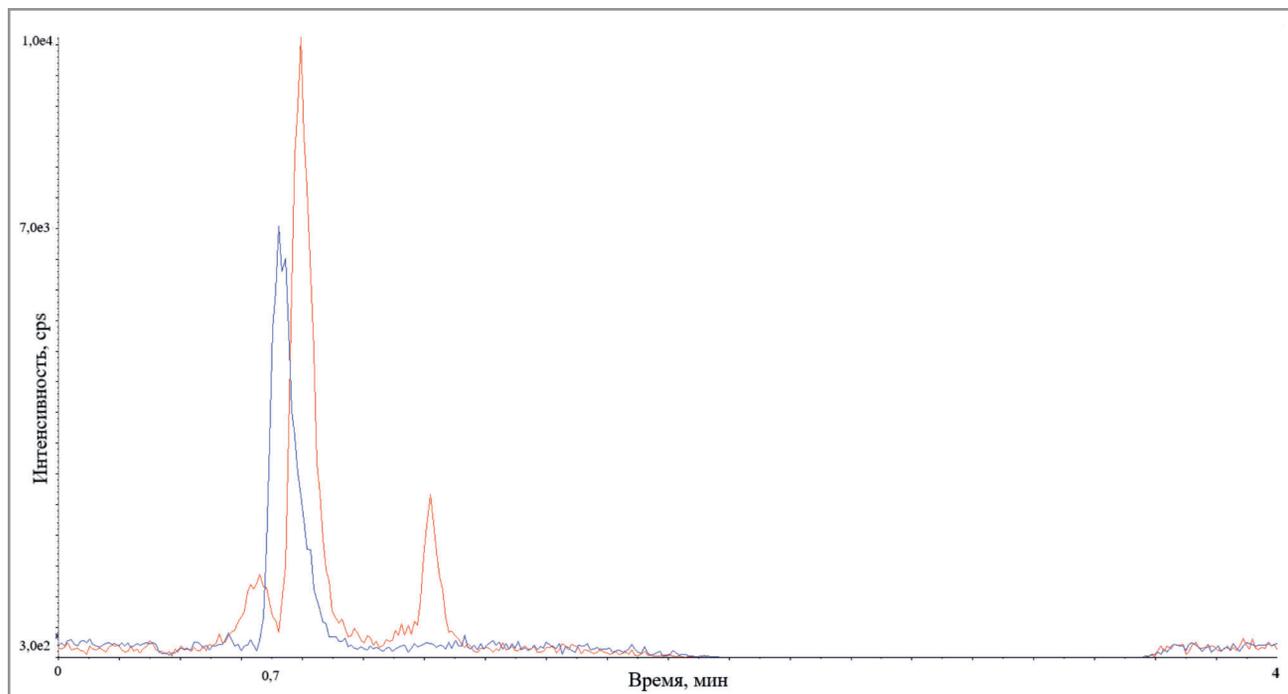
**Рис. 4.** Масс-спектр ионов-продуктов (в режиме сканирования положительных ионов, ион-предшественник  $m/z$  251,1 Да).

**Fig. 4.** Mass spectrum of product ions (in positive ion scanning mode, precursor ion  $m/z$  251.1 Da).

в хроматографических условиях, близких к опубликованым ранее [10] с использованием в качестве подвижных фаз ацетонитрила и воды с добавкой 0,1% муравьиной кислоты в соотношении 70/30. Обнаружено, что преци-

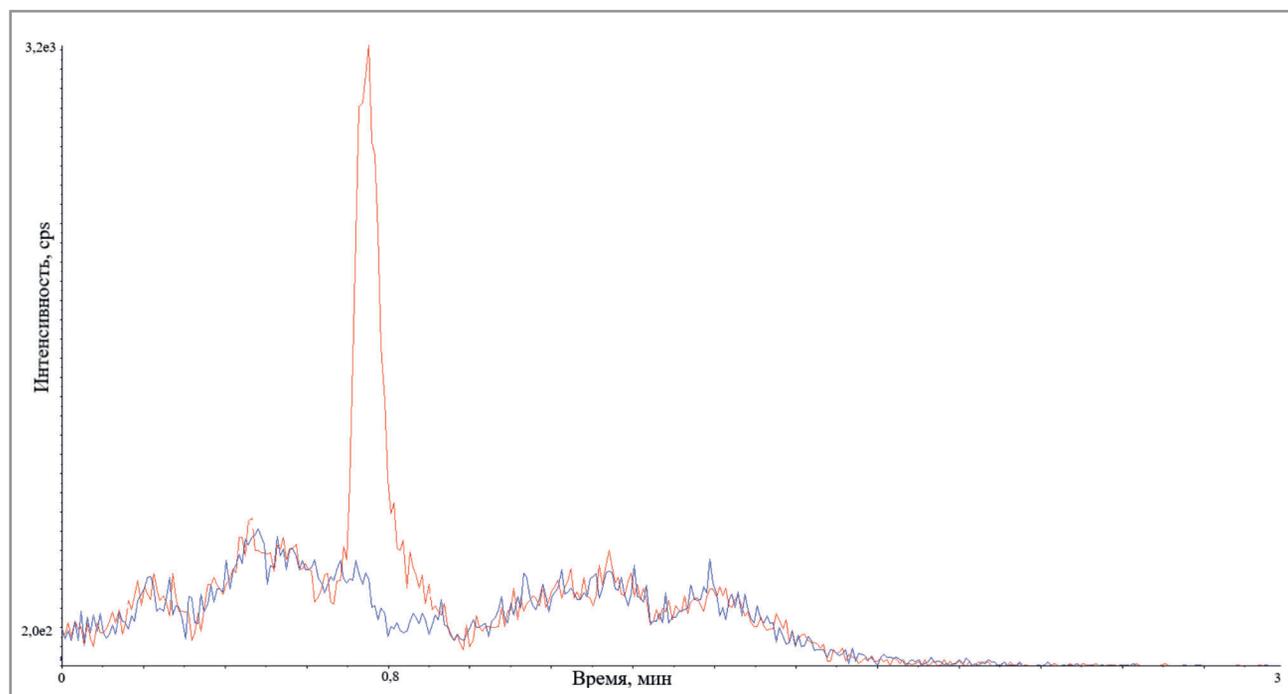
питация метанолом даёт более интенсивный сигнал, однако форма пика становится неудовлетворительной (рис. 5).

В указанных хроматографических условиях удержание ривастигмина является удовле-



**Рис. 5.** Влияние осадителя на интенсивность отклика и форму пика ривастигмина (красная хроматограмма — преципитация метанолом, синяя хроматограмма — преципитация ацетонитрилом).

**Fig. 5.** Effect of the precipitant on the intensity of the response and the peak shape of rivastigmine (red chromatogram — precipitation with methanol, blue chromatogram — precipitation with acetonitrile).



**Рис. 6.** Хроматограммы образцов плазмы крови человека (красная хроматограмма — образец с содержанием ривастигмина 25 пг/мл, синяя хроматограмма — холостой образец плазмы).

**Fig. 6.** Chromatograms of human blood plasma samples (red chromatogram — sample containing 25 pg/ml rivastigmine, blue chromatogram — blank plasma sample).

творительным. Однако высокое содержание водной фазы (70%) приводит к высокой степени переноса пробы после анализа образца с высокой концентрацией аналита, что не позволяет

разработать аналитический метод с широким диапазоном концентраций. Увеличение содержания органической фазы привело бы к потере удерживания аналита на хроматографической

### Характеристика методов по определению ривастигмина Characteristics of methods for the determination of rivastigmine

Автор	Матрица	Хроматографические условия	НПКО
F. Pommier и соавт., 2003 [15]	Плазма человека	Purospher Star RP-18 (Merck) (55×2 мм, 3 мкм); Изократический режим, метанол/0,02 М ацетат аммония (55/45)	0,2 нг/мл
S. V. Frankfort и соавт., 2006 [16]	Плазма человека	Gemini C18 (150×2,0 мм, 5 мкм); Градиентный режим, начальное соотношение фаз: 10 мМ гидроксид аммония/метанол (50/50)	0,25 нг/мл
J. Bhatt и соавт., 2007 [10]	Плазма человека	Betabasic-8 (100 мм×4,6 мм). Изократический режим, 0,1% муравьиная кислота в воде/0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (70/30)	0,2 нг/мл
K. Arumugam и соавт., 2011 [17]	Моча крыс	Kromasil KR-100 (250×4,6 мм, 5 мкм) Изократический режим, 20 мМ буферный раствор ацетата аммония (рН 6,5) / ацетонитрил (65/35)	50 нг/мл
Y. Sato и соавт., 2022 [18]	Плазма крыс	InertSustain C18 (50×1,5 мм, 3 мкм). Градиентный режим, начальное соотношение фаз: 0,1% муравьиная кислота в воде/ацетонитриле (80/20)	1 нг/мл

колонке и риску возникновения нежелательных эффектов матрицы при анализе образцов плазмы крови, полученных от разных добровольцев. Более того, чтобы избежать эффекта размытия хроматографического пика из-за конфликта фаз, образец после преципитации требуется разбавлять водой, чтобы приблизить содержание воды в пробе к 70%, что приводит к разбавлению пробы и понижению чувствительности метода.

На основании расчётного значения константы диссоциации ривастигмина ( $pK_a=8,8$ ) были изменены подвижные фазы. Водная фаза была заменена на 0,1% раствор гидроксида аммония, органическая фаза на ацетонитрил. Данный подход позволил перевести молекулу ривастигмина в незаряженное состояние, что увеличило её гидрофобность и способность к удерживанию по обращено-фазовому механизму. Изменение рН подвижной фазы дало возможность без потери удерживания поднять содержание ацетонитрила до 70%, что в свою очередь значительно уменьшило эффект переноса пробы после анализа образца с высокой концентрацией аналита. Также появилась возможность анализировать неразбавленный супернатант после преципитации, не сталкиваясь с эффектом размытия хроматографического пика из-за конфликта фаз, что положительно сказалось на чувствительности. Хроматограммы холостого образца и образца с содержанием ривастигмина на уровне 25 нг/мл приведены на рис. 6.

### Литература/References

1. Драницына М.А., Захарова Т.В., Ниязов Р.Р. Свойства процедуры двух односторонних тестов для признания биоэквивалентности лекарственных препаратов. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2019; 3: 40–47. [Dranitsyna M.A., Zakharova T.V., Niyazov R.R. Svoystva protsedury dvukh odnostoronnikh testov dlya priznaniya bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov. Remedium. Zhurnal o Rossijskom Rynke Lekarstv I Meditsinskoj Tekhniki. 2019; 3: 40–47. (in Russian)]
2. Ниязов Р.Р., Рождественский Д.А., Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Драницына М.А., Куличев Д.А. Регуляторные аспекты регистрации

### Заключение

Согласно данным доступной литературы, основными методами определения ривастигмина в плазме крови является высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, а также газовая хроматография с масс-спектрометрией. Нами был разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией в 8 раз более чувствительный, который позволяет надёжно с высокой прецизионностью, правильностью и стабильностью определять ривастигмин в плазме крови человека при проведении исследований биоэквивалентности воспроизведённых препаратов ривастигмина, а также значительно снижает стоимостные затраты на пробоподготовку образцов с учётом нарушения поставок химических реагентов в сложившихся социально-экономических и политических условиях. Метод имеет в 8 раз более низкий предел количественного определения по сравнению с известными в литературе, что, учитывая высокую внутрииндивидуальную и межиндивидуальную вариабельность, позволит с большей достоверностью проводить статистическую обработку данных, получаемых в ходе проведения исследований биоэквивалентности. В рамках проведённой работы также были определены оптимальные методы пробоподготовки, позволяющие стабилизировать ривастигмин и облегчающие работу с биообразцами.

- воспроизведённых и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2018; 7–8: 6–19. [Niyazov R.R., Rozhdestvenskij D.A., Vasil'ev A.N., Gavrishina E.V., Dranitsyna M.A., Kulichev D.A. Regulyatornye aspekty registratsii vosproizvedennykh i gibridnykh lekarstvennykh preparatov v Evrazijskom ekonomicheskom soyuze. Remedium. Zhurnal o Rossijskom Rynke Lekarstv I Meditsinskoj Tekhniki. 2018; 7–8: 6–19. (in Russian)]
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2021 № 2544 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности». [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federatsii

- от 29.12.2021 № 2544 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»». (in Russian)]
4. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год». [Распоряжение Правительст ва РФ от 12.10.2019 N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год». (in Russian)]
  5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 февраля 2022 года N 81н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)». [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 февраля 2022 года N 81н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)». (in Russian)]
  6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1228н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера». [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1228н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера». (in Russian)]
  7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1621н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции при других болезнях, классифицированных в других рубриках». [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1621н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции при других болезнях, классифицированных в других рубриках». (in Russian)]
  8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экселон, капсулы, Новартис Фарма АГ, Швейцария. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=55f3d412-750a-4b52-ad33-fc2561306088](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=55f3d412-750a-4b52-ad33-fc2561306088) (дата обращения 13 ноября 2022 г.). [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экселон, капсулы, Novartis Farma AG, Shveysariya. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv Rossijskoj Federatsii. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=55f3d412-750a-4b52-ad33-fc2561306088](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=55f3d412-750a-4b52-ad33-fc2561306088) (дата обращения 13 ноября 2022 г.). (in Russian)]
  9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». [Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. N 85 «Ob utverzhenii Pravil provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza». (in Russian)]
  10. *Bhatt J, Subbaiah G, Kamli S. et al.* A rapid and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the estimation of rivastigmine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 852 (1–2): 115–121. doi: 10.1016/j.jchromb.2007.01.003.
  11. *Amini H, Ahmadiani A.* High-performance liquid chromatographic determination of rivastigmine in human plasma for application in pharmacokinetic studies. *Iran J Pharm Res.* 2010; 9 (2): 115–121.
  12. Физико-химические свойства ривастигмина: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/rivastigmin-2281> (дата обращения 21.11.22). [Физико-химические свойства ривастигмина: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/rivastigmin-2281> (дата обращения 21.11.22). (in Russian)]
  13. Структурная формула ривастигмина: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/77991> (дата обращения 22.11.22). [Структурная формула ривастигмина: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/77991> (дата обращения 22.11.22)]
  14. Структурная формула атазанавира-d5: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25241200#section=Other-Identifiers> (дата обращения 22.11.22). [Структурная формула атазанавира-d5: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25241200#section=Other-Identifiers> (дата обращения 22.11.22)]
  15. *Pommier F, Frigola R.* Quantitative determination of rivastigmine and its major metabolite in human plasma by liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003; 784 (2): 301–313. doi: 10.1016/s1570-0232(02)00816-4.
  16. *Frankfort S. V, Ouwehand M., van Maanen M. J., Rosing H., Tulner L. R., Beijnen J. H.* A simple and sensitive assay for the quantitative analysis of rivastigmine and its metabolite NAP 226-90 in human EDTA plasma using coupled liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006; 20 (22): 3330–3336. doi: 10.1002/rcm.2737.
  17. *Arumugam K, Chamallamudi M. R., Gilibili R. R. et al.* Development and validation of a HPLC method for quantification of rivastigmine in rat urine and identification of a novel metabolite in urine by LC-MS/MS. *Biomed Chromatogr.* 2011 25 (3): 353–361. doi: 10.1002/bmc.1455.
  18. *Sato Y, Michihara A., Nagatsuka Y., Yamamoto K., Shirakawa M., Katayama H.* High performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry for simultaneous determination of rivastigmine and its metabolite in rat plasma. *Acta Chromatographica.* 2022; 34 (4): 437–443. doi: 10.1556/1326.2021.00989

## Информация об авторах

*Долов Максим Сергеевич* — Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова; Общество с Ограниченной Ответственностью «Экзактэ Лабс, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1265-9673. Scopus Author ID: 57210957022

*Фишгойт Лариса Александровна* — к. х. н., доцент, старший научный сотрудник, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1190-8957. Scopus Author ID: 6506597447

*Соболев Павел Дмитриевич* — Общество с Ограниченной Ответственностью «Экзактэ Лабс, Москва, Россия. Scopus Author ID: 57210957022

*Ткач Елизавета Петровна* — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва Россия

## About the authors

*Maksim S. Dolov* — Lomonosov Moscow State University, Analytical center «Exacte Labs», Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1265-9673. Scopus Author ID: 57210957022

*Larisa A. Fishgoit* — Ph. D. in chemistry, Associate Professor, Senior Researcher, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1190-8957. Scopus Author ID: 6506597447

*Pavel D. Sobolev* — Analytical center «Exacte Labs», Moscow, Russia. Scopus Author ID: 57210957022

*Elizaveta P Tkach* — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Пробиотики и аутопробиотики в терапии экспериментального вагинита

\*Е. И. ЕРМОЛЕНКО<sup>1</sup>, О. Е. ПУНЧЕНКО<sup>1</sup>, Л. С. ВОРОПАЕВА<sup>1</sup>,  
А. В. СВАРВАЛЬ<sup>2</sup>, М. П. КОТЫЛЕВА<sup>1</sup>, А. Н. СУВОРОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

## Probiotics and Autoprobiotics in the Treatment of Experimental Vaginitis

\*ELENA I. ERMOLENKO<sup>1</sup>, OLGA E. PUNCHENKO<sup>1</sup>, LYUBOV S. VOROPAIEVA<sup>1</sup>,  
ALENA V. SWARWAL<sup>2</sup>, MARINA P. KOTYLEVA<sup>1</sup>, ALEXANDER N. SUVOROV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia

### Резюме

Широкая распространённость воспалительных заболеваний влагалища у женщин разных возрастных категорий, существенное ухудшение качества жизни при их наличии, а также неблагоприятное влияние на зачатие и течение беременности делают актуальным поиск путей для более эффективной и безопасной терапии вагинитов. В статье представлены результаты лечения экспериментального стафилококкового вагинита пробиотиками и аутопробиотиками на моделях крыс, в том числе с гормонизированным циклом после овариэктомии, доказана эффективность местного применения пробиотического штамма *E. faecium* L3 у крыс. Он оказался эффективным как у крыс с гормонизированным циклом, так и у крыс с сохранёнными яичниками. Среди испытанных аутопробиотических и гомологичных (крысиных) штаммов после введения бифидобактерий избавление от стафилококков происходило быстрее, но лактобациллы надёжнее защищают от рецидива инфекции. При этом гомологичные штаммы и лактобацилл, и бифидобактерий способствуют более быстрой элиминации патогена, чем аутоштаммы.

**Ключевые слова:** вагинит; пробиотик; аутопробиотик; бифидобактерии; лактобациллы; энтерококки; *Enterococcus faecium* L3

**Для цитирования:** Ермоленко Е. И., Пунченко О. Е., Воропаева Л. С., Сварваль А. В., Котылева М. П., Суворов А. Н. Пробиотики и аутопробиотики в терапии экспериментального вагинита. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 29–35. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-29-35>.

### Abstract

The wide prevalence of inflammatory vaginal diseases in women of different ages, a significant deterioration in the quality of life due to their presence, as well as an adverse effect on conception and the course of pregnancy make the search for more efficient and safe therapy of vaginitis an urgent issue. The article presents the results of experimental staphylococcal vaginitis treatment with probiotics and autoprobiotics in rat models, including hormonized animals after ovariectomy. The effectiveness of topical application of the probiotic strain *E. faecium* L3 in rats has been confirmed. The probiotic proved to be effective both in rats with a hormonized cycle and in rats with preserved ovaries. Among the tested autoprobiotic and homologous (rat) strains, the elimination of staphylococci occurred faster after the introduction of bifidobacteria. However, lactobacilli are more reliable in protection against the recurrence of infection. At the same time, homologous strains of both lactobacilli and bifidobacteria contribute to faster elimination of the pathogen compared to autostamps.

**Keywords:** vaginitis; probiotic; autoprobiotic; bifidobacteria; lactobacilli; enterococci; *Enterococcus faecium* L3

**For citation:** Ermolenko E. I., Punchenko O. E., Voropaeva L. S., Swarwal A. V., Kotyleva M. P., Suvorov A. N. Probiotics and autoprobiotics in the treatment of experimental vaginitis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 11–12: 29–35. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-29-35>.

## Введение

Эндогенная микробиота женской репродуктивной системы формирует сбалансированную экосистему, состоящую из бактерий, простейших, грибов и вирусов, и играет важную роль в защите от инфекций [1–4]. Это достигается в том числе и путём обеспечения колонизационной резистентности [1, 2]. В основе врождённых факторов иммунитета лежит ряд механизмов, одним из которых является препятствие адгезии аллохтонных микроорганизмов. К другим важным механизмам относится продукция лактата (молочной кислоты), перекиси водорода, ферментов, обладающих антимикробным эффектом, бактериоцинов, которые напрямую препятствуют жизнедеятельности аллохтонных микробов [2]. Тем не менее, бактериальный аэробный вагинит регистрируется у от 5 до 10% женщин в популяции [5]. Это чаще всего хронический клинически выраженный вагинит, этиологическим агентом которого является в том числе и *Staphylococcus aureus*. Как правило у пациентов имеются жалобы на выделения жёлтого цвета в течение нескольких лет и неоднократные попытки терапии с использованием антибиотиков и других антимикробных препаратов [6]. Нередко вагиниту предшествует дисбиоз влагалища, проявляющийся в снижении количества либо полном отсутствии лактобацилл и в увеличении количества облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [7, 8].

Замена антибиотиков альтернативными препаратами прописана в Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г., утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. В ней говорится, что «распространение антимикробной резистентности является одной из самых острых проблем современности, несущей биологические и экономические угрозы для всех стран». Основными направлениями реализации мероприятий, направленных на совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью, являются разработка и внедрение методов диагностики состояния микробиоты, методов её сохранения или восстановления, в том числе с помощью пробиотиков, нормализующих микробиоту.

Несмотря на активное исследование эффекта пробиотиков при лечении воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы, многие вопросы всё ещё остаются нерешёнными. За последние десять лет количество публикаций, затрагивающих эту тематику, выросло в 1,5 раза. Обсуждаются пути и кратность введения препаратов, дозировки, штаммы микроорганизмов, входящие в их состав, комбинация пробиотиков

с химиопрепаратами [9–11]. Введение биопрепаратов может быть либо местным на слизистую влагалища в форме суппозиториев, влагалищных тампонов, либо *per os*. При этом микроорганизмы должны не только выживать, но и сохранять полезные свойства в желудочно-кишечном тракте. Чаще всего при назначении биопрепаратов предпочтение отдаётся местным формам, при применении которых пробиотик применяют локально [12]. Введение пробиотиков трансвагинально является более удобным и эффективным по сравнению с энтеральным введением [12, 13].

Эффект пробиотического препарата напрямую зависит от штамма микроорганизма и дозы воздействия. Так, например, в исследовании рабочей группы Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) были представлены доказательства неадекватного дозирования микроорганизмов в коммерческих препаратах, а также было обнаружено несоответствие функциональных свойств паспорту штамма и присутствие контаминирующей флоры [13].

Основными бактериями для коррекции дисбиотических состояний и местного лечения вагинита являются представители рода *Lactobacillus* [14–21], при этом незаслуженно мало внимания отводится пробиотическим энтерококкам [21]. В настоящее время проведено комплексное исследование пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3, успешно использующегося в России и за рубежом для терапии самых различных заболеваний [22–24]. Изучение этого штамма включало исследование его генома, биологических свойств в системах *in vitro* и *in vivo* на моделях дисбиоза кишечника крыс Вистар и вагинита у мышей, вызванного стрептококком группы В [25, 26]. Отправной точкой для создания данной модели и выбора стратегии исследования послужила серия экспериментов, связанных с изучением антибактериальной активности штамма *E. faecium* L3 при экспериментальном вагините у беспородных белых мышей. Была выявлена антагонистическая активность *E. faecium* L3 по отношению к различным патогенным микроорганизмам. Используя методы двухслойного агара и культивирования индикаторных микроорганизмов в присутствии супернатантов в жидкой среде, показано, что штамм *E. faecium* L3 может ингибировать рост таких бактерий, как кишечная палочка, золотистый стафилококк, протей, стрептококки групп А, В, С, D и G. Авторами было доказано, что противовоспалительное и заживляющее действие препарата, содержащего *E. faecium* L3, было выражено сильнее, чем при приёме антибиотика (эритромицина). Однако исследований локального эффекта штамма при интравагинальном исследовании проведено недостаточно.

Подходом, направленным на преодоление низкой адаптации пробиотиков к организму, является применение аутопробиотиков — индигенных облигатных представителей микробиоты человека, выделенных из организма и повторно введённых в него после накопления биомассы полезных бактерий. Этот вариант имеет бесспорные преимущества. Длительная персистенция вследствие высокой адаптации к условиям существования в конкретном организме, наряду с антагонистической активностью к патогенным микроорганизмам, иммуномодулирующими свойствами, объясняют успехи, достигнутые при использовании аутопробиотиков для терапии синдрома раздражённого кишечника, болезни Паркинсона и коррекции дисбиоза, возникшего после антибиотикотерапии [26]. Следует подчеркнуть, что технология использования компонентов собственной микробиоты для коррекции дисбиоза была впервые предложена отечественными учёными под руководством Б. А. Шендерова [27] и позже модифицирована в работах руководителя проекта и сотрудников отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ» под руководством А. Н. Суворова [26]. Важно, что терапия аутопробиотиками, в отличие от недостаточно безопасных технологий гетерологичной и гомологичной трансплантации микробиоты и использования пробиотиков, активно развивается в России и отнесится к приоритетным.

Цель исследования — оценка эффективности пробиотических и аутопробиотических штаммов для местной эрадикации *S.aureus* на различных моделях экспериментального вагинита у крыс.

## Материал и методы

Экспериментальный стафилококковый вагинит воспроизводили на крысах породы Вистар (масса 180–200 г), полученных из Раполово. Были использованы две модели экспериментальных животных: первая учитывала фазу гормонального цикла и включала введение золотистого стафилококка в критический период после течки, которая обычно способствует быстрому выведению транзитных микроорганизмов; для второй модели использовали крыс той же породы, но без овариектомии.

Животные содержались в условиях вивария. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Эксперименты проведены в полном соответствии с Директивой Европейского Совета по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и одобрены Комиссией по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при ФГБНУ «ИЭМ» в соответствии с Принципами надлежащей лабораторной практики, предусматривающими приведение всех доклинических, клинических и экспертных исследований в соответствие с международными стандартами GLP.

Для создания инфекции был использован штамм *S.aureus* LV (коллекция отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»). Заражали крыс интравагинально двукратно с интервалом 24 ч, в дозе 10,5 lg КОЕ /мл.

В качестве гетерологичного (не крысиного) пробиотического штамма использовали *E.faecium* L3 (ООО «Авена», г. Санкт-Петербург). Штамм был депонирован в коллекции Всероссийского научно-исследовательского института сельскохозяйственной микробиологии и в международной коллекции Лаборатории микробиологии, Университет Гента (LMG P-27496). Геном штамма *E.faecium* L3 полностью секвенирован (GenBank № SUB167269): его размер составляет 2 629 318 пар оснований и содержит 2 717 генов. Анализ генома *E.faecium* L3 позволил установить в нём наличие генов, кодирующих четыре бактериоцина: EntA, EntB, EntX и EntY.

Лактобациллы и бифидобактерии, выделенные из влагалища крыс, после изучения на отсутствие факторов вирулентности использовали в качестве аутопробиотиков и пробиотиков (гомологичных, крысиных).

Все использованные в эксперименте культуры бактерий хранили при –72°C в жидких питательных средах, в которых они выращивались, с добавлением глицерина до 25%.

Часть животных была выделена в контрольную группу; им вместо биопрепаратов вводили аналогичное количество фосфатного буфера.

**Модель с синхронизированным циклом.** Для возобновления половых циклов крысам с удалёнными яичниками вводили по 5 мкг эстрадиол-дипропионата в 0,5 мл масляного раствора. В дальнейшем 1 раз в день готовили влагалищные мазки. Препараты фиксировали спиртом, окрашивали по методу Романовского-Гимза и исследовали при помощи световой микроскопии с увеличением в 400 и 900 раз. По изменению картины влагалищных мазков определяли фазы полового цикла животных. Заражение крыс проводили через 7 дней после гормональной стимуляции. Этот период соответствовал периоду «после течки».

Предварительно исследовали влияние молочнокислой закваски *E.faecium* L3 5,5×10<sup>8</sup> КОЕ/мл, использованной *per vaginum* у овариэктмированных крыс после введения им эстрадиола и интактным крысам. Закваски вводили спустя 14 дней после операции, когда наступало состояние покоя, а затем стимулировали длительную течку в течение 7 дней введением эстрадиола. Животным вводили пробиотические закваски в течение 7 и 14 дней. Ежедневно проводилось наблюдение за клиническим состоянием животных и делались мазки из влагалища крыс. На фоне введения пробиотиков (на 2-й и 3-й дни) у крыс наблюдался умеренный лейкоцитоз до 10 клеток в поле зрения. Токсического действия на эпителий слизистой влагалища и матки крыс не обнаружено.

**Модель без учёта цикла.** Перед началом эксперимента у крыс были взяты мазки из влагалища для получения штаммов лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков с целью их дальнейшего использования для лечения вагинита в качестве пробиотических гомологичных штаммов и аутопробиотиков.

Культуры лактобацилл выращивали на жидкой среде MRS (Lactobacillus MRS Broth, «Himedia», Индия) или на плотной среде MPC-4 («НИЦФ», Россия). Энтерококки культивировали в бульоне ВНИ (Brain Heart Infusion Broth, «Gibco Diagnostics», США) и на триптозном агаре («FERAK», Германия). Для выращивания бифидобактерий использовали Бифидум-среду (Оболенск). Чашки с лактобациллами и бифидобактериями инкубировали в Apohomat® (производство Advanced Instruments Inc., США).

Так как энтерококки удалось получить менее, чем у 5% животных, у этой группы в качестве лечения использовали *E.faecium* L3. В результате всех животных разделили на группы по 7–8 особей в каждой в зависимости от дальнейшего проводимого лечения.

На четвёртый день поле индуцирования вагинита и затем в течение 3 дней крысам вводили аутопробиотики — собственные лактобациллы и бифидобактерии; тем животным, от которых не удалось получить аутопробиотические штаммы, вводили лактобациллы и бифидобактерии от крыс-доноров.

Контрольные смывы брали в течение 10 дней после начатого лечения; выросшие колонии изучали классическим бактериологическим методом. Дважды в течение эксперимента (перед заражением и на 6-й день после начатого лечения) мазки исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Коммерческий набор Фемофлор-16 позволяет из одной биопробы выполнить количественную оценку как урогенитальной нормобиоты, так и микроорганизмов, участвующих в развитии дисбиотических процессов — *Lactobacillus* spp., Enterobacteriaceae, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Megasphaera* spp., *Lachnobacterium* spp., *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma genitalis*.

**Статистические методы.** Сравнительный анализ проводили с помощью дисперсионного анализа с апостериорным тестом HSD для неравных N в программе Statistica-8. Для сравнения долей использовали  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса. Для установления статистических взаимосвязей исследуемых параметров использовали корреляцию Спирмена. Достоверными при всех статистических анализах считали различия при  $p < 0,05$ .

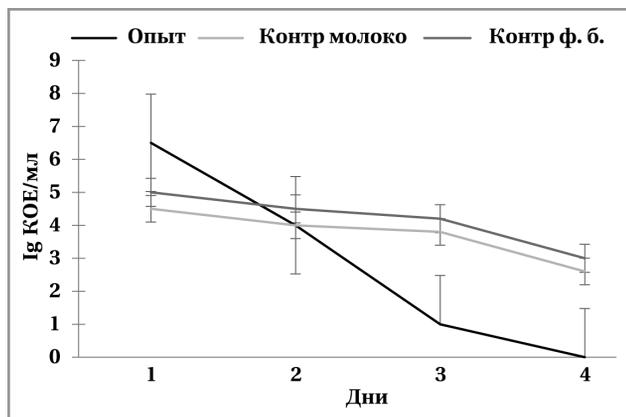
## Результаты и обсуждение

**Синхронизированная модель.** К четвёртому–пятому дню исследования у крыс со стафилококковым вагинитом, получавших лечение пробиотиком *E.faecium* L3, была отмечена полная элиминация *S.aureus*. В это же время у крыс контрольной группы до шестого дня исследования продолжалось выделение *S.aureus*. Результаты лечения стафилококкового вагинита пробиотическим штаммом *E.faecium* L3 с использованием овариоэктомированных крыс с синхронизированным путём введения гормональных препаратов циклом представлены на рис. 1.

Обращала на себя внимание способность пробиотических энтерококков заселять влагалище крыс опытной группы не ранее 3-го дня наблюдений, когда патогенные бактерии элиминировали или находились в количестве менее 2 lg КОЕ /мл (рис. 2).

Следует отметить, что через 24 ч после заражения титры условно-патогенных микроорганизмов были высокими у крыс из всех групп и для *S.aureus* составили от 4,52 до 6,44 lg КОЕ/мл. В следующие дни во всех группах наблюдалось снижение инфицированности, но в опытной группе эта тенденция была выражена сильнее. К 4–5 дню исследования у крыс, получавших лечение пробиотиком, была отмечена полная элиминация стафилококков. В это же время у крыс контрольных групп до 6 дня исследования наблюдалась контаминация вагины *S.aureus* в количестве от 2,2 до 2,9 lg КОЕ /мл.

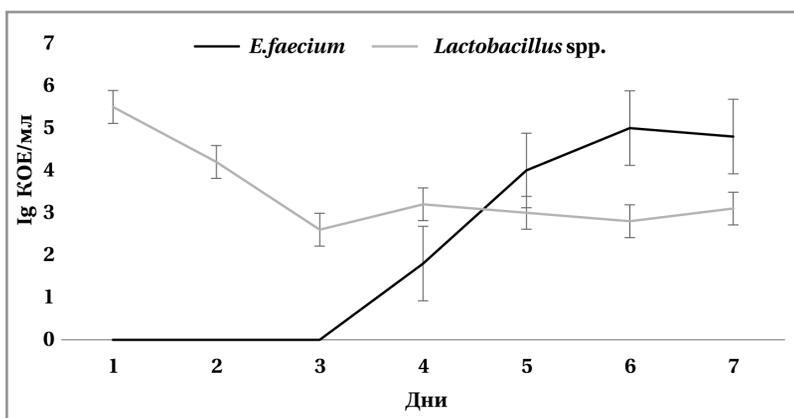
В результате гистологических исследований влагалища овариоэкта-



**Рис. 1.** Динамика выделения *S.aureus* у крыс с синхронизированным циклом.

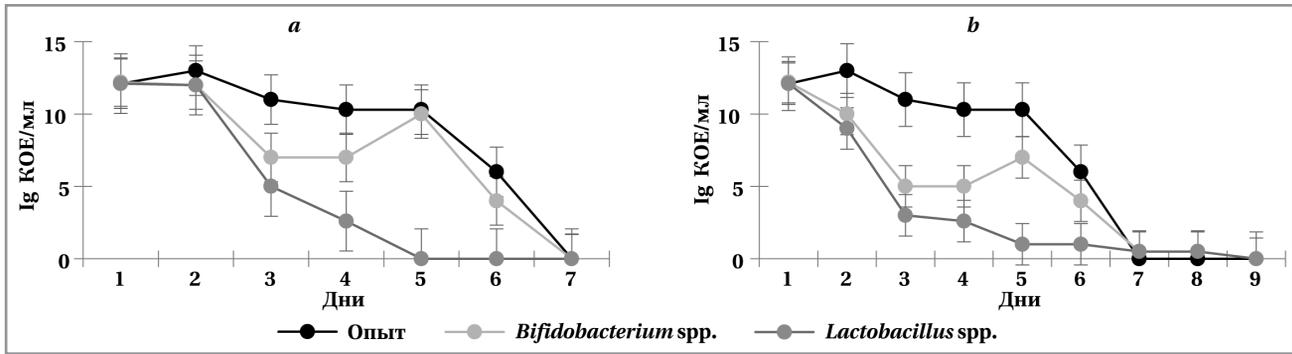
**Fig. 1.** Dynamics of *S.aureus* excretion in rats with a synchronized cycle.

мированных крыс после введения эстрадиола и пробиотиков в течение 10 дней патоморфологические изменения слизистой оболочки влагалища крыс обнаружить не удалось. Она была выслана многослойным плоским неороговевающим эпителием, среди клеток которого патологические перестройки отсутствовали. В собственной пластинке слизистой оболочки, располагающейся сразу под эпителием и представленной волокнистой соединительной тканью, обнаруживались немногочисленные лимфоциты, макрофаги и плазматические клетки. Гранулярные лейкоциты — нейтрофилы и эозинофилы, присутствие которых в виде скоплений характерно для острой фазы воспалительного процесса, в слизистой оболочке и вообще в стенке вагины не обнаружены. Численность кровеносных капилляров не была увеличена, а в их просветах избыточных клеточных скоплений не наблюдалось. Мышечная



**Рис. 2.** Выделение пробиотических энтерококков L5 и индигенных лактобацилл на фоне лечения вагинита *E.faecium* L3.

**Fig. 2.** Isolation of probiotic enterococci L5 and indigenous lactobacilli during the treatment of vaginitis with *E.faecium* L3.



**Рис. 3.** Динамика количественного содержания *Staphylococcus aureus* во влагалище крыс, получавших аутопробиотические (а) или гомологичные (b) лактобациллы и бифидобактерии.  
**Fig. 3.** Dynamics of the quantitative content of *Staphylococcus aureus* in the vagina of rats treated with autoprobiotic (a) or homologous (b) lactobacilli and bifidobacteria.

и адвентициальная оболочка вагины также без патологических изменений.

Таким образом, на модели крыс с синхронизированным половым циклом доказана антистафилококковая эффективность местного действия пробиотических энтерококков, которые начинали оказывать влияние на рост *S. aureus* после трёхдневной адаптации к новым условиям существования *in vivo*. Выявленное нежелательное снижение популяции лактобацилл предполагало дальнейшее изучение микробиоты влагалища и рассмотрение новых вариантов пробиотических и аутопробиотических средств при локальной терапии вагинита.

**Несинхронизированная модель.** На следующем этапе исследования была использована более простая модель экспериментального вагинита, которая несмотря на отсутствие синхронизации полового цикла животных, позволила избежать травматичной операции и введения синтетических гормонов. Для лечения стафилококкового вагинита более эффективным оказалось использование аутолактобацилл: 75% крыс освобождались от инфекции на четвёртый день после начала лечения, а после пятого дня от начала лечения происходила полная элиминация возбудителя. Часть крыс, пролеченных аутобифидобактериями, переставали выделять стафилококк уже на третий день после терапии, но на пятый день у 47% животных стафилококк появлялся снова.

Наиболее антагонистически активные в отношении стафилококков штаммы лактобацилл и бифидобактерий были использованы как гомологичные крысиные штаммы. В системе *in vivo* они оказывали более выраженный терапевтический эффект по сравнению с аутоштаммами. Уже к третьему дню происходила элиминация стафилококков у 83% крыс в обеих группах. Однако к пятому дню у 14% крыс, получавших бифидобактерии, был зафиксирован рецидив инфекции, который сопровождался выделением стафило-

кокков. К восьмому дню в каждой группе остались по одной крысе, не избавившиеся после лечения от стафилококковой инфекции. После девятого дня наблюдения стафилококк выделить не удалось. В контрольной группе на третий и четвёртый день сохранялось стойкое массивное выделение стафилококков у 85,5% крыс. Полная элиминация патогена была зафиксирована к десятому дню от начала эксперимента.

Результаты элиминации стафилококка на фоне лечения аутопробиотиками и пробиотиками на несинхронизированной модели представлена на рис. 3.

Пробиотический штамм *E. faecium* L3 оказался самым эффективным в лечении вагинита у крыс. В этом случае полная эрадикация инфекции наблюдалась на третьи сутки после начала терапии.

Таким образом, у крыс без синхронизации гормонального цикла периодически происходит снижение выделяемых стафилококков, что связано с физиологическими процессами в организме животных. Но через день–два патогенные бактерии снова появляются в материале, что требует более длительного наблюдения.

У животных, получавших для лечения вагинита аутоштаммы, перед началом эксперимента и на 6 день после начала терапии мазки из влагалища были исследованы в ПЦР-РВ. Общая бактериальная масса у крыс, получавших аутобифидобактерии, увеличилась на два порядка (с  $10^5$  до  $10^7$  по нижней границе), у получавших лактобациллы — не изменилась. Также у леченных аутобифидобактериями крыс увеличилось количество *Streptococcus* spp. и *Eubacterium* spp. до  $10^5$  (до эксперимента —  $10^3$ – $10^4$ ), при этом стрептококки и анаэробные бактерии (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp.) обнаружены в два раза чаще, чем у крыс, леченных аутолактобациллами. У всех крыс, леченных аутопробиотиками, произошла элиминация микоплазм, а количество грибов рода *Candida* оста-

лось без изменений. Данные по ПЦР-РВ представлены рис. 4.

Изменения аутохтонных условно-патогенных бактерий во влагалище крыс на шестой день после введения аутопробиотических штаммов представлено на рис. 4.

Аутопробиотические бифидобактерии оказывают значимые изменения на микробиоту влагалища крыс: достоверно чаще стали обнаруживаться *Streptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. В то время как введение аутолактобацилл приводит к снижению частоты стрептококков и не влияет на выделение других бактерий.

## Заключение

1. Доказана перспективность местного применения пробиотического штамма *E.faecium* L3, оказывающего эрадикационное действие при терапии стафилококкового вагинита у крыс как с синхронизированным циклом, так и с сохранёнными яичниками.

2. Аутопробиотические и гомологичные крысиные штаммы бифидобактерий при введении снижали популяцию стафилококков быстрее, чем в случае использования лактобацилл, но при этом отмечался рецидив инфекции.

3. Введение аутопробиотических и гомологичных крысиных штаммов лактобацилл приводило к полной эрадикации стафилококковой инфекции и уменьшению количественного содержания аутохтонных стрептококков.

4. При отсутствии аутопробиотических штаммов бактерий можно использовать гомологичные штаммы, которые в случае их селекции по антагонистической активности вызывают более быструю элиминацию патогена.

## Литература/References

1. Ling Z., Liu X., Chen X., Zhu H., Nelson K., Xia Y., Li L. et al. Diversity of cervicovaginal microbiota associated with female lower genital tract infections. *Microbial Ecol.* 2011; 61 (3): 704–714. doi: 10.1007/s00248-011-9813-z.
2. Ришук С. В., Пунченко О. Е., Мальшева А. А. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция. *Бюллетень Оренбургского научного центра.* 2013; 4: 15. [Rishuk S., Puchenko O., Malysheva A. Endogennaya mikrobiota vlagalishha i eyo regulyaciya. *Byulleten` Orenburgskogo Nauchnogo Czentra.* 2013; 4 (15). (in Russian)]
3. Пунченко О. Е., Березницкая Е. А., Ермоленко Е. А. Микробиота женских половых органов: норма, патология, пути коррекции. *Акушерство и гинекология.* 2021; 3: 18–24. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.18-24>. [Puchenko O., Berezniatskaya E, Ermolenko E. Female genital microbiota: health, pathology, ways of correction. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2021; 3: 18–24. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.18-24>. (in Russian)]
4. Buck G. Diversity of the human vaginal microbiome. *J Bacteriol Parasitol.* 2014; 05 (04): 5.
5. Дамарад А. Л., Гончар О. А. Диагностика бактериального вагиноза и аэробного вагинита методом амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени (ПЦР). *Дерматовенерология. Косметология.* 2016; 2 (1): 60–65. [Damarad A.L., Gonchar O.A. Diagnostika bakterial'nogo vaginoza i aerobnogo vaginita metodom amplifikacii nukleinovykh kislot v rezhime real'nogo vremeni (PCR). *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya.* 2016; 2 (1): 60–65. (in Russian)]

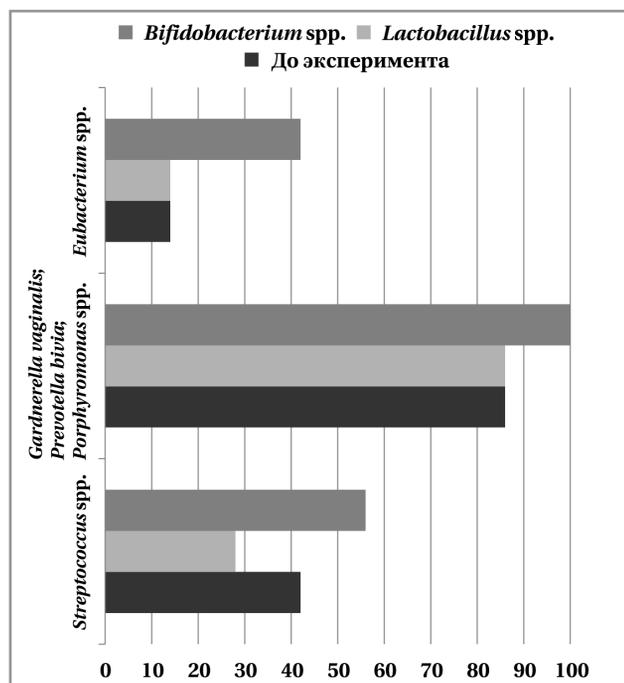


Рис. 4. Изменения частоты обнаружения условно-патогенных бактерий во влагалище крыс после введения аутопробиотических лактобацилл и бифидобактерий.

Примечание. Количество условно-патогенных бактерий > 5 lg КОЕ/мл.

Fig. 4. Changes in detection frequency of opportunistic bacteria in the vagina of rats after the introduction of auto-probiotic lactobacilli and bifidobacteria.

Note. The number of opportunistic bacteria > 5 lg CFU/ml.

Целесообразно продолжение исследований эффективности местного и перорального применения пробиотических и аутопробиотических средств. Полученные данные нужно учитывать при разработке местной терапии вагинитов у женщин.

6. Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2019; 57. [Rossijskoe obshchestvo akushevrov-ginekolov, FGBU «Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii imeni akademika V. I. Kulakova» Ministerstva zdruvoohraneniya Rossijskoj Federacii. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie zabolevanij, soprovozhdayushchihsy patologicheskimi vydeleniyami iz polovykh putej zhenshchin. 2019; 57. (in Russian).]
7. Rubins A. Bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases.* 2011; 203–206.
8. Bautista C., Wurapa E., Sateren W., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016; 3: 4. doi: 10.1186/s40779-016-0074-5.
9. Tan H., Fu Y., Yang C., Ma J. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295 (6): 1331–1339. doi: 10.1007/s00404-017-4366-0.
10. Kolaček S., Hojsak I., Berni Canani R., Guarino A., Indrio F., Orel R. et al. Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65: 117–24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001603.

11. De Seta F., Parazzini F., De Leo R., Banco R., Maso G., De Santo D. et al. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 182: 136–139. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.018.
12. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? BMC Womens Health. 2019; 19 (1). doi: 10.1186/s12905-019-0723-4.
13. Ma L., Su J., Su Y., Sun W., Zeng Z. Probiotics administered intravaginally as a complementary therapy combined with antibiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review protocol. BMJ Open. 2017; 7 (10): e019301. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019301.
14. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? BMC Womens Health. 2019; 19 (1): 25–31. doi: 10.1186/s12905-019-0723-4.
15. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? Trans Res. 2017; 179: 168–182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
16. Brotman R., He X., Gajer, P., Sharma E., Mongodin E.F., Ravel J. et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. BMC Infect Dis. 2014; 28 (14): 471–482. doi: 10.1186/1471-2334-14-471.
17. Gille C., Böer B., Marschal M., Urschitz M.S., Heinecke V., Hund V. et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016; 215 (5): 608–615. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.021.
18. Li C., Wang, T., Li, Y., Zhang T., Wang Q., Heet J. al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Pharmacol. 2019; 1–39. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172660.
19. Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. Beneficial microbes. 2019; 10 (1): 19–26. doi: 10.3920/BM2018.0075.
20. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. J Lower Genit Tract Dis. 2014; 18: 79–86. doi: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.
21. Zommiti M., Chevalier S., Feuilloley M.G.J., Connil N. Special issue enterococci for probiotic use: safety and risk: Microorganisms. 2022; 10 (3): 604. doi: 10.3390/microorganisms10030604.
22. Ermolenko E., Abdurasulova I., Tarasova E., Leontieva G., Kotyleva M., Kramskaya L. et al. Features of the probiotic enterococci influence on the immune system in experimental models of multiple sclerosis and intestinal dysbiosis. Proceedings. 8<sup>th</sup> Probiotics. Prebiotics & New foods. 2015; 72.
23. Аверина О. В., Ермоленко Е. И., Ратушный А. Ю., Тарасова Е. А., Борцев Ю. Ю., Леонтьева Г. Ф. и др. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах *in vitro* и *in vivo*. Медицинская иммунология. 2015. 17 (5). <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-443-454>. [Averina O.V., Ermolenko E.I., Ratushnyi A.Yu., Tarasova E.A., Borshev Yu.Yu., Leontieva G.F. et al. Influence of probiotics on cytokine production in the *in vitro* and *in vivo* systems. Medical Immunology. 2015; 17 (5). <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-443-454>. (in Russian)]
24. Suworov A.N., Ermolenko E.I., Alechina G.A., Chernysh A., Karaseva F., Pierr D. Enterococcus as probiotics: what is the advantage? Nutrafoods. 2019; 1: 17–25. <http://dx.doi.org/10.17470/NF-019-0003>.
25. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Ермоленко Е.И., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Большакова К.О., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Клименко В.М. Enterococcus faecium L3 корректирует микробиоту кишечника и модулирует иммунные функции у крыс с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом и пациентов с рассеянным склерозом. Материалы 2-го Всероссийского Конгресса с международным участием «РС и другие демиелинизирующие заболевания», Ярославль. 10–13 сентября 2015. Журнал неврологии и психиатрии. 2015; 2 (8): 45. [Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Ermolenko E.I., Kudryavcev I.V., Serebryakova M.K., Bol'shakova K.O., Bisaga G.N., Skulyabin D.I., Klimenko V.M. Enterococcus faecium L3 корректирует микробиоту кишечника и модулирует иммунные функции у крыс с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом и пациентов с рассеянным склерозом. Материалы 2-го Всероссийского Конгресса с международным участием «РС и другие демиелинизирующие заболевания», Ярославль. 10–13 сентября 2015. Журнал неврологии и психиатрии. 2015; 2 (8): 45. (in Russian)]
26. Соловьева О. И., Симаненков В. И., Суворов А. Н., Ермоленко Е. И., Шумихина И. А., Свиридо Д. А. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 7 (143). [Solov'eva O. I., Simanenkov V. I., Suworov A. N., Ermolenko E. I., Shumihina I. A., Svirido D. A. Ispol'zovanie probiotikov i autoprobiotikov v lechenii sindroma razdrzhennoj tolstoj kishki. Eksperimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya. 2017; 7 (143). (in Russian)]
27. Патент РФ на изобретение №2139070 C1/ 31.03.1999. Шендеров Б. Ф., Манвелова М. А. Патент. Способ получения аутопробиотика, содержащего живые бифидобактерии и лактобациллы. Доступно по: <http://https://patents.google.com/patent/RU2139070C1/ru>. Ссылка активна на 05.06.2022. [Patent RUS №2139070 C1/ 31.03.1999. [Shenderov B. F., Manvelova M. A. Patent. Sposob polucheniya autoprobiotika, sodержashchego zhivye bifidobakterii i laktobacilly. Dostupno po: <http://https://patents.google.com/patent/RU2139070C1/ru>. Ssylka aktivna na 05.06.2022. (in Russian)]

## Информация об авторах

Ермоленко Елена Игоревна — д. м. н., заведующий лабораторией биомедицинской микроэкологии, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Пунченко Ольга Евгеньевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицинской микроэкологии, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Воропаева Любовь Сергеевна — аспирант, лаборант исследовательского отдела молекулярной микробиологии, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Сварваль Алена Владимировна — старший научный сотрудник, заведующий лабораторией идентификации патогенов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Котылева Марина Петровна — научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», Россия, Санкт-Петербург, Россия

Суворов Александр Николаевич — д. м. н., профессор, Член-корреспондент Российской Академии наук, заведующий отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

## About the authors

Elena I. Ermolenko — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Biomedical Microecology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Olga E. Punchenko — Ph. D. in medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Biomedical Microecology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Lyubov S. Voropaeva — Ph. D. student, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Alena V. Swarwal — Senior Researcher, Head of the Pathogen Identification Laboratory, Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia

Marina P. Kotyleva — Research Associate, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Alexander N. Suworov — D. Sc. in Medicine, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Chief of Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

# Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D

М. П. СУВОРОВА<sup>1,2</sup>, И. Н. СЫЧЕВ<sup>2,3</sup>, О. В. ИГНАТЕНКО<sup>2</sup>, Е. Н. БУРМИСТРОВА<sup>2</sup>, С. С. МИРЗАХАМИДОВА<sup>2</sup>, Л. В. ФЕДИНА<sup>2</sup>, Р. М. ВАКОЛЮК<sup>1</sup>, \*С. В. ЯКОВЛЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

## The First Experience of Combined Use of Cefepime/Sulbactam and Aztreonam in ICU Patients with Nosocomial Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Microorganisms Producing Class B and D Carbapenemases

MARGARITA P. SUVOROVA<sup>1,2</sup>, IGOR N. SYCHEV<sup>2,3</sup>, OLGA V. IGNATENKO<sup>2</sup>, ELENA N. BURMISTROVA<sup>2</sup>, SVETLANA S. MIRZAKHAMIDOVA<sup>2</sup>, LYUDMILA V. FEDINA<sup>2</sup>, ROZA M. VAKOLYUK<sup>1</sup>, \*SERGEY V. YAKOVLEV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Резюме

В связи с высоким риском летальности при инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам Enterobacterales, в последние годы проведено большое количество клинических исследований по изучению оптимальных опций антибактериальной терапии таких инфекций. Показано, что летальность при комбинированной антибактериальной терапии ниже, чем при монотерапии.

**Цель исследования** — изучение эффективности комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама при нозокомиальных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к карбапенемам за счёт продукции карбапенемазы класса D и В.

**Материал и методы.** Исследование в скорпомощном стационаре в период с марта 2021 г. по июнь 2022 г. Дизайн исследования: проспективное открытое несравнительное. Все пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

**Результаты и заключение.** Проведённое исследование впервые продемонстрировало достоверную клиническую и микробиологическую эффективность комбинации цефепим/сульбактам и азтреонам при лечении в ОРИТ нозокомиальных инфекций, осложнённых сепсисом или септическим шоком и вызванных *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы класса D и В — OXA-48, NDM и NDM + OXA-48. Полученные данные показали уникальность данной комбинации, демонстрирующей достоверную эффективность даже в случае устойчивости возбудителя к обоим антибиотикам (азтреонаму и цефепиму) *in vitro*.

**Ключевые слова:** нозокомиальные инфекции; ОРИТ; грамотрицательные микроорганизмы; комбинированное применение, цефепим/сульбактам; азтреонам

**Для цитирования:** Суворова М. П., Сычев И. Н., Игнатенко О. В., Бурмистрова Е. Н., Мирзахамидова С. С., Федина Л. В., Ваколюк Р. М., Яковлев С. В. Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 36–45. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-36-45>.

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: Коломенский пр., д. 4, ГКБ им. С. С. Юдина, г. Москва, Россия. 115446.  
E-mail: antimicrob@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 4 Kolomensky drive, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, 115446 Russia.  
E-mail: antimicrob@yandex.ru

## Abstract

**Background.** The difficulties of antibacterial therapy of infections caused by carbapenemase-producing gram-negative bacteria are associated with limited options for adequate therapy since, in addition to resistance to carbapenems and other beta-lactams, these microorganisms are often characterized by associated resistance to other classes of antibiotics, including polymyxins. *In vitro* data support the idea of combined use of inhibitor-protected cephalosporins with aztreonam for the treatment of such infections. The aim of the study was to investigate the effectiveness of cefepime/sulbactam (FEP/SB) in combination with aztreonam (ATM) in infections caused by class B and D carbapenemase producers.

**Methods.** A prospective observational study evaluated the effectiveness of the combination of FEP/SB + ATM in ICU patients with nosocomial infections complicated by sepsis or septic shock caused by carbapenem-resistant pathogens with documented production of class B or D carbapenemase. The ineffectiveness of previous treatment and the absence of other options for adequate therapy were used as inclusion criteria. Microbiological, clinical efficacy, and 30-day mortality were indicators of therapy evaluation.

**Results.** The study included 25 patients with nosocomial infection (76% of them was VAP), with sepsis (60%) or septic shock (40%) and an average SOFA score of 6 points caused by *Klebsiella pneumoniae* (23 patients) or *Pseudomonas aeruginosa* (2) producing carbapenemases OXA-48 (56%), NDM (20%), NDM + OXA-48 (16%), and class B carbapenemase in two strains of *Paeruginosa*. The average daily dose of FEP/SB and ATM was 6.6 g, the duration of therapy was 9.9 days. As a result of the treatment, eradication was achieved in 68% of patients, clinical efficacy was 72%, and the 30-day mortality rate was 28%.

**Conclusion.** Our results show good clinical and bacteriological efficacy of the combination of FEP/SB and ATM in infections caused by extremely resistant *K.pneumoniae*, non-susceptible to carbapenems and producing class B or D carbapenemase.

**Keywords.** cefepime/sulbactam; aztreonam; carbapenemase; NDM; OXA-48; *Klebsiella pneumoniae*; nosocomial infections; XDR pathogens; PDR pathogens; prospective clinical study.

**For citation:** Suvorova M. P., Sychev I. N., Ignatenko O. V., Burmistrova E. N., Mirzakhmidova S. S., Fedina L. V., Vakolyuk R.M., Yakovlev S. V. The first experience of combined use of cefepime/sulbactam and aztreonam in the ICU for nosocomial infections caused by carbapenem-resistant gram-negative microorganisms producing carbapenemases of classes B and D. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 36–45. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-36-45>.

## Введение

Проблема антибиотикорезистентности стала наиболее острой в XXI в., когда, начиная примерно с 2010 г., в стационарах Европы, Америки и России стали появляться, а затем доминировать грамотрицательные бактерии, устойчивые к карбапенемовым антибиотикам. Среди резистентных микроорганизмов главным образом выявлялись представители Enterobacterales *Klebsiella pneumoniae*, неферментирующих бактерий *Acinetobacter baumannii*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивость к карбапенемам у которых наблюдалась ранее. Подобное явление вызвало серьёзные опасения у экспертов ВОЗ о возможном наступлении «постантибиотической эры» из-за крайне ограниченных опций эффективной терапии инфекций, вызванных вышеупомянутыми возбудителями [1].

Устойчивость грамотрицательных бактерий к карбапенемам связана с разными механизмами, но в настоящее время среди Enterobacterales доминирует ферментативный — продукция бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы, так называемых карбапенемаз. Карбапенемазы относятся к трём классам Ambler: класс A (KPC, GES), B (NDM, VIM) и D (OXA-type) [2]. В середине 90-х годов были описаны несколько типов карбапенемаз энтеробактерий: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM), the oxacillinase-type beta-lactamase (OXA-48) [3]. Среди множества различных химико-биологических свойств у ферментов наблюдалось одно общее качество — способность гидролизовать карбапенемы, наряду с другими

бета-лактамами. Кроме того, было обнаружено, что гены продукции карбапенемаз локализовались на подвижных генетических элементах — плазидах, что позволяло допустить их возможность быстрого межвидового распространения среди представителей Enterobacterales [4].

Распространение карбапенемаз в РФ впервые описано в нескольких работах [5, 6]. В стационарах нашей страны наибольшее распространение у Enterobacterales получили две карбапенемазы — класса D (OXA-48), на долю которой приходится около 60% всех карбапенемаз, и класса B (NDM). Сложности антибактериальной терапии инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, связаны с ограниченными опциями адекватной терапии, так как, помимо устойчивости к карбапенемам и другим бета-лактамам, эти микроорганизмы часто характеризуются ассоциированной устойчивостью с другими классами антибиотиков, включая аминогликозиды, фторхинолоны, тигециклин, а в последние годы и полимиксины. Как правило, продуценты карбапенемаз характеризуются либо экстремальной резистентностью (XDR), то есть устойчивостью ко всем антибиотикам, кроме 1–2, либо панрезистентностью (PDR), то есть устойчивостью ко всем доступным антибиотикам. Новый антибиотик цефтазидим/авибактам, даёт определённую перспективу лечения, однако ограничивается активностью только в случае карбапенемазы класса A (KPC), частично класса D (OXA-48), но не в случае карбапенемазы класса B (NDM).

Инфекции, вызванные продуцентами карбапенемаз, характеризуются высокой леталь-

ностью из-за ограниченных опций эффективной антибактериальной терапии и позднего назначения адекватного лечения [7, 8]. Риск развития инфекций в стационаре, вызванных продуцентами карбапенемаз, зависит от многих факторов, но прежде всего, от длительности нахождения в стационаре или ОРИТ и предшествующего лечения антибиотиками широкого спектра, особенно карбапенемами [9, 10].

В связи с высоким риском летальности при инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам Enterobacterales, в последние годы проведено большое количество клинических исследований по изучению оптимальных опций антибактериальной терапии таких инфекций. В ряде исследований, метаанализах и обзорах показано, что летальность при комбинированной антибактериальной терапии ниже, чем при монотерапии, даже если возбудитель характеризуется чувствительностью к этому антибиотику [11–15]. Современные рекомендации экспертов также выступают в защиту комбинированного назначения антибиотиков [16, 17].

Таким образом, актуальным является поиск новых возможностей и потенциальных эффективных комбинаций антибиотиков для лечения инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз. Ранние ингибиторы бета-лактамаз (сульбактам, клавуланат) не активны в отношении карбапенемаз и не защищают бета-лактамный антибиотик от гидролиза. Однако перспективой использования некоторых бета-лактамов против продуцентов карбапенемаз является тот факт, что карбапенемаза класса D — OXA-48 плохо гидролизует цефепим и азтреонам, а последний также устойчив к гидролизу металло-карбапенемазами класса B — NDM [15]. Кроме того, следует учитывать, что цефепим/сульбактам стабилен к гидролизу бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС) и хромосомными AmpC бета-лактамазами, по клинической эффективности в эмпирической терапии не уступает карбапенемам и не провоцирует селекцию карбапенем-резистентных бактерий в процессе терапии [18, 19].

Цель исследования — изучение эффективности комбинированного применения цефепима/сульбактама (препарат Максиктам®-АФ) и азтреонама при нозокомиальных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к карбапенемам за счёт продукции карбапенемаз класса D и B.

## Материал и методы

Исследование проведено в 1600-коечном скорпомощном стационаре в период с марта 2021 г. по июнь 2022 г.

*Дизайн исследования:* проспективное открытое несравнительное. Все пациенты, включённые в исследование, находились

на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

### *Критерии включения:*

- Нозокомиальная инфекция тяжёлого течения с явлениями сепсиса или септического шока, вызванная устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными бактериями — *K. pneumoniae* или *Paeruginosa*;
- Документированная продукция возбудителем карбапенемазы класса D или B;
- Выделенные возбудители инфекции характеризовались экстремальной (XDR) или полной (PDR) устойчивостью к антибактериальным препаратам, в том числе к колистину (МПК > 2 мг/л), тигециклину (МПК > 1 мг/л) и/или цефтазидиму/авибактаму (МПК > 8 мг/л);
- Отсутствие других опций адекватной антибактериальной терапии.

### *Критерии исключения:*

- Беременные женщины и пациенты моложе 18 лет, а также пациенты с аллергией на бета-лактамы.

У всех включённых в исследование пациентов регистрировали данные анамнеза, жизненные параметры (температура, частота дыхания, ЧСС, АД), факторы риска резистентных возбудителей, показатели тяжести пациента и инфекции (APACHE II, SOFA), оценивали наличие и выраженность органных дисфункций до начала лечения, а также лабораторные показатели (лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, С-реактивный белок, прокальцитонин) до начала и после окончания антибактериальной терапии.

Пациенты, отвечающие критериям включения/исключения, получали комбинированную терапию цефепимом/сульбактамом (препарат Максиктам®-АФ) и азтреонамом. Стандартная доза цефепима/сульбактама составляла 4 г (2 г + 2 г) с интервалом 12 ч, азтреонама — 4 г с интервалом 12 ч. Сначала вводили цефепим/сульбактам в виде 2-часовой инфузии, затем сразу азтреонам в виде 30 мин инфузии. У пациентов с нарушенной функцией почек дозу антибиотиков корректировали в соответствии с инструкцией: при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин цефепим/сульбактам и азтреонам назначали в дозе 2 г с интервалом 8 ч, при клиренсе креатинина от 15 до 30 мл/мин в дозе 2 г с интервалом 12 ч, при клиренсе креатинина < 15 мл/мин — по 2 г с интервалом 24 ч. У пациентов, которым проводилась 24-часовая вено-венозная гемодиализация, дозы антибиотиков не корректировали.

Клиническую эффективность оценивали как выздоровление/улучшение и отсутствие эффекта. Положительный клинический эффект терапии (выздоровление или улучшение) расценивали в случае положительной динамики клинической картины инфекции и лабораторных показателей ко дню завершения антибактериальной терапии  $\pm 2$  дня). При этом не было необходимости дополнительного назначения антибиотиков для лечения данной инфекции в течение 10 дней после отмены исследуемых антибиотиков.

Бактериологический эффект оценивали как эрадикацию возбудителя или персистенцию. При невозможности проведения микробиологического исследования на фоне или после окончания терапии эффект признавали как «невозможно оценить». Суперинфекцию определяли в ситуации, когда в течение 10 дней после окончания лечения исследуемым антибиотиком диагностировали новую инфекцию, той же или другой локализации, но вызванную другим микроорганизмом; в случае новой инфекции после окончания терапии, вызванной первоначальным микроорганизмом, эффект оценивали как отрицательный — «отсутствие эффекта».

В качестве показателя эффективности терапии также оценивали 30-дневную летальность.

Профиль антибиотикорезистентности определялся методом минимальных ингибирующих концентраций на коммерческих системах MICROLATEST и автоматическом анализаторе PHOENIX 100. Детекция карбапенемаз проводилась на панелях с расширенным спектром антибактериальных препаратов. Тестировались реакции меропенема, дорипенема, темоциллина

**Таблица 1. Характеристика пациентов и инфекции**  
**Table 1. Characteristics of patients and infection**

Показатели	Число пациентов (%) или среднее значение (M±SD)	IQR <sup>1</sup>
Число пациентов	25 (100)	
<b>Пол</b>		
Мужской	16 (64,0)	
Женский	9 (36,0)	
<b>Возраст, лет</b>		
Диапазон	20–84	
Средний	48,50±15,71	36–58
<b>Тяжесть пациента</b>		
Индекс коморбидности Charlson, баллы	2,32±2,94	0–4,5
Pitt bacteremia score, баллы	3,0±1,54	2–4
APACHE II, диапазон, баллы	8–27	
APACHE II, среднее значение, баллы	15,60±4,89	12,5–19
ИВЛ	22 (88)	
ЗПТ <sup>2</sup>	9 (36)	
<b>Характеристика и тяжесть инфекции</b>		
Первичный локус:		
Нозокомиальная пневмония	2 (8)	
НПивл	19 (76)	
Ангиогенная	2 (8)	
Абдоминальная	1 (4)	
ИОХВ	1 (4)	
Другой локус инфекции <sup>3</sup>		
Наличие бактериемии	13 (52)	
Сепсис	15 (60)	
Септический шок	10 (40)	
SOFA, диапазон, баллы	2–13	4–8
SOFA, среднее значение, баллы	6,0±2,64	
Уровень лактата в крови, ммоль/л	4,32±2,43	2–6
Время от возникновения инфекции <sup>4</sup> , дни	13,04±6,55	8–17
Количество предшествующих антибиотиков	2,40±1,12	2–3
<b>Характеристика возбудителя инфекции</b>		
Количество выделенных микроорганизмов	38	
Основной микроорганизм		
и карбапенемаза:	25 (100)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> — OXA-48	14 (56)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> — NDM	5 (20)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> — NDM + OXA-48	4 (16)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> — класс B	2 (8)	
Второй микроорганизм		
и карбапенемаза:	13 (52)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> — класс B	7 (53,8)	
<i>Acinetobacter baumannii</i> — класс D	5 (38,5)	
<i>Proteus mirabilis</i> — нет	1 (7,7)	
Характеристика устойчивости <sup>5</sup>		
MDR	0	
XDR	13 (52)	
PDR	12 (48)	

**Продолжение табл. 1**  
**Table 1. Continued**

Показатели	Число пациентов (%) или среднее значение (M±SD)	IQR <sup>1</sup>
<b>Исследуемые антибиотики</b>		
Этап назначения:		
1-я линия	3 (12)	
2-я линия	15 (60)	
3-я линия	7 (28)	
Доза цефепима/сульбактама, г/сут		
Диапазон	2–8	
Средняя	6,56±1,58	6–8
Доза азтреонама, г/сут		
Диапазон	2–8	
Средняя	6,56±1,58	6–8
Комбинированная терапия <sup>6</sup>		
Антибиотики в комбинации	12 (48)	
Полимиксин В	6 (24)	
Тигециклин	5 (20)	
Фосфомицин	1 (4)	
Длительность терапии, дни		
Диапазон	3–20	
Средняя	9,92±4,27	7–11,5

**Примечание.** <sup>1</sup> — IQR — межквартильный диапазон. <sup>2</sup> — ЗПТ — заместительная почечная терапия. <sup>3</sup> — другой локус инфекции: ИОХВ — 3; абдоминальная — 2; ангиогенная — 2; ЦНС — 1; мочевыводящих путей — 3; нозокомиальная пневмония — 1. <sup>4</sup> — до назначения исследуемых антибиотиков. <sup>5</sup> — MDR — полирезистентные; XDR — экстремально резистентные; PDR — панрезистентные. <sup>6</sup> — дополнительный антибиотик, кроме исследуемых.

**Note.** <sup>1</sup> — IQR — interquartile range; <sup>2</sup> — ЗПТ — renal replacement therapy; <sup>3</sup> — another locus of infection: ИОХВ — 3, abdominal — 2, angiogenic — 2, CNS — 1, urinary tract — 3, nosocomial pneumonia — 1; <sup>4</sup> — prior to prescribing study antibiotics; <sup>5</sup> MDR — multidrug resistant, XDR — extremely drug resistant, PDR — pandrug resistant; <sup>6</sup> — additional antibiotics other than those under study

и клотсациллина в чистом виде или в комбинации с различными хелатами и ингибиторами бета-лактамаз в количествах, необходимых для детекции и классификации карбапенемазо-продуцирующих микроорганизмов. В соответствии с полученными комбинациями определялся класс карбапенемаза в соответствии с молекулярной классификацией бета-лактамаз [2]. У некоторых штаммов *K.pneumoniae* определяли вид карбапенемазы методом ПЦР в центральной лаборатории.

Для статистической обработки результатов использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Для проверки количественных данных на нормальность использовался критерий Шапиро–Уилка, достоверные различия между группами пациентов выявлялись методами Манна–Уитни, Хи-квадрат, точный критерий Фишера. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате M±SD) и межквартильным диапазоном (IQR). При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

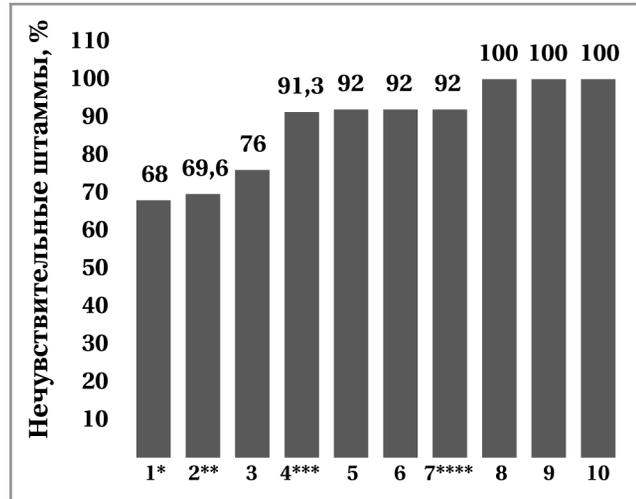
**Характеристика пациентов и инфекции.** В исследование включено 25 пациентов, отвечавших критериям включения/невключения, получавших комбинированную терапию цефепимом/сульбактамом и азтреонамом. Клиническую эффективность лечения оценивали у всех включённых пациентов, так как минимальная длительность терапии составила более 48 ч. Бактериологическую эффективность удалось оценить у 24 пациентов; у одного пациента оценка не произведена, так как не удалось взять биологический материал после начала терапии.

Характеристика пациентов, инфекции и режимов антибактериальной терапии представлена в табл. 1. Возраст пациентов составил от 20 до 84 лет, среди них большинство мужчин (64%). Преобладали тяжёлые пациенты как по основному заболеванию, так и сопутствующей патологии: средний индекс коморбидности Charlson составил 2,3 балла, APACHE II — 15,6 баллов, большинство пациентов находились на ИВЛ (88%), 36% получали заместительную почечную терапию.

Показанием для назначения исследуемых антибиотиков были разные: нозокомиальные инфекции, наиболее часто — ИВЛ-ассоциированная пневмония (76%); у остальных больных была нозокомиальная пневмония и ангиогенная инфекция (по 2 пациента, соответственно), абдоминальная или инфекция области хирургического вмешательства (по 1 пациенту, соответственно); 12 пациентов имели одновременно другой локус инфекции, у 13 пациентов (52%) инфекция сопровождалась бактериемией (выделение одного и того же штамма микроорганизма из основного локуса и крови).

У обследованных пациентов инфекция характеризовалась тяжёлым течением: у 15 (60%) пациентов был диагностирован сепсис, у 10 (40%) — септический шок со значением SOFA  $6,0 \pm 2,64$  баллов и концентрацией лактата в крови  $4,32 \pm 2,43$  ммоль/л.

**Характеристика микроорганизмов — возбудителей инфекции.** Всего у включённых пациентов было выделено 38 клинически значимых микроорганизмов: 12 (48%) пациентов имели один значимый возбудитель, 13 (52%) — 2 значимых возбудителя. Основные возбудители были представлены *K.pneumoniae* (23) и *Paeruginosa* (2). Дополнительные микробами, выделенными из локуса инфекции и/или крови были *Paeruginosa* (7), *A.baumannii* (5), *P.mirabilis* (1). Из 23 штаммов *K.pneumoniae* 14 продуцировали карбапенемазу класса D (у 10 документирована OXA-48), 5 штаммов — карбапенемазу класса B (у 3 документирована NDM), 4 штамма — NDM + OXA-48. Два штамма *Paeruginosa* были продуцентами карбапенемазы класса B. Дополнительные выделенные



**Частота нечувствительных к антибиотикам возбудителей инфекции (*K.pneumoniae* — 23, *Paeruginosa* — 2), выделенных у пациентов, получавших терапию цефепимом/сульбактамом и азтреонамом.**

**The frequency of antibiotic-resistant pathogens (*K.pneumoniae* — 23, *Paeruginosa* — 2) isolated from patients treated with cefepime/sulbactam and aztreonam.**

**Примечание.** 1 — колистин; 2 — тигециклин; 3 — цефтазидим/авибактам; 4 — тигециклин; 5 — азтреонам; 6 — амикацин; 7 — фосфомицин; 8 — ко-тримоксазол; 9 — меропенем; 10 — цефепим. \* — МПК > 2 мг/л; \*\* — МПК > 2 мг/л; \*\*\* — МПК > 1 мг/л; \*\*\*\* — МПК > 32 мг/л.

**Note.** 1 — colistin; 2 — tigecycline; 3 — ceftazidime/avibactam; 4 — tigecycline; 5 — aztreonam; 6 — amikacin; 7 — fosfomycin; 8 — co-trimoxazole; 9 — meropenem; 10 — cefepime. \* — MIC > 2 mg/l; \*\* — MIC > 2 mg/l; \*\*\* — MIC > 1 mg/l; \*\*\*\* — MIC > 32 mg/l.

возбудители, кроме *P.mirabilis*, также продуцировали карбапенемазу.

Все возбудители инфекции характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам, 13 (52%) относились к категории XDR, 12 (48%) — PDR. Устойчивость выделенных микроорганизмов к антибиотикам представлена на рисунке. Из 25 штаммов 17 (68%) были устойчивы к колистину (МПК > 2 мг/л), 19 (76%) — к цефтазидиму/авибактаму, 23 штамма (92%) были устойчивы к азтреонаму, амикацину, фосфомицину (МПК > 32 мг/л), все штаммы были устойчивы к меропенему и имипенему (МПК > 8 мг/л), цефепиму, ко-тримоксазолу. Из 23 штаммов *K.pneumoniae* 16 (69,6%) были устойчивы к тигециклину в увеличенной дозе (МПК > 2 мг/л), но 91,3% штаммов были расценены как нечувствительные в стандартной дозе (МПК > 1 мг/л).

**Режимы антибактериальной терапии.** Все пациенты получали комбинированную терапию цефепимом/сульбактамом и азтреонамом, причём 3 (12%) пациента получили комбинацию в первой линии, 15 (60%) пациентов — во второй линии, 7 (28%) пациентов — в третьей линии. Исследуемые антибиотики были назначены в сроки  $9,92 \pm 4,27$

**Таблица 2. Динамика температуры и лабораторных показателей на фоне лечения исследуемыми антибиотиками (M±SD)**

**Table 2. Dynamics of temperature and laboratory parameters during treatment with the studied antibiotics (M±SD)**

Показатели	До лечения	После лечения	p
Температура, °С	37,96±0,60	37,20±0,75	0,001
Лейкоциты в крови, ×10 <sup>9</sup> /л	15,54±5,53	11,45±5,65	0,003
Тромбоциты в крови, ×10 <sup>9</sup> /л	284,44±164,40	318,34±139,49	0,285
С-реактивный белок, мг/л	158,63±74,28	72,34±50,97	<0,001
Прокальцитонин, нг/мл	8,56±13,51	1,21±1,57	0,008

дней от начала инфекции, ранее пациенты (2-й или 3-й линии терапии) получили от 1 до 4 антибактериальных препаратов, лечение которыми было неэффективным как клинически, так и микробиологически (персистирование возбудителя). Показаниями для назначения исследуемых антибиотиков были: у 14 (56%) пациентов обнаружилось отсутствие другой адекватной опции терапии (панрезистентный возбудитель), у 10 (40%) пациентов была выявлена неэффективность предшествующей терапии, у 1 пациента наблюдалось развитие острого почечного повреждения на фоне лечения полимиксином В.

Суточная доза цефепима/сульбактама и азтреонама была одинаковой на всём протяжении лечения для каждого пациента и составила 6,56±1,58 г в сут. Уменьшение дозы у некоторых пациентов было связано с нарушенной функцией почек и сниженным клиренсом креатинина. Длительность терапии исследуемыми антибиотиками составила 9,92±4,27 дней.

У 12 (48%) пациентов, помимо цефепима/сульбактама и азтреонама был назначен другой антибиотик: у 6 (24%) пациентов — полимиксин В, у 5 (20%) — тигециклин, у 1 (4%) — фосфомицин). Причиной назначения дополнительного антибиотика было наличие малочувствительного второго возбудителя (*A.baumannii* и *Paeruginosa*).

**Результаты применения исследуемой терапии.** На фоне лечения отмечена отчётливая положительная динамика температуры и лабораторных показателей: достоверное снижение лейкоцитов в крови, С-реактивного белка и прокальцитонина (табл. 2). Клиническая и микробиологическая эффективность лечения представлена в табл. 3.

У большинства пациентов достигнута эрадикация возбудителя из очага инфекции и/или крови (68%), у 7 пациентов (28%) отмечено персистирование возбудителя, у 1 (4%) пациента эффект оценить было невозможно. Без учёта этого пациента бактериологическая эффективность исследуемых антибиотиков составила 70,8% (у 17 из 24 пациентов). Сроки достижения эрадикации возбудителя составили 8,33±5,77 дней.

Клиническая эффективность изученной терапии цефепим/сульбактам и азтреонам составила 72%. Эффект отсутствовал у 6 пациентов, причём у 5 из них также развилась суперинфекция (*Paeruginosa* — 3, *Stenotrophomonas maltophilia* — 2).

**Таблица 3. Результаты лечения — эффективность и исход заболевания**

**Table 3. Treatment results — effectiveness and disease outcome**

Показатели	Число пациентов (%) или среднее значение (M±SD)	IQR <sup>1</sup>
<b>Микробиологическая эффективность</b>		
Эрадикация	17 (68)	
Персистирование	7 (28)	
Невозможно оценить	1 (4)	
<b>Срок достижения эрадикации, дни</b>		
Диапазон	2–15	
Средний	8,33±5,77	3–5,5
<b>Клиническая эффективность</b>		
Выздоровление/улучшение	19 (72)	
Отсутствие эффекта	6 (28)	
Суперинфекция <sup>2</sup> и микроорганизмы	5 (20)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	
<b>Переносимость</b>		
Нежелательные реакции, связанные с препаратом	3 (12)	
Тяжесть НЯ: лёгкая или среднетяжёлая	3	
Характеристика	Неклостридиальная диарея — 1	
	Диарея, вызванная <i>C.difficile</i> — 1	
	Повышение трансаминаз — 1	
<b>Исход заболевания</b>		
Выписка из стационара	17 (68)	
Смерть	8 (32)	
Атрибутивная летальность <sup>3</sup>	3 (12)	
Время смерти <sup>4</sup> , день	11,38±10,71	3,5–20,5
<b>Длительность нахождения в ОРИТ, дни</b>		
Диапазон	2–60	
В среднем	32,7±22,3	12,5–34
30-дневная летальность, %	28	

**Примечание.** <sup>1</sup> — IQR — межквартильный диапазон. <sup>2</sup> — возникновение новой инфекции на фоне лечения; <sup>3</sup> — смерть в результате инфекции; <sup>4</sup> — после окончания терапии исследуемыми антибиотиками.

**Note.** <sup>1</sup> — IQR — interquartile range; <sup>2</sup> — the emergence of a new infection during treatment; <sup>3</sup> — death due to infection; <sup>4</sup> — after completion of therapy with the studied antibiotic.

Из включённых в исследование пациентов 17 (68%) были выписаны из стационара, 8 (32%) умерли, причём 3 из 8 скончались в результате прогрессирующей инфекции, 5 из 8 — в результате других осложнений. Таким образом, атрибутивная летальность составила 12%. Показатель 30-дневной летальности составил 28% (1 из 8 пациентов умер через 37 дней после окончания терапии). В случае *K.pneumoniae* инфекции эффективность терапии составила 78,3% (18 из 25 пациентов), в то время как при *Paeruginosa* обнаружении данный эффект был менее определённый и составил 50% (1 из 2 пациентов); для более определённого заключения нужны данные по большему числу пациентов. Переносимость изученной комбинации была хорошей. Нежелательные реакции, определённо связанные с препаратом, отмечены у 3 пациентов (12%): в двух случаях зафиксирована диарея (у одного пациента документирована инфекция *C.difficile*), в 1 случае — бессимптомное транзиторное повышение трансаминаз.

## Обсуждение

Клиническая и бактериологическая эффективность комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама составила 72% и 68% при инфекциях, вызванных *K.pneumoniae* или *Paeruginosa*, продуцирующими карбапенемазы класса В или D или их комбинацию, соответственно. Мы расцениваем такие показатели эффективности терапии как высокие, учитывая, что обычные цифры летальности при карбапенемрезистентных возбудителях составляют от 40 до 72% [7, 8, 20–25]. Кроме того, получавшие исследуемые антибиотики пациенты были тяжёлыми, находились в ОРИТ, большинство были на ИВЛ и имели ИВЛ-ассоциируемую пневмонию; также все пациенты были с сепсисом или септическим шоком, вызванным XDR или PDR возбудителями с ограниченными опциями терапии, большинство пациентов получали предшествующую неэффективную антибактериальную терапию.

**Объяснение эффективности комбинации цефепим/сульбактам и азтреонама против карбапенемаз.** Карбапенемазы разных классов характеризуются различными химическими и биологическими свойствами, в частности, спектром гидролитической активности (способность гидролизовать разные бета-лактамы антибиотики) и чувствительностью к ингибиторам бета-лактамаз. Подробная клиничко-микробиологическая характеристика карбапенемаз представлена в ранее опубликованном нами обзоре [15].

Монобактамный антибиотик азтреонам является единственным бета-лактамом, который не гидролизуется металло-карбапенемазами класса В (NDM, VIM), а также проявляет частичную

стабильность к карбапенемазам класса D (OXA-48). Однако применять азтреонам в монотерапии при инфекциях, вызванных этими карбапенемазами, не представляется возможным, так как *K.pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазу, обычно также продуцирует 1–2 цефалоспорины (БЛРС или AmpC), которые эффективно гидролизуют этот антибиотик. Поэтому в антибиотикограмме карбапенем-продуцирующей *K.pneumoniae* против азтреонама обычно стоит буква «R», что определяет устойчивость. Сходные данные можно найти и в нашем исследовании (см. рисунок). Из вышесказанного следует актуальная задача — защитить азтреонам от гидролиза БЛРС, позволив препарату проявить свою активность против продуцентов карбапенемаз. Эффект защиты от гидролиза можно достичь с помощью ингибиторов бета-лактамаз, как ранних (сульбактам, тазобактам), так и новых (авибактам, релебактам). С другой стороны, важно найти оптимальную комбинацию бета-лактама антибиотика с авибактамом или сульбактамом.

Наиболее эффективной комбинацией является сочетание ингибитора с цефтазидимом или цефепимом, так как эти два антисинегнойных цефалоспорины III и IV поколения, соответственно, плохо гидролизуются карбапенемазами класса D (OXA-48). Другие цефалоспорины, в частности, цефоперазон, таким эффектом не обладают. Кроме того, следует учитывать также тот факт, что цефепим — единственный цефалоспорин, который не гидролизуется хромосомными цефалоспориноазами класса С (AmpC). Таким образом, для комбинации с азтреонамом оптимальным является использование цефтазидима/авибактама или цефепима/сульбактама. И если в случае первого антибиотика такой опыт комбинированного применения имеется и описан в литературе как в виде описания отдельных наблюдений [26–30], так и результатов исследований [31, 32], то в отношении комбинации цефепима/сульбактама и азтреонама наше исследование является пилотным.

Возможность защиты азтреонама сульбактамом или авибактамом от гидролиза БЛРС показана в исследованиях *in vitro* [33–37]. Также есть исследования, показывающие эффективность *in vitro* и потенциал цефепима/сульбактама для лечения инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз [37–39].

**Сравнение исследований с использованием комбинаций азтреонама с цефтазидимом/авибактамом и с цефепимом/сульбактамом.** Результаты нашего исследования мы сравнили с результатами двух исследований, изучавших эффективность комбинации цефтазидима/авибактама и азтреонама при инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз (табл. 4).

В исследовании M. Falcone и соавт. [31] 52 пациента с инфекциями, вызванными Enterobac-

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика исследований ингибиторозащищённых цефалоспоринов в комбинации с азтреоном при лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales  
**Table 4.** Comparative characteristics of studies of inhibitor-protected cephalosporins in combination with aztreonam in the treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales

Показатели	Исследования и антибиотик в комбинации с азтреоном		
	М. Falcone, 2020 Цефтазидим/ авибактам [31]	Е. Shaw, 2018 Цефтазидим/ авибактам [32]	Наше исследование Цефепим/ сульбактам
Тип карбапенемазы	NDM и VIM	NDM + OXA-48	NDM и OXA-48
Число пациентов	52	10	25
Средний возраст, лет	69	69	48,5
Нахождение в ОРИТ, %	50	НД	100
Пациенты на ИВЛ, %	32,7	НД	88,0
Средняя SOFA, балл	4,0	3,7	6,0
Септический шок, %	25,0	НД	40,0
Локализация инфекции	АИ — 32,7% ИМВП — 25% ИКиМТ — 17,3% НП — 11,5%	ИМВП — 40% НП — 20% перитонит — 20%	НПивл — 76% НП — 8% АИ — 8% Хирургические — 8%
Устойчивость к антибиотикам, %			
Колистин	9,8	40	68
Тигециклин	15,9	90	91
Азтреонам	92,7	100	92
Цефтазидим/авибактам	100	100	76
Суточная доза азтреонама, г	6	3–6 (3,1)	2–8 (6,6)
Длительность терапии, дни	11,0	14,9	9,9
Клиническая эффективность, %	75	60	72
Эрадикация, %	НД	НД	68
30-дневная летальность, %	19,2	30	28

**Примечание.** АИ — ангиогенная инфекция; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; ИКиМТ — инфекция кожи и мягких тканей; НП — нозокомиальная пневмония; НПивл — ИВЛ-ассоциированная пневмония; НД — нет данных.

**Note.** АИ — angiogenic infection; ИМВП — urinary tract infection; ИКиМТ — skin and soft tissue infection; НП — nosocomial pneumonia; НПивл — ventilator-associated pneumonia; НД — no data available.

terales (наиболее часто *K.pneumoniae*), продуцирующими карбапенемазы класса В — NDM или VIM. Все возбудители были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму, большинство — к азтреонаму, 10% — к колистину. Клиническая эффективность составила 75%, 30-дневная летальность — 19,2%.

В исследовании Е. Shaw и соавт. [32] эффективность комбинации цефтазидим/авибактам изучена у 10 пациентов с инфекциями (наиболее часто — инфекция мочевыводящих путей), вызванных *K.pneumoniae* с продукцией карбапенемаз NDM + OXA-48. Эти штаммы были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму и азтреонаму, и в 40 и 90% были также устойчивы к колистину и тигециклину. Клиническая эффективность комбинации составила 60%, 30-дневная летальность — 30%.

Недостатком двух приведённых исследований было отсутствие данных по микробиологической эффективности лечения. Результаты двух исследований и нашего исследования были сопоставимы по основному показателю — клинической эффективности: 75% в исследовании М. Falcone и 72% в нашем исследовании; в исследовании Е. Shaw показатель эффективности был немного ниже — 60%. Показатель 30-дневной летальности был немного ниже в исследовании М. Falcone (19%) по сравнению с нашим исследованием (28%), однако следует обратить внимание на более тяжёлых пациентов, получавших цефепим/сульбактам + азтреонам: нахождение в ОРИТ, соответственно, 50 и

100%, ИВЛ — 33 и 88%, средняя SOFA 4 и 6 баллов, септический шок 25 и 40%. Приведённые данные свидетельствуют о сходной клинической эффективности комбинированного применения с азтреоном двух ингибиторозащищённых бета-лактамов антибиотиков — цефепима/сульбактама и цефтазидима/авибактама.

## Заключение

Проведённое исследование впервые продемонстрировало достоверную клиническую и микробиологическую эффективность комбинации цефепим/сульбактам и азтреонам при лечении нозокомиальных инфекций в ОРИТ, осложнённых сепсисом или септическим шоком и вызванных *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы класса D и В — OXA-48, NDM и NDM + OXA-48. Полученные данные показали уникальность данной комбинации, демонстрирующей достоверную эффективность даже в случае устойчивости возбудителя к обоим антибиотикам (азтреонаму и цефепиму) *in vitro*. Для оценки эффективности комбинации в отношении инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующей *Paeruginosa*, необходимо провести дальнейшие исследования.

На основании полученных обнадеживающих результатов исследования можно рекомендовать комбинированное применение цефепима/суль-

бактама и азтреонама при инфекциях, вызванных устойчивой к карбапенемам *K.pneumoniae* с продукцией карбапенемаз класса D и B, при не-

эффективности предшествующих антибиотиков и отсутствии других опций адекватной антибактериальной терапии.

## Литература/References

1. Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Webcast of Q-A Session on global report on surveillance, 2014 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1)).
2. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980 May 16; 289 (1036): 321–331. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
3. ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria. *Euro Surveill.* 2010; 15 (46): 19719. doi:10.2807/ese.15.46.19719-en.
4. Grundmann H., Livermore D.M., Giske C.G. et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts *Euro Surveill.* 2010; 15 (46): 19711. doi: 10.2807/ese.15.46.19711-en.
5. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44 (2): 152–155.
6. Лазарева И.В., Агеев В.А., Ершова Т.А. и др. Распространённость и антибактериальная резистентность грамтрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. Антибиотики и химиотер. 2016; 61: 11. [Lazareva I.V., Ageevets V.A., Ershova T.A. i dr. Rasprostranennost' i antibakterial' naya rezistentnost' gramotritsatel' nykh bakterij, produtsentov karbapenemaz, v Sankt-Peterburge i nekotorykh drugikh regionakh Rossijskoj Federatsii. Antibiotiki i Khimioter. 2016; 61: 11. (in Russian)]
7. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J App Basic Med Res.* 2017; 7: 32–39.
8. Bykov A., Suvorova M., Sychev I. et al. Infections in the intensive care unit caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and Acinetobacter baumannii: clinical and microbiological characteristics and outcome [abstract]. 29<sup>th</sup> European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, The Netherlands, April 13–16, 2019.
9. Logan L.K., Weinstein R.A. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017; 215 (S1): S28–36.
10. Bassetti M., Carnelutti A., Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti-infect Ther.* 2017; 15 (1): 55–65. doi: 10.1080/14787210.2017.1251840.
11. Karakostas S., Kritsakis E.I., Gikas A. Treatment options for *K.pneumoniae*, *Paeruginosa* and *A.baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection.* 2020 Dec; 48 (6): 835–851. doi: 10.1007/s15010-020-01520-6.
12. Stewart A., Harris P., Henderson A., Paterson D. Treatment of infections by OXA-48-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Oct 24; 62 (11): e01195–18. doi: 10.1128/AAC.01195-18.
13. Timsit J.F., Wicky P.H., de Montmollin E. Treatment of severe infections due to metallo-β-lactamases Enterobacteriales in critically ill patients. *Antibiotics (Basel).* 2022 Jan 24; 11 (2): 144. doi: 10.3390/antibiotics11020144.
14. Tan X., Kim H.S., Baugh K., Huang Y., Kadiyala N., Wences M., Singh N., Wenzler E., Bulman Z.P. Therapeutic options for metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriales. *Infect Drug Resist.* 2021 Jan 18; 14: 125–142. doi: 10.2147/IDR.S246174.
15. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антимикробной терапии. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (5–6): 41–69. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infektsii, vyzvannyye karbapenemorezistentnymi enterobakteriyami: epidemiologiya, klinicheskoe znachenie i vozmozhnosti optimizatsii antimikrobnoy terapii. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (5–6): 41–69. (in Russian)]
16. Tamma PD., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR-Paeruginosa). *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 25; 75 (2): 187–212. doi: 10.1093/cid/ciac268.
17. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация ане-
- стезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022; 19 (2): 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>. [Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Petrushin M.A., Polushin Jyu.S., Popov D.A., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Sokolov D.V., Shlyk I.V., Ejdel'shtejn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii Rossijskoj nekommercheskoj obshchestvennoj organizatsii «Assotsiatsiya anesteziologii-reanimatologov», Mezhhregional'noj obshchestvennoj organizatsii «Al'yans klinicheskikh khimioterapevtov i mikrobiologov», Mezhhregional'noj assotsiatsii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii (MAKMAKh), obshchestvennoj organizatsii «Rossijskij Sepsis Forum» «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnymi shtammi mikroorganizmov» (obnovlenie 2022 g.). Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii. 2022; 19 (2): 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>. (in Russian)]
18. Суворова М. П., Быков А. О., Яковлев С. В., Проценко Д. Н., Сычев И. Н., Мирзахамидова С. С., Бурмистрова Е. Н. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов. Анестезиология и реаниматология. 2020; 3: 59–69. [Suvorova M. P., Bykov A. O., Yakovlev S. V., Protsenko D. N., Sychev I. N., Mirzakhamidova S. S., Burmistrova E. N. Effektivnost', bezopasnost' i risk selektsii rezistentnoj mikroflory pri lechenii tyazhelykh infektsij v stacionare preparatom s deystvuyushchimi veshchestvami tsefepim + [sul' baktam] po sravneniyu s preparatami karbapenemov. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2020; 3: 59–69. (in Russian)]
19. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжелых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. Антибиотики и химиотер. 2021; 66 (3–4): 82–98. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-82-98>. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Tsefepim/sul' baktam — novyj innovatsionnyj otechestvennyj antibiotik dlya lecheniya tyazhelykh infektsij v stacionare i realizatsii karbapenem-zameshchajushchej strategii sderzhivaniya antibiotikorezistentnosti. Antibiotiki i khimioter. 2021; 66 (3–4): 82–98. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-82-98>. (in Russian)]
20. Fraenkel-Wandel Y., Raveh-Brawer D., Wiener-Well Y., Yinnon A.M., Assou M.V. Mortality due to blaKPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (4): 1083–1087.
21. Hauck C., Cober E., Richter S.S. et al. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 (6): 513–519.
22. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017; 7 (1): 32–39.
23. Neuner E.A., Yeh J.Y., Hall G.S. et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 69 (4): 357–362.
24. Patel G., Huprikar S., Factor S.H., Jenkins S.G., Calfee D.P. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (12): 1099–1106.
25. Borer A., Sidel-Odes L., Riesenberk K. et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30 (10): 972–976.
26. Hobson C.A., Bonacorsi S., Fahd M., Baruchel A., Cointe A., Poey N. et al. Successful treatment of bacteremia due to NDM-1-producing *Morganella morganii* with aztreonam and ceftazidime-avibactam combination in a pediatric patient with hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jan 29; 63 (2): e02463–18. doi: 10.1128/AAC.02463-18.
27. Benchetrit L., Mathy V., Armand-Lefevre L., Bouadma L., Timsit J.F. Successful treatment of septic shock due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* using ceftazidime/avibactam combined with aztreonam in solid organ transplant recipients: report of two cases. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jan; 55 (1): 105842. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.023.

28. Shah P.J., Tran T., Emelogu F., Tariq F. Aztreonam, ceftazidime/avibactam, and colistin combination for the management of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a case report. *J Pharm Pract.* 2021 Aug; 34 (4): 653–657. doi: 10.1177/0897190019882262.
29. Cairns K.A., Hall V., Martin G.E., Griffin D.W.J., Stewart J.D., Khan S.F., Abbott I.J., Meher-Homji Z., Morrissey C.O., Sia C., Love J., Corallo C.E., Bergin P., Sharma A., Basu G., Spencer A., Peleg A.Y. Treatment of invasive IMP-4 *Enterobacter cloacae* infection in transplant recipients using ceftazidime/avibactam with aztreonam: A case series and literature review. *Transpl Infect Dis.* 2021 Apr; 23 (2): e13510. doi: 10.1111/tid.13510.
30. Alghoribi M.E., Alqurashi M., Okdah L., Alalwan B., AlHebaishi Y.S., Almalki A., Alzayer M.A., Alswaji A.A., Doumith M., Barry M. Successful treatment of infective endocarditis due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* with ceftazidime-avibactam and aztreonam. *Sci Rep.* 2021 May 6; 11 (1): 9684. doi: 10.1038/s41598-021-89255-8.
31. Falcone M., Daikos G.L., Tiseo G., Bassoulis D., Giordano C., Galfo V., Leonildi A., Tagliaferri E., Barnini S., Sani S., Farcomeni A., Ghiadoni L., Menichetti F. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1; 72 (11): 1871–1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586.
32. Chau E., Rombauts A., Tubau F., Padullés A., Càmara J., Lozano T., Cobo-Sacristán S., Sabe N., Grau I., Rigo-Bonnin R., Dominguez M.A., Carratalà J. 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 Apr 1; 73 (4): 1104–1106. doi: 10.1093/jac/dkx496.
33. Bush K. A resurgence of  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Nov; 46 (5): 483–493. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.011.
34. Emeraud C., Escaut L., Boucly A., Fortineau N., Bonnin R.A., Naas T., Dortet L. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 25; 63 (5): e00010–19. doi: 10.1128/AAC.00010-19.
35. Marshall S., Hujer A.M., Rojas L.J., Papp-Wallace K.M., Humphries R.M., Spellberg B., Hujer K.M., Marshall E.K., Rudin S.D., Perez F., Wilson B.M., Wasserman R.B., Chikowski L., Paterson D.L., Vila A.J., van Duin D., Kreiswirth B.N., Chambers H.F., Fowler V.G. Jr., Jacobs M.R., Pulse M.E., Weiss W.J., Bonomo R.A. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome  $\beta$ -lactam resistance conferred by metallo- $\beta$ -lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Mar 24; 61 (4): e02243–16. doi: 10.1128/AAC.02243-16.
36. Roussel-Delvallez M., Wallet F., Dao A., Marti V., Sirof D., Beaucaire G., Courcol R. Bactericidal activity of three beta-lactams alone or in combination with a beta-lactamase inhibitor and two aminoglycosides against *Klebsiella pneumoniae* harboring extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 1998; 4 (10): 570–576. doi: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00039.x.
37. Wang F.D., Lin M.L., Lee W.S., Liu C.Y. *In vitro* activities of beta-lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Jun; 23 (6): 590–595. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2003.10.008.
38. Wareham D.W., Momin M.H.F.A., Phee L.M., Hornsey M., Standing J.F. Cefepime/sulbactam as an enhanced antimicrobial combination therapy for the treatment of MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jan 1; 75 (1): 135–139. doi: 10.1093/jac/dkz420.
39. Mataraci-Kara E., Yilmaz M., Özbek-Çelik B. *In vitro* synergistic effect and mutant prevention concentrations of cefepime alone or in combination with sulbactam against OXA-48-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Curr Microbiol.* 2020 Sep; 77 (9): 2137–2142. doi: 10.1007/s00284-020-02094-0.

## Информация об авторах

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1389-6454

Сычев Игорь Николаевич — к. м. н., заведующий отделом клинической фармакологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Игнатенко Ольга Викторовна — к. м. н., заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия

Бурмистрова Елена Николаевна — заведующая бактериологической лабораторией, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4757-3845

Мирзахамидова Светлана Сергеевна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия

Федина Людмила Владимировна — врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6417-9535

Ваколюк Роза Михайловна — к. м. н., кафедра госпитальной терапии №2 ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1160-0514

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7606-8608

## About the authors

Margarita P. Suvorova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine n. a. N. V. Sklifosovsky, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); clinical pharmacologist, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1389-6454

Igor N. Sychev — Ph. D. in Medicine, Head of the Clinical Pharmacology Department, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Olga V. Ignatenko — Ph. D. in Medicine, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russian

Elena N. Burmistrova — Head of the Bacteriological Laboratory, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4757-3845

Svetlana S. Mirzakhmidova — Ph. D. in Medicine, Deputy Chief Physician at the Medical Unit, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia

Ljudmila V. Fedina — Clinical pharmacologist, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6417-9535

Roza M. Vakolyuk — Ph. D. in Medicine, Department of Hospital Therapy No. 2, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1160-0514.

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine n. a. N. V. Sklifosovsky, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Clinical pharmacologist, City Clinical Hospital named by S. S. Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7606-8608

## Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулёза

\*В. М. КОЛОМИЕЦ<sup>1</sup>, А. Л. КОВАЛЕНКО<sup>2</sup>, А. Ю. ПЕТРОВ<sup>3</sup>,  
Е. П. ПАВЛЕНКО<sup>1</sup>, Е. В. ТАЛИКОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-консультативный центр токсикологии им. С. Н. Голикова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Орлова Роща, Россия

<sup>4</sup> ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

## Some Peculiarities of Modern Comorbid Tuberculosis Therapy

\*VLADISLAV M. KOLOMIETS<sup>1</sup>, ALEKSEY L. KOVALENKO<sup>2</sup>, ANDREY YU. PETROV<sup>3</sup>,  
ELIZAVETA P. PAVLENKO<sup>1</sup>, EKATERINA V. TALIKOVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia

<sup>2</sup> Scientific Advisory Center of Toxicology named after S. N. Golikov of the Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Leningrad region, Orlova Roshcha, Russia

<sup>4</sup> Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение эффективности включения ремаксола в схемы лечения пациентов с коморбидным туберкулёзом (ТБ) и гепатотоксической реакцией на этиотропную терапию.

**Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни 25 пациентов (21 мужчина и 4 женщины) с подтверждённым диагнозом туберкулёзной инфекции и гепатотоксическими реакциями на этиотропное лечение. Из них у 9 больных была выявлена коморбидная (ТБ/ВИЧ) патология, у 16 человек — ТБ/ВИЧ с сопутствующими заболеваниями. Для купирования признаков гепатотоксичности всем пациентам был назначен ремаксол: в/в капельно по 400 мл через день курс №5 далее — 1 раз в неделю №4. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, всем пациентам в динамике (до и после курса ремаксола) исследовали уровни аспартат-аминотрансферазы и общего билирубина в крови, а также уровни выработки интерлейкинов (1β, 4, 6 и 10) и факторов некроза опухоли (TNF-α и TNF-γ). При проведении противотуберкулёзной химиотерапии использованы стандартные режимы.

**Результаты.** Отмечено, что наличие коморбидности и/или сопутствующей патологии отягощают течение туберкулёза и снижают эффективность этиотропной терапии за счёт развития гепатотоксичности. Включение ремаксола способствовало снижению выраженности гепатотоксических реакций и позволило не корректировать курс основного лечения. Выявленная положительная тенденция показателей цитокинового профиля может быть расценена как опосредованный иммунологический эффект препарата и требует проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** туберкулёз; коморбидность; ВИЧ; ремаксол; гепатотоксичность; гепатопротекция

**Для цитирования:** Коломиец В. М., Коваленко А. Л., Петров А. Ю., Павленко Е. П., Таликова Е. В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулёза. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 46–50. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50>.

### Abstract

**The aim of the work** was to study the effectiveness of remaxol inclusion in treatment regimens designed for patients with comorbid tuberculosis and hepatotoxic response to etiotropic therapy.

**Materials and Methods.** Case histories of 25 patients (21 men and 4 women) with a confirmed diagnosis of tuberculosis infection and hepatotoxic reactions to etiotropic treatment were analyzed. Of these, 9 patients had a comorbid (TB/HIV) pathology and 16 patients had TB/HIV with concomitant diseases. To stop the signs of hepatotoxicity, all patients were prescribed with remaxol: 400 ml intravenously on alternate days (course No. 5), then 1 time per week (course No. 4). In addition to the standard clinical and laboratory examination, all patients underwent follow-up (before and after the course of remaxol) examination of the levels of aspartate aminotransferase and total bilirubin in the blood, as well as the levels of interleukin production (1β, 4, 6 and 10) and tumor necrosis factors (TNF-α and TNF-γ). Standard regimens were used when conducting anti-tuberculosis chemotherapy.

**Results.** It was noted that the presence of a comorbidity aggravates the course of tuberculosis and reduces the effectiveness of etiotropic therapy due to the development of hepatotoxicity. The inclusion of remaxol contributed to a decrease in the

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. К. Маркса, 3, Курский ГМУ МЗ РФ, г. Курск, 305041. E-mail: vlacom@mail.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 3 K. Marksa st., Kursk State Medical University, Kursk, 305041, Russia. E-mail: vlacom@mail.ru

severity of hepatotoxic reactions and made it possible to avoid the correction of the main treatment course. The revealed positive dynamic in cytokine profile indicators can be regarded as a mediated immunological effect of the drug and requires further research.

**Keywords:** tuberculosis; comorbidity; HIV; remaxol; hepatotoxicity; hepatoprotection

**For citation:** Kolomiets V. M., Kovalenko A. L., Petrov A. Yu., Pavlenko E. P., Talikova E. V. Some peculiarities of modern comorbid tuberculosis therapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 46–50. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50>.

## Введение

Согласно Докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по глобальной борьбе с туберкулёзом (ТБ) 2021 г. [1], пандемия Новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19) оказала негативное влияние на темпы борьбы с этим социально-значимым заболеванием: впервые более чем за десять лет показатели смертности от туберкулёза увеличились [2].

Кроме того, в связи с введёнными в 2020 г. карантинными мерами, по сравнению с 2019 г. отмечено снижение численности людей, прошедших диагностику, лечение или профилактическую терапию ТБ, что происходило на фоне сокращения общего финансирования основных видов фтизиатрической помощи в связи с переориентацией средств на борьбу с COVID-19 [2].

Эксперты ВОЗ, проанализировав эпидемические данные, предположили, что снижение числа впервые выявленных случаев ТБ не является благоприятным показателем, а наоборот может стать предпосылкой для повышения смертности на фоне позднего выявления инфекции [3]. При этом выросла доля пациентов с деструктивными изменениями лёгочной ткани, бактериовыделителей и увеличение доли посмертной диагностики инфекции [4].

Кроме того, всё большее значение приобретает возможное сочетание (коморбидность) социально-значимых инфекций: ТБ с ВИЧ и вирусными гепатитами (ВГ) [5]. Впервые термин коморбидность (comorbidity) был использован в 1970 г. А. R. Feinstein для описания сосуществования двух и/или более заболеваний (синдромов) у одного пациента, совпадающих в своём проявлении по времени. При этом стёртость, мозаичность и переплетение жалоб и симптомов затрудняют диагностику и лечение этих больных [6].

Отмечено, что наличие ВИЧ-инфекции является фактором риска активизации латентного туберкулёзного процесса и перехода его в активное заболевание, что ведёт к росту численности коинфицированных больных [3]. Коморбидность ТБ/ВИЧ актуальна за счёт сложности диагностики: нетипичной рентгенологической картины в лёгких, внелёгочных форм, появления клинической симптоматики только на поздних стадиях процесса (тяжёлых, распространённых поражениях) на фоне

отрицательных результатов специфической диагностики (пробы Манту с 2ТЕ и Диаскинтесте) и отсутствие выделения микобактерий при бактериоскопических методах исследования [7].

Закономерность коморбидности ТБ/ВИЧ объясняется также их распространением в одних и тех же группах населения и особенностям иммунных механизмов заболевания: туберкулёз чаще других сопутствующих заболеваний является причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией. Двойная инфекция достаточно часто сопровождается наркоманией, кандидозами, гепатитами, что также снижает эффективность терапии [8].

Отягощающим фактором также является разнообразие возможных сопутствующих заболеваний: алкоголизма, заболеваний бронхо-лёгочной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта и др. что также оказывает влияние на течение инфекционного процесса [6].

Одной из важных проблем терапии как коморбидного ТБ/ВИЧ, так и туберкулёза с сопутствующими заболеваниями (ТБ/СЗ), является возможное развитие гепатотоксических реакций на большой объём этиотропной терапии: противотуберкулёзной химиотерапии (ПТХ) в сочетании с антиретровирусной терапией (АРВТ). Считается, что частота токсического поражения печени при проведении ПТХ составляет от 5–10% до 25–80% [9, 10], в связи с чем у врачей возникают опасения в отношении её применения у ВИЧ-инфицированных.

В данных условиях актуальной является разработка и использование алгоритмов терапии с целью снижения риска развития нежелательных реакций. Одним из препаратов, который отвечает требованиям, является Ремаксол — оригинальный инфузионный гепатопротектор, в состав которого входят естественные метаболиты: янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин. Он оказывает антиоксидантное, антигипоксикантное, гепатотропное действие, стимулирует синтез эндогенного адemetионина, повышает показатели системы глутатиона, усиливает регенеративные процессы в печени. Препарат хорошо зарекомендовал себя в комплексной терапии туберкулёза и при лечении острых отравлений алкоголем [11–13].

Цель исследования — изучение эффективности включения ремаксала в схемы лечения па-

циентов с коморбидным ТБ и гепатотоксической реакцией на этиотропную терапию.

## Материал и методы

Проведён анализ историй болезни 25 пациентов (21 мужчина и 4 женщины) с подтверждённым диагнозом туберкулёзной инфекции и признаками гепатотоксических реакций на этиотропное лечение. Из них у 9 больных была выявлена коморбидная (ТБ/ВИЧ) патология, у 16 человек — ТБ/ВИЧ с сопутствующими заболеваниями (ТБ/ВИЧ/СЗ): хронические вирусные гепатиты В и С, хронический калькулёзный пиелонефрит, жировой гепатоз, хроническая нормохромная анемия, ХОБЛ смешанного генеза и др. (табл. 1). Средний возраст составил  $41,3 \pm 1,6$  лет.

**Таблица 1. Распределение форм туберкулёза по группам (абс.)**

**Table 1. Distribution of tuberculosis forms by groups (abs.)**

Формы ТБ	ТБ/ВИЧ	ТБ/ВИЧ/СЗ
Диссеминированный	4	11
Инфильтративный	2	2
Фиброзно-кавернозный	2	
Туберкулёма	1	
ТБ грудного отдела позвоночника		1
Туберкулёзный эпидидимит		1
Генерализованный		1
Всего	9	16

**Критерии включения в исследование.** Подтверждённый диагноз, наличие признаков гепатотоксической реакции, продолжительность стационарного лечения не меньше 3 мес.

Для купирования признаков гепатотоксичности всем пациентам был назначен ремаксол: в/в капельно по 400 мл через день курс №5 далее — 1 раз в неделю №4.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования всем пациентам в динамике (до и после курса ремаксола) исследовали уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина в крови, а также уровни выработки интерлейкинов (1 $\beta$ , 4, 6 и 10) и факторов некроза опухоли (TNF- $\alpha$  и TNF- $\gamma$ ) (ИФА, Вектор Бест, Новосибирск).

При проведении ПТХ использованы стандартные режимы, ориентированные на рекомендации ВОЗ (программа DOTS и DOTS+) [14].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для расчёта относительных величин использовалась поправка Ван дер Вальса. Количественные данные рассчитывались в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое, а  $m$  — ошибка среднего. Вывод считался статистически достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ историй болезни выявил, что на фоне проводимой ПТХ пациенты начали предъявлять

жалобы: снижение аппетита (92%), вялость и слабость (100%), кожный зуд (64%), иктеричность склер (44%) и кожи (36%), ощущения тяжести и боли в правом подреберье (88%), гепатомегалия (87%). Данные клинические признаки были расценены как проявления гепатотоксической реакции. Уровень АСТ и билирубина соответствовали I степени гепатотоксичности (табл. 2), что позволило не вносить коррективы в схему этиотропной терапии, но явилось основанием для назначения ремаксола. Все пациенты получили препарат в полном объёме, нежелательных явлений на его введение выявлено не было.

После завершения курса ремаксола была отмечена положительная динамика клинических данных: у больных улучшился аппетит, купировалась желтушность склер и кожи, уменьшились жалобы на дискомфорт в правом подреберье. Анализ данных биохимического исследования крови выявил положительную динамику печёночных проб, несколько более выраженную в группе пациентов с коморбидным ТБ/ВИЧ (см. табл. 2).

Ранее проведёнными исследованиями [11–13] было выявлено, что на фоне применения ремаксола ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, повышается энергообеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргов и увеличивается устойчивость мембран клеток печени к повреждению продуктами перекисного окисления липидов, что способствует восстановлению активности ферментов антиоксидантной защиты. Препарат способствует уменьшению проявлений цитолиза и холестаза. Он показал свою безопасность и эффективность при токсических, алкогольных поражениях печени и у больных с хроническим гепатитом В и С.

Таким образом, включение в схему терапии сопровождения пациентов с коморбидным ТБ/ВИЧ и ТБ/ВИЧ/СЗ ремаксола, повысило эффективность лечения: позволило купировать клинические и биохимические проявления гепатотоксичности, не вносить изменения в схему этиотропного лечения.

Выраженная иммуносупрессия (наличие ВИЧ 4Б и 4В в фазе прогрессирования), выявленная у большинства (76%) пациентов, послужила основанием для исследования цитокинового профиля в динамике лечения (табл. 3).

**Таблица 2. Динамика АСТ и общего билирубина у пациентов с коморбидным ТБ и ТБ с сопутствующими заболеваниями ( $M \pm m$ )**

**Table 2. Dynamics of AST and total bilirubin in patients with comorbid TB and TB with concomitant diseases ( $M \pm m$ )**

Показатель	ТБ/ВИЧ		ТБ/ВИЧ/СЗ	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
АСТ, Ед/мл	$60,4 \pm 3,9$	$46,7 \pm 5,4$	$59,3 \pm 2,7$	$50,4 \pm 3,9$
Общий билирубин, Ед/мл	$18,2 \pm 2,1$	$15,7 \pm 1,6$	$20,1 \pm 3,8$	$18,6 \pm 2,2$

Таблица 3. Динамика цитокинового профиля ( $M \pm m$ )Table 3. Dynamics of the cytokine profile ( $M \pm m$ )

Показатель	ТБ/ВИЧ		ТБ/ВИЧ/СЗ	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
TNF- $\alpha$	6,45 $\pm$ 0,7	5,06 $\pm$ 0,4	8,13 $\pm$ 1,0	6,92 $\pm$ 0,6
TNF- $\gamma$	6,02 $\pm$ 0,5	7,78 $\pm$ 0,2	6,00 $\pm$ 0,8	6,83 $\pm$ 0,8
IL-1 $\beta$	15,72 $\pm$ 3,2	13,51 $\pm$ 2,9	17,46 $\pm$ 1,7	14,4 $\pm$ 1,8
IL-4	12,09 $\pm$ 0,8	11,48 $\pm$ 0,6	15,78 $\pm$ 0,2	13,53 $\pm$ 0,7
IL-6	21,93 $\pm$ 1,5	15,45 $\pm$ 2,1*	27,41 $\pm$ 1,4	23,29 $\pm$ 0,9
IL-10	29,78 $\pm$ 9,8	34,6 $\pm$ 4,3	32,74 $\pm$ 2,9	37,2 $\pm$ 5,0

Примечание. \* —  $p < 0,05$  при сравнении внутри группы.

Note. \* —  $P < 0.05$  when compared within the group.

До начала терапии отмечено существенное повышение показателей, особенно провоспалительного IL-6 и IL-1 $\beta$ . После курса ремаксола была отмечена положительная тенденция показателей, более выраженная у пациентов с ТБ/ВИЧ: снижение активности провоспалительных интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , 4 и 6) на фоне некоторого повышения уровня противовоспалительного IL-10.

Таким образом, включение ремаксола в схему сопутствующего лечения пациентов с коморбидным туберкулезом (ТБ/ВИЧ и ТБ/ВИЧ/СЗ) способствовало снижению выраженности гепатотоксичности развившейся на фоне ПТХ, выражавшейся в купировании клинических симптомов и уменьшении активности печёночных ферментов.

Наличие коморбидной и сопутствующей патологии у пациентов с ТБ усугубляет выраженность иммуносупрессии, что в свою очередь способствует утяжелению состояния пациентов и развитию гепатотоксических реакций, что в свою очередь влияет на эффективность этиотропного лечения. Выявленная положительная динамика показателей цитокинового профиля (снижение уровня провоспалительных цитокинов — IL-1 $\beta$ , 4 и 6 и повышение IL-10) после курса ремаксола можно расценивать как опосредованный имму-

нологический эффект. Однако эти данные являются дискуссионными и требуют дальнейшего исследования.

## Заключение

На фоне пандемии COVID-19 произошло изменение структуры заболеваемости социально-значимыми заболеваниями в частности ТБ и ВИЧ-инфекцией. Наличие коморбидности и/или сопутствующей патологии отягощает течение инфекций и снижает эффективность этиотропной терапии за счёт развития гепатотоксических реакций.

Включение в схемы лечения ремаксола — полиионного инфузионного гепатотропного препарата — способствовало снижению выраженности гепатотоксичности, позволившее не вносить изменения в схемы этиотропной терапии туберкулеза.

Выявленная положительная тенденция показателей цитокинового профиля может быть расценена как опосредованный иммунологический эффект препарата и требует проведения дальнейших исследований.

## Литература/References

- Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Барышникова Л. А., Кабаева М. Н., Воекова Н. А., Логинова Н. А., Сиротко И. И. Организация деятельности противотуберкулёзных медицинских учреждений в условиях пандемии COVID-19. Туберкулез и болезни лёгких. 2021; 99 (3): 12–17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-12-17>. [Baryshnikova L. A., Kabaeva M. N., Voekova N. A., Loginova N. A., Sirotko I. I. Organizatsiya deyatel'nosti protivotuberkuleznykh meditsinskikh uchrezhdenij v usloviyakh pandemii COVID-19. Tuberkulez i Bolezni Legkikh. 2021; 99 (3): 12–17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-12-17>. (in Russian)]
- Лебедева И. Б., Осинцева И. Ю., Бондаренко Т. Е., Пьянзова Т. В., Брусина Е. Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристики. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 6 (3): 71–84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>. [Lebedeva I. B., Osintseva I. Yu., Bondarenko T. E., Pyanzova T. V., Brusina E. B. COVID-19 v populyatsii bol'nykh tuberkulezom: epidemiologicheskaya i klinicheskaya kharakteristiki. Fundamental'naya i Klinicheskaya Meditsina. 2021; 6 (3): 71–84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>. (in Russian)]
- Савинцева Е. В., Исаева П. В., Низамов Г. Ф. Туберкулез и COVID-19: медицинские и социальные аспекты. Туберкулез и болезни лёгких 2022; 100 (3): 13–17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-13-17>. [Savintseva E. V., Isaeva P. V., Nizamov G. F. Tuberkulez i COVID-19: meditsinskie i sotsial'nye aspekty. Tuberkulez i Bolezni Legkikh 2022; 100 (3): 13–17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-13-17>. (in Russian)]
- Стерликов С. А., Сон И. М., Саенко С. С., Русакова Л. И., Галкин В. Б. Возможное влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; 2: 191–205. <https://doi.org/24411/2312-2935-2020-00042>. [Sterlikov S. A., Son I. M., Saenko S. S., Rusakova L. I., Galkin V. B. Vozmozhnoe vliyanie pandemii COVID-19 na epidemicheskuyu situatsiyu po tuberkulezu. Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoj Statistiki. 2020; 2: 191–205. <https://doi.org/24411/2312-2935-2020-00042>. (in Russian)]
- Колпакова Т. А. Проблема коморбидности в клинике лёгочного туберкулеза. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2011; 2 (78): 48–51. [Kolpakova T. A. Problema Komorbidnosti v Klinike Legochnogo Tuberkulez. B'yulleten' VSNTs SO RAMN. 2011; 2 (78): 48–51. (in Russian)]
- Яблонский П. К., Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Чужов А. Л., Алексеев Д. Ю., Павлова М. В. Эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с различным коморбидным статусом. Медицинский альянс. 2022; 10 (1): 6–15. <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-1-6-15>. [Yablonskiy P. K., Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E. N., Chuzhov A. L., Alekseev D. Yu., Pavlova M. V. Effektivnost' lecheniya tuberkuleza s lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудitelya u bol'nykh s razlichnym komorbidnym statusom. Meditsinskij A'l'yans. 2022; 10 (1): 6–15. <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-1-6-15>. (in Russian)]
- Катищева А. В., Браженко Н. А., Браженко О. Н., Железняк С. Г., Цыган Н. В. Туберкулез органов дыхания, ассоциированный с хронической

- обструктивной болезнью лёгких, актуальная проблема фтизиатрии. Вестник российской военно-медицинской академии. 2020; 1 (69): 185–190. [Katischeva A.V., Brazhenko N.A., Brazhenko O.N., Zheleznyak S.G., Tsygan N.V. Tuberkulez organov dykhaniya, assotsirovannyj s khronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkikh, –aktual'naya problema ftiziatrii. Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoj Akademii. 2020; 1 (69): 185–190. (in Russian)]
9. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д., Карпов А.В., Архипов Г.С. ВИЧ-инфекция и туберкулёз как наиболее сложный вариант коморбидности. Вестник Новгородского государственного университета. 2020; 1 (117): 79–84. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).79-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84). [Azovtseva O.V., Gritsyuk A.V., Gemaeva M.D., Karpov A.V., Arkhipov G.S. VICH-infektsiya i tuberkulez kak naibolee slozhnyj variant komorbidnosti. Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2020; 1 (117): 79–84. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).79-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84). (in Russian)]
  10. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулёз и болезни лёгких. 2015; 8: 48–52. [Balasanyants G.S. Gepatotoksicheskie reaktsii i gepatoprotektivnaya terapiya vo ftiziatrii. Tuberkulez i Bolezni Legkikh. 2015; 8: 48–52. (in Russian)]
  11. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Архив внутренней медицины. Специальный выпуск. 2016; 1–14. [Ilchenko L.Yu., Okovityj S.V. Remaksol: mekhanizmy dejstviya i primenenie v klinicheskoj praktik. Arkhiv Vnutrennej Meditsiny. Spetsial'nyj Vypusk. 2016; 1–14. (in Russian)]
  12. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулёзом лёгких. Терапевтический архив. 2016; 3: 73–78. [Volchegorskij I.A., Novoselov P.N., Ushkareva E.V. Vliyanie remaksola na effektivnost' standartnogo lecheniya bol'nykh infil'trativnym tuberkulezom legkikh Terapevticheskij Arkhiv. 2016; 3: 73–78. (in Russian)]
  13. Шурыгин А.А., Алексеева Ю.А. Эффективность применения ремаксола в терапии поражений печени, вызванных приёмом противотуберкулёзных препаратов. Фтизиатрия и пульмонология. 2016; 1: 51–53. [Shurygin A.A., Alekseeva Yu.A. Effektivnost' primeneniya remaksola v terapii porazhenij pečeni, vyzvannykh priemom protivotuberkuleznykh preparatov. Ftiziatriya i Pul'monologiya. 2016; 1: 51–53. (in Russian)]
  14. Васильева И.А., Воронин Е.Е., Покровский В.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. М.: Российское общество фтизиатров, 2016; 42. [Vasil'eva I.A., Voronin E.E., Pokrovskij V.V. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiej. Moscow: Rossijskoj Obshchestvo Ftiziatrov, 2016; 42. (in Russian)]

## Информация об авторах

*Коломиец Владислав Михайлович* — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия. ORCID: 0000-0002-2164-8290. ResearcherID: F-2665-2018. eLIBRARY SPIN-код: 186464

*Коваленко Алексей Леонидович* — д. б. н., к. х. н., лауреат Государственной премии в области науки и техники, ведущий научный сотрудник Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-консультативный центр токсикологии им. С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-3695-2671

*Петров Андрей Юрьевич* — к. фарм. н., лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, научный сотрудник, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Орлова Роцца. ORCID: 0000-0001-6204-0145

*Павленко Елизавета Петровна* — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия

*Таликова Екатерина Владимировна* — к. м. н., доцент кафедры морфологии, патологии и судебной медицины ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-6509-9425

## About the authors

*Vladislav M. Kolomiets* — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology, and Phthi-siopulmonology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0002-2164-8290. ResearcherID: F-2665-2018. eLIBRARY SPIN: 186464

*Aleksey L. Kovalenko* — D. Sc. in Biology, Ph. D. in Chemistry, winner of the State Prize in Science and Technology, Leading Researcher of the Scientific Advisory Center of Toxicology named after S. N. Golikov of the Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-3695-2671

*Andrey Yu. Petrov* — Ph. D. in Pharmacological Sciences, laureate of the Russian Government Prize in the field of science and technology, researcher at the Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Leningrad region, Orlova Roshcha, Russia. ORCID: 0000-0001-6204-0145

*Elizaveta P Pavlenko* — Assistant at the Department of Clinical Immunology, Allergology, and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia

*Ekaterina V. Talikova* — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Morphology, Pathology, and Forensic Medicine, Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-6509-9425

## К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению

\*Е. Н. СЕРЕБРЯКОВА<sup>1</sup>, Л. И. ЖМАЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> ГАУЗ «Детская городская клиническая поликлиника № 1», Челябинск, Россия

## The Issue of Post-COVID Syndrome in Children and Adolescents: Approaches to Terminology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment

\*ELENA N. SEREBRYAKOVA<sup>1</sup>, LILIYA I. ZHMAEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> State autonomous health care institution «Children's City Clinical Polyclinic No. 1», Chelyabinsk, Russia

### Резюме

В статье обсуждаются вопросы терминологии, эпидемиологии, этиопатогенеза, клинических проявлений, подходов к диагностике и лечению постковидного синдрома (ПКС). Показано, что частота ПКС у лиц, перенёвших новую коронавирусную инфекцию, составляет 10–35%, общепринятых подходов к определению термина ПКС нет. Клинические проявления ПКС включают в себя более 50 симптомов, имеющих место как у детей, так и у взрослых, вне зависимости от места проживания. Критическое значение в генезе ПКС имеет повреждение метаболитами системного воспалительного ответа центральной нервной системы с формированием синдрома вегетативной дисфункции, когнитивных нарушений, аффективных расстройств. В коррекции ПКС используются нейрореплетики, антидепрессанты, препараты бензодиазепинового ряда, имеющие ограничения, в частности, при использовании у детей, при наличии коморбидных расстройств. Использование в коррекции ПКС аминокислоты (глицина), обладающей широким спектром безопасности, анксиолитическим, противовоспалительным, ноотропным эффектом может стать эффективной терапевтической стратегией.

**Ключевые слова:** дети; постковидный синдром; глицин

**Для цитирования:** Серебрякова Е. Н., Жмаева Л. И. К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 11–12: 51–55. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-51-55>.

### Abstract

The article discusses the issues of terminology, epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestations, approaches to the diagnosis and treatment of post-covid syndrome (PCS). It has been shown that the incidence of PCS in people who had COVID-19 is 10–35%; there are no generally accepted approaches to defining the term PCS. Clinical manifestations of PCS include more than 50 symptoms that occur in both children and adults, regardless of their place of residence. The damage caused by metabolites of the systemic inflammatory response of the central nervous system with the formation of a syndrome of autonomic dysfunction, cognitive impairment, and affective disorders is of critical importance in the genesis of PCS. Antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepine drugs are used in the correction of PCS. However, they have limitations, in particular — when used in children with comorbid disorders. The use of aminoacetic acid (glycine), which has a wide range of safety, anxiolytic, anti-inflammatory, and nootropic effects in the correction of PCS, can become an effective therapeutic strategy.

**Keywords:** children; postcovid syndrome; glycine

**For citation:** Serebryakova E.N., Zhmaeva L.I. The issue of post-COVID syndrome in children and adolescents: approaches to terminology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 51–55. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-51-55>.

В декабре 2019 г. человечество познакомилось с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19), вспышка которой произошла в Китае, затем COVID-19 быстро распро-

странился в человеческой популяции, принял масштабы пандемии, и до настоящего времени борьба с COVID-19 является приоритетной задачей здравоохранения во всем мире. По мере про-

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. Воровского, 64, ЮУГМУ, г. Челябинск, Россия, 454092.  
E-mail: doctor-hit@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 64 Vorovskogo str, Chelyabinsk, South Ural State Medical University, 454092, Russia.  
E-mail: doctor-hit@yandex.ru

должения пандемии и появления новых штаммов COVID-19 накапливаются знания о закономерностях течения COVID-19, регулярно обновляются клинические рекомендации, разрабатываются вакцины, изучается их эффективность и безопасность, изменяются подходы к ограничительным стратегиям в отношении борьбы с пандемией. Проведённые исследования с участием большого числа пациентов разных возрастов, проживающих в разных частях мира показали, что SARS-CoV-2 способствует развитию у человека мультиорганный патологии от бессимптомных до фатальных форм, острая фаза заболевания длится несколько недель и длительность её коррелирует с тяжестью течения. В 2020 г. появились первые сообщения о сохраняющихся после перенесённой острой фазы COVID-19 симптомах, которые не проходили даже спустя несколько месяцев, вне зависимости от тяжести течения. Для описания подобных проявлений стал использоваться термин «Постковидный синдром» (ПКС, long COVID), описывающий признаки и симптомы, которые развиваются в течение или после заболевания COVID-19. Общепринятого определения ПКС до настоящего времени нет, ПКС считают диагнозом «исключения». Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, Великобритания) предложено выделять «острый COVID-19» (acute COVID-19) при наличии признаков заболевания в течение 4 нед. с момента заражения, «продолжающийся симптомный COVID-19» (ongoing symptomatic COVID-19) — появление новых или продолжающиеся симптомы в течение 4–12 нед. после начала острого COVID-19, «постковидный синдром» (post-COVID-19 syndrome) — продолжающиеся более 12 нед. после начала острого COVID-19 симптомы, не объясняющиеся альтернативным диагнозом. В 2020 г. в МКБ 10-го пересмотра добавлены коды U08.9 — эпизод COVID-19 в анамнезе, подтверждённый или вероятный, оказывающий влияние на состояние здоровья человека, U09.9 — состояние после перенесённого COVID-19 [1–5]. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота ПКС в целом составляет 10–35%, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 частота ПКС может достигать 85% [5–7].

Изучение феномена ПКС позволило выделить более 50 симптомов, которые имели место у пациентов разного возраста, проживающих в разных частях мира, наиболее частыми симптомами были: утомляемость, нарушение сна, миалгии и артралгии, расстройства настроения, одышка, дисфункция желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея), длительный субфебрилитет, когнитивные нарушения (снижение внимания, концентрации и памяти, трудности с выполне-

нием повседневной работы), учащённое сердцебиение, головокружение, головные боли, аномальная терморегуляция, парестезии в конечностях. В исходе COVID-19 у части пациентов развивалось фиброзирующее интерстициальное заболевание лёгких, острое повреждение почек, поражение сердечно-сосудистой системы с признаками миокардита. Согласно проведённым исследованиям, длительность и тяжесть симптомов ПКС коррелирует с тяжестью течения COVID-19 и преморбидным фоном. Когнитивные нарушения и расстройства настроения часто развиваются у лиц женского пола. Проблемы со здоровьем в постковидном периоде не могли не коснуться детской популяции во всем мире, несмотря на более низкие показатели заболеваемости, тяжести течения и летальности при COVID-19 у детей. Как и у взрослых пациентов, у детей в постковидном периоде наиболее частыми жалобами и клиническими проявлениями были: головокружение, головные боли, нарушения сна, памяти и внимания, трудности с обучением в школе, ощущение сердцебиения и болей в области сердца, длительный субфебрилитет, миалгия, артралгия [5, 8, 9]. Через несколько месяцев после начала пандемии COVID-19 из разных стран мира начали появляться сообщения о появлении через 2–6 нед. у детей, перенесших COVID-19, в том числе в лёгкой форме, тяжёлого воспалительного синдрома, имеющего черты атипичной болезни Кавасаки или синдрома токсического шока. Этот синдром был назван мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C), проявлялся лихорадкой, изменениями со стороны кожи и слизистых оболочек, синдромом полиорганной недостаточности, лабораторными признаками системного воспалительного ответа. У большинства детей через 2–3 нед. наступало выздоровление, исходом данного синдрома у части детей было формирование аневризм в коронарных сосудах. Даже при минимальных проявлениях COVID-19 или отсутствии симптомов, у части детей выявляли признаки тромботической микроангиопатии, активации С5 компонента комплемента, что является потенциальным риском для формирования в последующем заболеваний, в патогенезе которых имеет место эндотелиальная дисфункция — артериальной гипертензии, лёгочной гипертензии, хронической болезни почек, инсульта. Имеются данные о возникновении в постковидном периоде у детей подострого тиреоидита, сахарного диабета [10–13].

В качестве патогенетических гипотез ПКС в настоящее время рассматриваются способность SARS-CoV-2 напрямую поражать органы через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2, ACE2), которые экспрессируются в клетках многих тканей организма человека, в

том числе тканях нервной системы. В ряде исследований показано, что репликация SARS-CoV-2 в головном мозге в разы выше, чем в других органах и тканях. Нерегулируемая активация системного воспалительного ответа, которую способен спровоцировать SARS-CoV-2 (так называемый «цитокиновый шторм») приводит к повреждению тканей и органов метаболитами системного воспалительного ответа, нарушению перфузии, повреждению гематоэнцефалического барьера, воспалительным изменениям в астроцитах, дисбалансу нейротрансмиттеров в нервной ткани. Эндотелиальная дисфункция как следствие «цитокинового шторма», активации компонентов комплемента, аутоагрессии обуславливает развитие васкулитов, гиперкоагуляции, артериальных и венозных тромбозов как в сосудах крупного и среднего калибра, так и на микроциркуляторном уровне, результатом данных патологических изменений могут быть отсроченные ишемические и геморрагические инсульты. Дисбаланс в системах воспалительного ответа и противовоспалительного ответа способствует нарушению противовирусного ответа Т-клеток, индуцирующего повреждение тканей, в том числе тканей нервной системы [1, 2, 5].

Вероятно, критическое значение в генезе ПКС имеет повреждение нервной системы, с синдромом вегетативной дисфункции связаны наиболее частые проявления ПКС. Наиболее частые симптомы ПКС соответствуют проявлению астенического синдрома (неврастении). Синдром астении в постковидном периоде имеет патогенетическую связь с синдромом хронической усталости, посттравматическим стрессовым расстройством у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, прошедших отделения реанимации и интенсивной терапии. Нейрорадиологические признаки ишемического повреждения белого вещества головного мозга выявлялись у выздоровевших от COVID-19 пациентов спустя 3 мес. после острой фазы. Одним из возможных механизмов повреждения нервной ткани может быть конкурентное ингибирование SARS-CoV-2 рецепторов АПФ2, регулирующих активность нейротрофического фактора мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor), блокирующего активацию микроглии и воспаление нейронов [1–4, 14–19].

Несмотря на имеющееся в целом сходство ПКС с другими постинфекционными синдромами, следующими за острыми инфекционными заболеваниями, сопровождающимся дисрегуляцией вегетативной нервной системы, генез ПКС остаётся не изученным и представляет значительную область для будущих исследований с целью понимания и целенаправленного воздействия на основные звенья патогенеза ПКС эффективными и безопасными методами лечения [3, 11, 20, 21].

Следует отметить, что с началом пандемии COVID-19 во всем мире отмечается рост аффективных расстройств, генез которых может быть связан как с непосредственным повреждением нервной системы SARS-CoV-2 и цитокинами, синтезирующимися в ответ на проникновение вируса в организм, так и с хроническим стрессом, связанным с ограничительными мероприятиями, направленными на борьбу с COVID-19, ситуацией неопределённости и страха за жизнь. Детский возраст особо уязвим в отношении ограничительных стратегий, поскольку именно в периоды детского возраста осуществляется формирование навыков социализации. Учитывая длительно сохраняющиеся проявления ПКС у пациентов всех возрастов, в том числе у детей, здравоохранение должно быть готово к мероприятиям по разработке методов диспансеризации и персональной реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19. С последствиями перенесённой гипоперфузии головного мозга в результате COVID-19 связывают ускоренное старение мозга, повышение риска возникновения цереброваскулярных и возрастных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [1–4, 17, 22].

Человечеству ещё предстоит осмыслить весь спектр нарушений, спровоцированных SARS-CoV-2 в краткосрочной и долгосрочной перспективе, разработать эффективные терапевтические и реабилитационные стратегии, направленные на снижение риска тяжёлых осложнений SARS-CoV-2. Следует отметить, что необходимость коррекции нарушений, связанных с ПКС, имеется уже на сегодняшний день, поскольку проявления ПКС значительно нарушают качество жизни пациентов всех возрастов, число пациентов, страдающих от ПКС, велико, и на первый план выходят требования к безопасности препаратов, которые могут быть использованы для коррекции ПКС, в том числе у детей и подростков. Лечение ПКС не разработано, в различных странах мира, в том числе в Российской Федерации, в лечении ПКС используются подходы, сходные с таковыми при астеническом синдроме, синдроме вегетативной дисфункции, используется симптоматическая терапия, в частности, при расстройствах настроения и тревожно-депрессивных проявлениях, а также когнитивных нарушениях при ПКС у взрослых пациентов используются препараты группы бензодиазепинов, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики, применяются нейрометаболические и ноотропные препараты, витамины, антиоксиданты, энерготропные препараты [2, 3, 20, 23]. Ограничениями для применения при ПКС препаратов из группы бензодиазепинов, антидепрессантов и нейролептиков могут быть возраст,

в том числе детский, коморбидная патология, нежелательные побочные эффекты [4].

Наше исследование по оценке состояния здоровья детей г. Челябинска, перенёвших COVID-19, проведённое в период с апреля 2020 года по январь 2021 года, выявило в постковидный период наличие астенического синдрома у 25% детей [24], критериям постковидного синдрома (длительность симптомов астении более 12 недель) соответствовали 10% детей, что диктует необходимость коррекции астенического синдрома у детей, перенёвших инфекцию SARS-CoV-2 препаратами с доказанной безопасностью и возможностью применения у детей. В качестве лекарственного средства с доказанной безопасностью, и возможностью применения у детей с целью коррекции проявлений ПКС наше внимание привлекла аминокислота глицин, в течение многих лет широко используемая в коррекции астенического синдрома, развивающегося в результате хронического психоэмоционального стресса, перенесённых инфекционных, соматических и неврологических заболеваний [14, 15, 25]. Согласно данным изучения эффективности глицина в различных группах пациентов, приём глицина в терапевтических дозах оказывал антиоксидантное, анксиолитическое, противовоспалительное, цитопротекторное, но-

тропное действие. Мы полагаем, что эффективность глицина в терапии астенического синдрома может быть связана со способностью глицина снижать уровень провоспалительных цитокинов при активации системного воспалительного ответа. Снижение интенсивности системного воспалительного ответа при использовании глицина было показано в ряде исследований, что позволяет предложить глицин как потенциальное эффективное и безопасное средство в терапии ПКС, учитывая важную роль воспаления в генезе данного синдрома [26, 27]. Возможность поддерживать иммунные функции в борьбе с SARS-CoV-2 с использованием витаминов, микроэлементов, аминокислот в настоящее время привлекает интерес учёных в разных странах мира, и предварительные результаты исследований подтверждают гипотезу о важной роли метаболической терапии в борьбе с SARS-CoV-2 [28–30].

Таким образом, изучение эффективности глицина в коррекции астенических проявлений ПКС у детей является весьма перспективным научным направлением.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература/References

1. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (3): 93–98. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98. [Khasanova D.R., Zhitkova Yu.V., Vaskaeva G.R. Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 13 (3): 93–98. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98. (in Russian)]
2. Авдей Г.М. Постковидный синдром. *Рецепт*. 2021; 24 (1): 114–121. doi: 10.34883/PI.2021.24.1.010. [Avdej G.M. Postcovid Syndrome. *Recept*. 2021; 24 (1): 114–121. doi: 10.34883/PI.2021.24.1.010. (in Russian)]
3. Трисветова Е.Л. Постковидный синдром: клинические признаки, реабилитация «Кардиология в Беларуси». 2021; 13 (2): 268–279. doi: 10.34883/PI.2021.13.2.011. [Trisvetova E.L. Post-COVID-19 Syndrome: Clinical Signs, Rehabilitation «Kardiologiya v Belarusi». 2021; 13 (2): 268–279. doi: 10.34883/PI.2021.13.2.011. (in Russian)]
4. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Котова О.В., Зуёкова Н.Л., Палин А.В. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021; 121 (4): 152–158. doi: 10.17116/jnevro2021121041152. [Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V., Kotova O.V., Zuykova N.L., Palin A.V. Astenic disorders within the framework of post-covid syndrome. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S. S. Korsakova*. 2021; 121 (4): 152–158. doi: 10.17116/jnevro2021121041152 (in Russian)]
5. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct; 53 (10): 737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
6. Боголепова А.Н., Осиновская Н.А., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (4): 88–93. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93. [Bogolepova A.N., Osinovskaya N.A., Kovalenko E.A., Makhnovich E.V. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psy-*
7. Parums D.V. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Med Sci Monit*. 2021 Jun 7; 27: e933446. doi: 10.12659/MSM.933446.
8. Рязанкина М.Ф., Потанова К.Э., Ульянова Е.А., Корзинина Н.А. Распространённость новой коронавирусной инфекции среди детского населения (обзор литературы). *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2021; 2 (43): 48–58. doi: 10.35177/2226-2342-2021-2-7. [Rzyankina M.F., Potanova K.E., Ulyanova E.A., Korzinina N.A. Rasprostranennost' novej koronavirusnoj infekcii sredi detskogo naseleniya (obzor literatury). *Vestnik Obshchestvennogo Zdorov'ya i Zdravoohraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2021; 2 (43): 48–58. doi: 10.35177/2226-2342-2021-2-7 (in Russian)]
9. Иванова И.Е., Родионов В.А., Бурцев К.Д., Васильева А.П., Петрова А.Ю., Семенова Т.О., Ткачук Н.В. Анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. *Здравоохранение Чувашии*. 2021; 3: 34–44. doi: 10.25589/GIDUV.2021.53.93.006. [Ivanova I.E., Rodionov V.A., Burcev K.D., Vasil'eva A.P., Petrova A.Yu., Semenova T.O., Tkachuk N.V. Analiz techeniya novej koronavirusnoj infekcii COVID-19 u detej. *Zdravoohranenie Chuvashii*. 2021; 3: 34–44. doi: 10.25589/GIDUV.2021.53.93.006 (in Russian)]
10. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021 Mar; 110 (3): 914–921. doi: 10.1111/apa.15673.
11. Евсеева Г.П., Теленёва Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Галынт О.И., Козлов В.К., Лебедько О.А. COVID-19 в педиатрической популяции. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021; 80: 100–114. doi: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114. [Evseeva G.P., Teleneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Galyant O.I., Kozlov V.K., Lebed'ko O.A. COVID-19 in pediatric population. *Bulleten' Fiziologii i Patologii Dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021; (80): 100–114. doi: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114 (in Russian)]
12. Asadi-Pooya A.A., Nemati H., Shahisavandi M., Akbari A., Emami A., Lotfi M., Rostamhosseinkhani M., Barzegar Z., Kabiri M., Zeraatpisheh Z., Farjoud-Kouhanjani M., Jafari A., Sasannia E., Ashrafi S., Nazeri M., Nasiri S. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr*. 2021 Oct; 17 (5): 495–499. doi: 10.1007/s12519-021-00457-6.

13. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021 Jun; 38: 51–57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
14. Некрасова Ю.Ю., Горшков К.М., Колесов Д.В., Борисов И.В., Канарский М.М., Архангельский Я.А., Ветишева М.С., Петрова М.В. Нейрокогнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19: патогенез и направления реабилитации. *Трудный пациент.* 2021; 19 (6): 8–17. doi: 10.224412/2074-1005-2021-6-8-17. [Nekrasova Yu.Yu., Gorshkov K.M., Kolesov D.V., Borisov I.V., Kanarskiy M.M., Arkhangelskiy Ya.A., Vetsheva M.S., Petrova M.V. Neurocognitive impairments in post-COVID patients: pathogenesis and rehabilitation methods. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient.* 2021; 19 (6): 8–17. doi: 10.224412/2074-1005-2021-6-8-17 (in Russian)]
15. Эверт Л.С., Бахшиева С.А., Потупчик Т.В., Боброва Е.И., Ахмельдинова Ю.Р. Рецидивирующие головные боли у детей и подростков с астеническим синдромом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; 4: 76–82. doi: 10.20333/2500136-2018-4-76-82. [Evert L.S., Bakshiyeva S.A., Potupchik T.V., Bobrova E.I., Akhmedinova Yu.R. Recurrent headaches in children and adolescents with asthenic syndrome. *Siberian Medical Review.* 2018; 4: 76–82. doi: 10.20333/2500136-2018-4-76-82. (in Russian)]
16. Щедеркина И.О., Овсянников, Д.Ю., Глазырина А.А., Ивин Н.О., Бронина Н.В., Кузнецова А.А., Горев В.В. Астенический синдром у детей и подростков: выбор терапии. *Нервные болезни.* 2021; 2: 20–28. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12322. [Shchederkina I.O., Ovsyannikov, D.Yu., Glazyrina A.A., Ivin N.O., Bronina N.V., Kuznesova A.A., Gorev V.V. Asthenic Syndrome in Children and Adolescents: Choice of Treatment Nervnye Bolezni. 2021; 2: 20–28. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12322 (in Russian)]
17. Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N., Gunasekera P, Morice A.H., Crooks M.G. Post-COVID-19 Symptom Burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung.* 2021 Apr; 199 (2): 113–119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z.
18. Lorkiewicz P, Waszkiewicz N. Biomarkers of Post-COVID Depression. *J Clin Med.* 2021 Sep 14; 10 (18): 4142. doi: 10.3390/jcm10184142.
19. Nazari S, Azari Jafari A, Mirmoeeni S, Sadeghian S, Heidari M.E., Sadeghian S, Assarzagagan F, Puormand S.M., Ebadi H, Fathi D., Dalvand S. Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2021 May; 11 (5): e02025. doi: 10.1002/brb3.2025.
20. Наумов К.М., Андреева Г.О., Баженов Д.А. Дифференцированный подход к коррекции вегетативных нарушений при постковидном синдроме. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2021; 40 (S4): 88–91 [Naumov K.M., Andreeva G.O., Bazhenov D.A. Differentiated approach to the correction of autonomic disorders in long COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2021; 40 (S4): 88–91 (in Russian)]
21. Ortona E., Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J.* 2022 Feb 3; 59 (2): 2102245. doi: 10.1183/13993003.02245-2021.
22. Kermanshahi S., Gholami M., Motaghinejad M. Can Infection of COVID-19 Virus Exacerbate Alzheimer's Symptoms? Hypothetic Possible Role of Angiotensin-Converting Enzyme-2/Mas/Brain-Derived Neurotrophic Factor Axis and Tau Hyper-phosphorylation. *Adv Biomed Res.* 2020 Aug 28; 9: 36. doi: 10.4103/abr.abr\_72\_20.
23. Morrow A.K., Ng R., Vargas G., Jashar D.T., Henning E., Stinson N., Malone L.A. Postacute/Long COVID in Pediatrics: Development of a Multidisciplinary Rehabilitation Clinic and Preliminary Case Series. *Am J Phys Med Rehabil.* 2021 Dec 1; 100 (12): 1140–1147. doi: 10.1097/RHM.0000000000001896.
24. Хамитова Л.И., Серебрякова Е.Н. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей, проживающих в г. Челябинске, и состояние здоровья детей в течение 6 месяцев после перенесённой инфекции COVID-19. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2021; 2: 124–130. doi: 10.34710/Chel.2021.82.54.012. [Khamitova L. I., Serebryakova E. N. Characteristics of the course of new coronavirus infection in children living in Chelyabinsk and the health state of children during 6 months after the transferred COVID-19 infection. *Pediatric Bulletin of the South Ural.* 2021; 2: 124–130. doi: 10.34710/Chel.2021.82.54.012. (in Russian)]
25. Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А., Нарциссов Я.Р., Максимова Л.Н. Эффективность метаболической терапии нарушений нейровегетативного статуса у детей с острыми респираторными инфекциями. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2017; 4: 26–31. [Hlypovka Yu.N., Ploskireva A.A., Ruzhencova T.A., Narcissov Ya.R., Maksimova L.N. Effektivnost' metabolitnoy terapii narushenij nejrovegetativnogo statusa u detej s ostrymi respiratornymi infekcijami. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktualnye voprosy.* 2017; 4: 26–31 (in Russian)]
26. Тюкина Е.С., Шешегова Е.В., Нарциссов Я.Р. Комплексное применение отечественных метаболических препаратов в педиатрии. *Доктор. Ру.* 2017; 15 (144): 38–42. [Tyukina E.S., Sheshegova E.V., Narcissov Ya.R. Kompleksnoe primenenie otechestvennyh metabolitnyh preparatov v pediatrii. *Doktor. Ru.* 2017; 15 (144): 38–42. (in Russian)]
27. Li C.Y. Can glycine mitigate COVID-19 associated tissue damage and cytokine storm? *Radiat Res.* 2020 Sep 16; 194 (3): 199–201. doi: 10.1667/RADE-20-00146.1.
28. Galmés S., Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients.* 2020 Sep 8; 12 (9): 2738. doi: 10.3390/nu12092738.
29. Beignohammadi M.T., Bitarafan S., Hoseindokht A., Abdollahi A., Amoodeh L., Mahmoodi Ali Abadi M., Foroumandi M. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020 Jul 6; 21 (1): 614. doi: 10.1186/s13063-020-04547-0/.
30. Calder P.C. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020 May 20; 3 (1): 74–92. doi: 10.1136/bmjnph-2020-000085.

## Информация об авторах

Серебрякова Елена Николаевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

Жмаева Лилия Ильдаровна — врач-педиатр участковый, ГАУЗ «Детская городская клиническая поликлиника № 1», Челябинск, Россия

## About the authors

Serebryakova Elena Nikolaevna — D.Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Pediatrics, South Ural State Medical University, Russia

Zhmaeva Liliya Il'darovna — Pediatrician, Children's City Clinical Polyclinic No. 1, Chelyabinsk, Russia

## Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

А. Д. ДАУДОВА<sup>1</sup>, Р. О. АБДРАХМАНОВА<sup>1</sup>, \*А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ<sup>1</sup>, Ю. З. ДЕМИНА<sup>1</sup>,  
М. О. РУБАЛЬСКИЙ<sup>2</sup>, О. В. РУБАЛЬСКИЙ<sup>1</sup>, М. А. САМОТРУЕВА<sup>1</sup>, О. А. БАШКИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup> Городская диагностическая лаборатория, Астрахань, Россия

## Prospects for Phagotherapy of Bacterial Infections Associated with the Provision of Medical Care

ADILYA D. DAUDOVA<sup>1</sup>, RADMILA O. ABDRAKHMANOVA<sup>1</sup>, \*ANNA. L. YASENYAVSKAYA<sup>1</sup>,  
JULIA Z. DEMINA<sup>1</sup>, MAKSIM O. RUBALSKY<sup>2</sup>, OLEG V. RUBALSKY<sup>1</sup>,  
MARINA. A. SAMOTRUEVA<sup>1</sup>, OLGA A. BASHKINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup> City Diagnostic Laboratory, Astrakhan, Russia

### Резюме

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются медицинской и социально-экономической проблемой глобального масштаба. Внутрибольничные инфекции (ВБИ) занимают одно из ведущих мест в ряду причин смертности населения Российской Федерации. Порядка 60–70% всех ВБИ связаны с использованием медицинских имплантатов различного профиля. В биоплёнках предметов медицинского назначения с высокой вероятностью обнаруживаются *Pseudomonas aeruginosa*, различные виды стрептококков, стафилококков, *Escherichia coli*, энтерококки (*Enterococcus faecalis*), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, представители рода *Acinetobacter*. Отличительной особенностью микробов, вызывающих ИСМП, является поли- или даже пан-резистентность микробов к рекомендуемым антимикробным препаратам. Поиск методов и средств по её преодолению является приоритетной задачей современной медицины. Фаготерапия представляется одним из логичных и перспективных путей борьбы с бактериями, устойчивыми к общепринятой терапии. В статье изложены преимущества и негативные аспекты фаготерапии, представлен обзор успешного применения моно- и комбинированных препаратов бактериофагов в эксперименте и клинике, а также современные направления использования бактериофагов не только с лечебной, но и с профилактической целью, основанные на последних достижениях генной инженерии и биотехнологии.

**Ключевые слова:** бактериофаг; инфекции, связанные с медицинской помощью; биоплёнки; фаготерапия

**Для цитирования:** Даудова А. Д., Абдрахманова Р. О., Ясенявская А. Л., Демина Ю. З., Рубальский М. О., Рубальский О. В., Самотруева М. А., Башкина О. А. Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 56–63. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-56-63>.

### Abstract

Healthcare-associated infections (HAIs) are a global medical and socioeconomic problem. Nosocomial infections occupy one of the leading places among the causes of death in the Russian Federation. About 60–70% of all nosocomial infections are associated with the use of medical implants of various profiles. *Pseudomonas aeruginosa*, various types of streptococci, staphylococci, *Escherichia coli*, enterococci (*Enterococcus faecalis*), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, and representatives of the genus *Acinetobacter* are highly likely to be found in biofilms of medical supplies. A distinctive feature of microbes that cause HAIs is poly- or even pan-resistance of microbes to recommended antimicrobials. The search for methods and means to overcome is a priority task of modern medicine. Phage therapy seems to be one of the logical and promising ways to combat bacteria that are resistant to conventional therapy. The article outlines the advantages and disadvantages of phage therapy, provides an overview of the successful use of mono- and combined preparations of bacteriophages in the experiment and clinic, as well as modern directions for the use of bacteriophages not only for therapeutic, but also for prophylactic purposes, based on the latest achievements of genetic engineering and biotechnology.

**Keywords:** bacteriophage; healthcare-associated infections; biofilms; phagotherapy

**For citation:** Daudova A. D., Abdrakhmanova R. O., Yasyenyavskaya A. L., Demina Yu. Z., Rubalsky M. O., Rubalsky O. V., Samotrueva M. A., Bashkina O. A. Prospects for phagotherapy of bacterial infections associated with the provision of medical care. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 11–12: 56–63. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-56-63>.

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: Бакинская ул., 121. Астраханский ГМУ, г. Астрахань, Россия. E-mail: yasen\_9@mail.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 121 Bakinskaya st., Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. E-mail: yasen\_9@mail.ru

Стратегической задачей здравоохранения является обеспечение качества медицинской помощи и создание безопасной среды пребывания для пациентов и персонала в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность. Борьба с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляет собой одну из важнейших составляющих этой задачи, что обусловлено их распространением, негативными последствиями для здоровья пациентов, персонала и значительными затратами на лечение и реабилитацию больных. Согласно общепринятому определению, к ИСМП относят инфекции у пациентов, связанные с оказанием любых видов медицинской помощи в различных лечебно-профилактических и немедицинских учреждениях, а также случаи инфицирования медицинских работников в результате их профессиональной деятельности [1].

Согласно статистическим данным, опубликованным ВОЗ, ИСМП регистрировались у 5,7–19,1% пациентов. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) частота ИСМП достигала 42,7 случаев на 1000 пациентов в сутки. В мире ежегодно у 1,7 млн госпитализированных пациентов возникают осложнения в виде ИСМП. При этом один из 17 случаев ИСМП заканчивается летально [2].

Заболеваемость ИСМП в России выросла с 0,9 на 1000 пациентов в 2005 г. до 3,81 на 1000 пациентов в 2020 г. при регистрируемом количестве ИСМП до 2,3 млн случаев в год [3]. В ряду причин смертности населения в Российской Федерации ИСМП занимают десятое место. Суммарный годовой экономический ущерб системы здравоохранения в России, связанный с ИСМП, составляет 10–15 млрд рублей [4, 5].

Чаще всего (около 60–70%) ИСМП связаны с использованием медицинских имплантатов [6]. Поверхности имплантируемых медицинских устройств (катетеров, искусственных суставов, сердечных клапанов, кардиостимуляторов, контактных линз, вентиляционных трубок и других) могут инфицироваться бактериями, которые образуют биоплёнку. Образование бактериальных биоплёнок часто приводит к удалению имплантатов с последующей их заменой, длительному и не всегда успешному лечению ИСМП. В биоплёнках на предметах медицинского назначения часто идентифицируются различные виды стрептококков, стафилококков, эшерихии, энтерококки, клебсиеллы, протеи, ацинетобактерии, а также грибы. Особое значение в развитии биоплёнок имеет синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) [7, 8].

Имплантат-ассоциированные инфекции могут поражать различные органы и системы, что преимущественно связано с локализацией инфицированного имплантата.

Инфицированные внутрисосудистые катетеры являются причиной инфекций, ассоциированных с центральным сосудистым доступом (CLABSI), в результате чего развиваются инфекции первичного кровотока [9].

Имплантат-ассоциированные инфекции, связанные с ортопедическими устройствами, часто являются рецидивирующими и приводят к хроническим болям, неподвижности, что, в свою очередь, завершается отказом от протеза после операции [10]. В ортопедии подавляющее число инфекций, связанных с имплантатами, вызываются золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) и эпидермальным стафилококком (*Staphylococcus epidermidis*) [11, 12]. Септический артрит и остеомиелит — основные осложнения, причиной которых являются перечисленные патогены [13–17].

По показателям заболеваемости и смертности катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей (CAUTI) относятся к числу наиболее распространённых ИСМП как среди имплантат-ассоциированных инфекций, так и в целом среди ИСМП [18–20]. Наиболее часто они вызываются уропатогенной кишечной палочкой (УПЭК), энтерококками, *Proteus mirabilis* или *Paeruginosa* [21]. Эти уропатогены образуют биоплёнку вне и внутри просвета катетера, что способствует формированию восходящих инфекций.

Использование кардиоимплантируемых электронных устройств (СIED), включая кардиостимуляторы и имплантируемые кардиовертердефибрилляторы, в значительной мере повысило качество лечения профильных больных. Однако бактериальное инфицирование устройств, рассчитанное на длительное функционирование, представляет собой большую проблему из-за сложности осуществления и малой эффективности лечебных мероприятий при ИСМП, обусловленных имплантированием [22–24].

ИСМП в виде внутрибольничных пневмоний, связанных с искусственной вентиляцией лёгких, развиваются при проникновении через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) бактерий, образующих биоплёнку. Те, в свою очередь, становятся резервуаром, создающим условия для распространения инфекции в стерильные нижние дыхательные пути и паренхиму лёгких [25–28]. Среди патогенов, образующих биоплёнку на ЭТТ, часто выявляются стрептококки, стафилококки [29], дрожжеподобные грибы [30, 31], псевдомонады [32].

В России, по данным НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск), ИСМП наиболее часто вызываются *Paeruginosa* (35%), *Acinetobacter baumannii* (15%), представителями семейства Enterobacteriaceae (45%), в частности *Klebsiella pneumoniae* (14%), *Escherichia coli* (13%) [33].

Характерной особенностью возбудителей, вызывающих ИСМП, является поли- или даже пан-

резистентность к рекомендуемым антибактериальным препаратам. Одним из вариантов преодоления столь угрожающего явления является фаготерапия.

Фагосодержащие композиции, применяемые с лечебной и профилактической целью, имеют ряд неоспоримых преимуществ перед антибактериальными препаратами [34, 35]:

- бактериофаги реплицируются в месте инфекции, размножаясь до тех пор, пока есть так называемые таргетные бактерии;
- фаги обладают специфической бактерицидной активностью в отношении бактерий, что способствует нацеленной деконтаминации и не вызывает нарушений со стороны нормального микробиома организма;
- фаготерапия актуальна для лиц с аллергией к антибиотикам;
- бактериофаги не обладают токсическими и канцерогенными свойствами;
- фагосодержащие препараты могут быть использованы в терапии пациентов различных возрастных групп, в том числе пожилых и детей раннего возраста;
- фаги, являясь природным генетически чужеродным для макроорганизма агентом, оказывают стимулирующее влияние на клеточное и гуморальное звено иммунной системы;
- производство фагосодержащих препаратов высокорентабельно и имеет неограниченные ресурсные возможности.

Лечебно-профилактические бактериофаги проявляют достаточно высокую эффективность при пищевых инфекциях, гнойно-септических заболеваниях кожных покровов, кровеносной системы, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы.

Моно- или комбинированные препараты бактериофагов применяли в отделениях реанимации новорождённых для купирования ИСМП, вызванных *S.aureus* и *K.pneumoniae*. Бактериофаги назначались после идентификации возбудителя и определения его чувствительности к фагу. Наличие высокой литической активности фага позволяло включить его в терапию [36].

Препарат, содержащий стафилококковый бактериофаг, авторы применяли местно (кожные покровы, слизистая полости рта) и системно, вводя в составе питательной смеси. Частота внутрибольничного инфицирования *S.aureus* в ходе трёх вспышек составляла 22,2, 54,5 и 50,0%. После применения бактериофага наблюдалась полная элиминация возбудителя. Препарат обеспечивал высокую степень лизиса *S.aureus*, в том числе и в отношении метициллинорезистентных штаммов (MRSA). Данное исследование позволило оценить не только терапевтический, но и противоэпидемический эффект от применения бактериофагов.

Последующий мониторинг показал, что на протяжении последующих 2 мес. после окончания терапии в отделении не было зафиксировано ни одной вспышки ИСМП, вызванной *S.aureus*, несмотря на повторные заносы инфекции [36].

Для купирования вспышки, вызванной *K.pneumoniae*, использовали комбинированный фагосодержащий препарат «Секстафаг». Частота встречаемости клебсиелл среди госпитализированных лиц во время вспышки инфекции составляла 19%. После топического и перорального применения препарата внутрибольничное инфицирование *K.pneumoniae* не регистрировалось, в том числе и в течение месяца после окончания терапии [36].

Описан случай успешного применения бактериофагов у пациентки с почечным трансплантатом, осложнённым развившейся флегмоной забрюшинного пространства, флегмоной бедра, абсцессом ягодицы и сепсисом. Из крови была выделена полирезистентная *K.pneumoniae*, чувствительная только к цефотаксиму, интестифагу и поливалентному пиобактериофагу. На фоне комплексной терапии, включавшей антибиотикотерапию и введение фагосодержащего препарата в рану, была отмечена быстрая положительная динамика: уменьшение раневого отделяемого, прекращение прогрессирования некроза, появление грануляций. Продолжение терапии способствовало полной элиминации возбудителя. Пациентка была выписана с функционирующим почечным трансплантатом [37].

Известен опыт совместного применения фага ОМКО 1 и цефтазидима при лечении осложнения, вызванного мультирезистентным штаммом (MDR) *Raeruginosa*. Инфекция возникла после трансплантации дуги аорты. Повторная замена трансплантата была невозможна, изолированная антибиотикотерапия демонстрировала недостаточную эффективность. Было принято решение о комбинированной терапии фагом и антибиотиком, которая привела к полной эрадикации патогена [38].

Интересен опыт применения адаптированных к госпитальной микрофлоре бактериофагов в отделении реанимации новорождённых при распространении синегнойной инфекции. В профилактических целях синегнойный фаг применяли всем новорождённым перорально, а также в увлажнительных камерах аппаратов искусственной вентиляции и путём распыления во внешней среде палаты, благодаря чему было достигнуто снижение внутрибольничной заболеваемости инфекцией синегнойной этиологии в 11 раз [39].

Положительная динамика наблюдалась при использовании бактериофагов в терапии 30 случаев послеожогового сепсиса, вызванного резистентными к антибиотикам штаммами *Raeruginosa*. Местное лечение заключалось в нанесении по-

вязок, пропитанных фагами. В 50% случаев отмечалось клиническое улучшение, сопровождавшееся появлением грануляций. В 18 из 30 случаев констатировали прирост кожного лоскута. В 8 из 30 случаев инфекция была ликвидирована [40].

Применение фагосодержащих композиций при лечении гнойных инфекций, вызванных *S.aureus*, сопровождалось клиническим излечением в 93% из 550 случаев у взрослых пациентов и 95,5% из 90 детей [41].

Описан успешный клинический опыт применения бактериофагов в лечении тяжёлых перитонеальных инфекций, вызванных *Paeruginosa*, *E.faecium*, *E.coli*, *E.bovis* [42].

Описана высокая эффективность поливалентного пиобактериофага для лечения инфекционных осложнений хирургических ран, вызванных *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, а также ассоциациями стафилококков с грамотрицательными бактериями (*E.coli* и *Proteus vulgaris*). Применение бактериофага сокращало сроки заживления ран в 2–2,5 раза. Пиобактериофаг применялся также аэрозольно для обработки помещений хирургического отделения с целью профилактики распространения госпитальной инфекции [43].

Эффективность применения бактериофагов подтверждена экспериментальными данными.

На моделях пневмонии, абсцесса печени и раневой инфекции, вызванных *K.pneumoniae*, введение фагов уменьшало тяжесть заболевания и повышало выживаемость экспериментальных животных [44–46].

Лечение экспериментальной инфекции у мышей, вызванной полирезистентной клебсиеллой пневмонии типа 258 (ST258), проводили с помощью двух литических фагов, которые были выделены из сточных вод. Исследования продемонстрировали высокую эффективность фаготерапии, а также потенцирование совместного применения двух фагов одновременно. Выживаемость животных в эксперименте зависела в большей степени не от дозы препарата, а от сроков начала терапии. Чем раньше начинали терапию, тем она была эффективнее. Так, выживаемость мышей, которым введение препарата осуществляли через 1 ч после инфицирования, была значительно выше по сравнению с группами животных, которым терапию начинали через 8 или 24 ч [47].

Исследование влияния бактериофагов на выживаемость и показатели миелогенеза у иммуносупрессированных мышей линий СВА после пересадки костного мозга при инфицировании сублетальными и летальными дозами *Staphylococcus aureus* продемонстрировало снижение бактериального высева из печени и селезёнки на 90%, а также усиление миелопоза, что проявилось в увеличении числа лейкоцитов в крови и числа миелоцитов в костном мозге [48].

На модели экспериментальной септицемии, вызванной метициллинорезистентным штаммом *Paeruginosa*, также была показана высокая эффективность фаготерапии. Однократное внутрибрюшинное введение бактериофага через 45 мин после инфицирования позволило достичь 100% выживаемости животных в сравнении с контрольной группой. Отсрочка введения бактериофага снижала эффективность фаготерапии на 50% [49].

95% выживаемость экспериментальных животных была достигнута при фаготерапии на модели фиброзного кистоза лёгких у мышей, инфицированных метициллинорезистентным штаммом *Paeruginosa*. Превентивное применение препарата в течение 4 дней позволило достичь 100% выживаемости экспериментальных животных. Продемонстрирована перспективность применения бактериофагов при лечении лёгочной патологии, вызванной антибиотикорезистентными бактериями, а также успешность профилактического направления их применения [50].

Множество положительных характеристик бактериофага как природного терапевтического агента не исключает некоторых особенностей его применения:

- бактерия, элиминация которой ожидается, должна быть чувствительна к бактериофагу, что требует предварительного исследования;
- после введения фаги могут очень быстро рассеиваться по всему организму, достигая почти каждого органа, но выработка антител ограничивает продолжительность их циркулирования;
- фаги не всегда являются литическими, поэтому необходим контроль интегративной активности;
- требуется соблюдать осторожность при лечении бактериофагами инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в связи с риском развития эндотоксического шока;
- во время приготовления фаговых препаратов следует избегать их контаминации бактериями и бактериальными токсинами;
- следует учитывать вероятность инактивации фагов при их стерилизации;
- высокая специфичность бактериофагов ограничивает спектр таргетных клеток;
- фаготерапия в сочетании с антибиотиками усиливает взаимодействие между фагами и бактериями, расширяя генный обмен путём трансдукции, что приводит к адаптации микробиоты [51].

Одним из путей преодоления негативных аспектов применения бактериофагов является использование эндолизина — выделенного фагового литического фермента.

В эксперименте *in vivo* продемонстрирована высокая антибактериальная эффективность фермента лизина, выделенного из стрептококкового фага. Муреингидролаза (лизин) обладает специ-

фической активностью в отношении патогенных стрептококков групп А, С, Е. Результаты экспериментального исследования на животных, полученные американскими учёными, продемонстрировали как бактерицидную активность фермента, так и снижение колонизирующей способности микробов при превентивном введении [52].

Описаны экспериментальные исследования по слиянию лизинов и Fc-фрагмента человеческого IgG с образованием функционального гомодимера + лизобелка или «лизибоди» (от *англ.* lysin and antibody) [53]. Пептидогликан-связывающий домен данной конструкции взаимодействует с пептидогликаном клеточной стенки бактерий. При этом Fc-фрагмент Ig связывается с системой комплемента, что в дальнейшем усиливает фагоцитоз и способствует элиминации бактерий как *in vitro*, так и *in vivo* на модели мышинного сепсиса.

Продемонстрирована эффективность данных гибридов в отношении метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Однако грамотрицательные бактерии не чувствительны к действию лизинов из-за наличия наружной мембраны в оболочке [54].

Фаготерапия будущего — это персонализированная фаготерапия. Индивидуально подобранные бактериофаги — уникальное средство борьбы с инфекциями, которые торпидны к лечению антибиотиками. Персонализированная фаготерапия подразумевает эксклюзивную методику подбора эффективных фагов с учётом изменчивости возбудителей и выраженности иммунного ответа со стороны макроорганизма [36, 51].

Сотрудниками Научно-методического центра по изучению и идентификации бактериофагов Роспотребнадзора, созданного на базе МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, разработан алгоритм персонализированного подхода к фаготерапии ИСМП в ОРИТ стационаров Российской Федерации [55].

Первый этап включает определение чувствительности штамма-возбудителя ИСМП к бактериофагу. Сложность этапа заключается в том, что часто одноимённые препараты с единым составом и спектром литической активности отличаются друг от друга. Смена состава коктейля обоснована и обеспечивает более высокую эффективность в борьбе с внебольничными инфекциями, но создаёт препятствия при лечении ИСМП, т. к. тестируемый в лаборатории препарат и препарат, назначаемый пациенту, могут отличаться [55].

Следующий этап — оценка иммунного ответа организма, что особенно актуально при рецидивирующих инфекциях и повторном применении бактериофагов. Показано, что фагнейтрализующие IgG-антитела возникают спустя 2–3 нед. после окончания фаготерапии и являются фагоспецифическими, в связи с чем возникает необходи-

мость замены фага, к которому сформировалась невосприимчивость [55].

На заключительном этапе необходимо выбрать и обосновать оптимальную фармакологическую форму и способ введения бактериофага. В этом аспекте учитывается локализация инфекции, а также биологические свойства штамма фага, в том числе длительность его персистенции в организме [55].

По данным ряда авторов, персонализированная фаготерапия ИСМП, вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью, повышает эффективность лечения от 40 до 70% [55, 56].

Для быстрого доступа к эффективным терапевтическим фагам обосновано создание фаговых библиотек или банков фагов. Этому способствует обилие и разнообразие фагов как в окружающей среде, так и в организме человека. Однако, несмотря на увеличение количества попыток создания подобных библиотек в последнее время, число фаговых банков и информация, содержащаяся в них, требует доработки и совершенствования [57].

Не все фаги являются терапевтическими. Для того, чтобы фаг мог быть включен в фаговый банк, необходимо произвести полную расшифровку генома с исключением наличия генов токсичности, резистентности, интеграции, обозначить круг клеток-хозяев. Фаг должен проявлять высокую литическую активность [58, 59]. Оцениваются также такие критерии, как высокий выход фага, идентифицированный рецептор, антибиоплёночная активность, низкая индукция резистентности, стабильность при хранении и доклиническая оценка бактериофагов (например, безопасность, эффективность, фармакодинамика и фармакокинетика, иммунные реакции человека) [60, 61].

Генная инженерия, обмен библиотеками фагов позволят создать благоприятные условия для создания глобальной библиотеки фагов, что в итоге будет способствовать максимальному антимикробному покрытию и преодолению полирезистентности наиболее распространённых зоокоммиальных патогенов, таких как группа ESKAPE (*E.faecium*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *Paeruginosa* и виды *Enterobacter*) [62].

Ещё одним перспективным направлением применения бактериофагов является использование продуктов фагового лизиса бактерий для стимуляции иммунной системы. В частности, подобные вакцинные препараты были использованы в ветеринарной практике для профилактики стафилококковых инфекций, вызванных MRSA. Аналогичные лизаты производились также для лечения инфекций у людей [63].

Обосновано и успешно зарекомендовало себя использование бактериофагов в качестве средств, прерывающих цепочку передачи госпитальных

инфекций. Данное направление подразумевает применение фагов для деконтаминации поверхностей, медицинского инструментария, обеззараживания рук медперсонала, а также интраназальное и пероральное применение у носителей MRSA [63, 64].

## Заключение

Оптимизация размножения фагов, методов их очистки, аспекты безопасности и эффективности фагосодержащих препаратов — это вопросы, которые сохраняют чрезвычайную актуальность и требуют скорейшего решения.

## Литература/References

1. Косова А.А., Чалана В.И. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в стационарах России: опыт мета-анализа заболеваемости. Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2018; 12: 57–64. [Kosova A.A., Chalapa V.I. Infections associated with giving medical care in hospitals of Russia: experience of meta analysis of morbidity. Public Health and Life Environment — PH&LE. 2018; 12: 57–64. (in Russian)]
2. Haque M., Sartelli M.O., McKimm J., Bakar M.A. Health care-associated infections — an overview. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 2321–2333. doi: 10.2147/idr.s177247.
3. Бруси́на Е.Б., Зуева Л.П., Ковали́шена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Брико Н.И., Акимкин В.Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 4–10. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-10. [Brusina E.B., Zuyeva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Feldblum I.V., Akimkin V.G. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17(6): 4–10. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-10 (in Russian)]
4. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Бруси́на Е.Б., Зуева Л.П., Ковали́шена О.В., Стасенко В.Л., Тутельян А.В., Фельдблюм И.В., Шкари́н В.В. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по её положениям. Нижний Новгород, «Ремедиум-Поволжье», 2012; 84. [Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Briko N.I., Brusina E.B., Zuyeva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Tutelyan A.V., Feldblum I.V., Shkarin V.V. Nacional'naya koncepciya profilaktiki infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi, i informacionnyj material po ee polozheniyam. Nizhnij Novgorod, «Remedium-Povolzh'e», 2012; 84 (in Russian)]
5. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., Ежлова Е.Б., Игонина Е.П., Покровский В.И., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Краевой С.А., Костенко Н.А., Брико Н.И., Бруси́на Е.Б., Зуева Л.П., Фельдблюм И.В., Шкари́н В.В., Козлов Р.С., Стасенко В.Л., Голубкова А.А., Сухих Г.Т., Припутневич Т.В., Шмаков Р.Г., Зубков В.В., Шкода А.С., Шумилов В.И., Митрохин С.Д., Ершова О.Н., Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Иванов И.В., Швабский О.Р., Шестопалов Н.В. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации. Медицинский алфавит. 2017; 4 (38): 5–9. [Naigovzina N.B., Popova A.Yu., Biryukova E.E., Ezhlova E.B., Igonina E.P., Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Kraevoy S.A., Kostenko N.A., Briko N.I., Brusina E.B., Zuyeva L.P., Feldblum I.V., Shkarin V.V., Kozlov R.S., Stasenko V.L., Golubkova A.A., Sukhikh G.T., Priputnevich T.V., Shmakov R.G., Zubkov V.V., Skoda A.S., Shumilov V.I., Mitrokhin S.D., Ershova O.N., Selkova E.P., Grenkova T.A., Ivanov I.V., Shvabsky O.R., Shestopalov N.V. Optimizatsiya sistema mer bor'by i profilaktiki infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi v Rossijskoj Federacii. Medicinskij alfavit. 2017; 4 (38): 5–9. (in Russian)]
6. Bryers J.D. Medical Biofilms. *Biotechnol Bioeng.* 2008; 100 (1): 1–18. doi: 10.1002/bit.21838.
7. Donlan R.M. Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7 (2): 277–81. doi: 10.3201/eid0702.010226.
8. Pour N.K., Dusane D.H., Dhakephalkar P.K., Zamin F.R., Zinjarde S.S., Chopade B.A. Biofilm formation by *Acinetobacter baumannii* strains isolated from urinary tract infection and urinary catheters. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011; 62 (3): 328–338. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00818.x.
9. Haddadin Y., Annamaraju P., Regunath H. Central Line Associated Blood Stream Infections. 2022 Nov 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 28613641.
10. Cherry J.D., Yogeve R., Harrison G.J., Tan T., Kaplan S.L., Steinbach W.J., Hotez P.J. Infections related to prosthetic or artificial devices. In Feigin, Cherry, Demmier and Kaplan: *Textbook of Pediatric Diseases*, 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders. 2013; 1015–1043.
11. Campoccia D., Montanaro L., Arciola C.R. The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance *Biomaterials.* 2006; 27 (11): 2331–2339. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.044.
12. Kalita S.J., Verma S. Nanocrystalline hydroxyapatite bioceramic using microwave radiation: synthesis and characterization. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2010; 30(2): 295–303. doi: 10.1016/j.msec.2009.11.007.
13. Harris L.G., Richards R.G. Staphylococci and implant surfaces: a review. *Injury.* 2006; 37 Suppl 2: 3–14. doi: 10.1016/j.injury.2006.04.003.
14. Teteryc D., Ferry T., Lew D., Stern R., Assal M., Hoffmeyer P., Bernard L., Uckay I. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. *Int J Infect Dis.* 2010; 14 (10): 913–918. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.014.
15. Wright J. A., Nair S. P. Interaction of staphylococci with bone. *Int J Med Microbiol.* 2010; 300 (2–3): 193–204. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.10.003.
16. Rohde H., Burandt E., Siemssen N., Frommelt L., Burdelski C., Wurster S., Stefanie Scherpe S., Davies A.P., Harris L.G., Horstkotte M.A., Knobloch J.K.-M., Ragnath Ch., Kaplan J.B., Mack D. Polysaccharide intercellular adhesion or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections. *Biomaterials.* 2007; 28 (9): 1711–1720. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.046.
17. Eposito S., Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 (4): 287–293. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.010
18. Umscheid C.A., Mitchell M.D., Doshi J.A., Agarwal R., Williams K., Brennan P.J. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Cont Hosp Epidemiol.* 2011; 32 (2): 101–114. doi: 10.1086/657912.
19. Cortese Y.J., Wagner V.E., Tierney M., Devine D., Fogarty A. Review of catheter-associated urinary tract infections and *in vitro* urinary tract models. *J Heal Eng.* 2018; 14: 1–16. doi: 10.1155/2018/2986742.
20. Mandakhlikar K.D., Rahmat J.N., Chiong E., Neoh K.G., Shen L., Tambyah P.A. Extraction and quantification of biofilm bacteria: method optimized for urinary catheters. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 8069. doi: 10.1038/s41598-018-26342-3.
21. Flores-Mireles A.L., Walker J. N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13 (5): 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
22. Sohail M.R., Usman D.Z., Khan A.H., Friedman P.A., Hayes D.L., Wilson W.R., Steckelberg J.M., Stoner S.M., Baddour L.M. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis.* 2007; 45 (2): 166–173. doi: 10.1086/518889.
23. Baman T.S., Gupta S.K., Valle J.A., Yamada E. Risk factors for mortality in patients with cardiac device-related infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2: 129–134. doi: 10.1161/circp.108.816868.
24. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E., Ochoa J.A., Frisch D.R., Ho R.T., Pavri B.B., Kurtz S.M. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (10): 1001–1006. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.033.

25. Cernada M., Brugada M., Golombek S., Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. *Neonatology*. 2014; 105: 98–107. doi: 10.1159/000355539.
26. Pneumatikos I.A., Dragoumanis C.K., Bouros D.E. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology*. 2009; 110 (3): 673–680. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819868e0.
27. Feldman C., Kassel M., Cantrell J., Kaka S., Morar R., Mahomed A.G., Phillips J.I. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 1999; 13 (3): 546–551. doi: 10.1183/09031936.99.13354699.
28. Gil-Perotin S., Ramirez P., Marti V., Sahuquillo J.M., Gonzalez E., Calleja I., Menendez R., Bonastre J. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care*. 2012; 16 (3): 93. doi: 10.1186/cc11357.
29. Friedland D.R., Rothschild M.A., Delgado M., Isenberg H., Holzman I. Bacterial colonization of endotracheal tubes in intubated neonate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127 (5): 525–528. doi: 10.1001/archotol.127.5.525.
30. Trejo-Hernández A., Andrade-Domínguez A., Hernández M., Encarnación S. Interspecies competition triggers virulence and mutability in *Candida albicans* — *Pseudomonas aeruginosa* mixed biofilms. *ISME J*. 2014; 8 (10): 1974–1988. doi: 10.1038/ismej.2014.53.
31. Rodrigues M.E., Lopes S.P., Pereira C.R., Azevedo N.F., Lourenço A., Henriques M., Pereira M.O. Polymicrobial ventilator-associated pneumonia: Fighting *in vitro* *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* biofilms with antifungal-antibacterial combination therapy. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0170433. doi: 10.1371/journal.pone.0170433.
32. Hamet M., Pavan A., Dalle F., Pechinot A., Prin S., Quenot J.-P., Charles P.-E. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012; 38 (8): 1272–1279. doi: 10.1007/s00134-012-2584-2.
33. Решедко Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008; 10 (2): 96–112. [Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Krechikova O.I. et al. Rezistentnost' k antibiotikam gramotricatel'nyh vozбудitelej nozokomial'nyh infekcij v OРИT mnogoprofil'nyh stacionarov Rossii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya*. 2008; 10 (2): 96–112. (in Russian)]
34. Morozova V.V., Vlassov V.V., Tikhonova N.V. Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1696. doi: 10.3389/fmicb.2018.01696.
35. Haq I.U., Chaudhry W.N., Akhtar M.N., Andleeb S., Qadri I. Bacteriophages and their implications on future biotechnology: a review. *Virology*. 2012; 9: 9. doi: 10.1186/1743-422X-9-9.
36. Асланов Б.И., Любимова А.В., Зуева Л.П. Бактериофаги как эффективные противоэпидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2019; 11 (1): 65–70. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70 [Aslanov B.I., Lubimova A.V., Zueva L.P. Bacteriophages as effective antiepidemic agents for control of hospital-acquired infection outbreaks. *Journal Infectology*. 2019; 11 (1): 65–70. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70. (in Russian)]
37. Прокопенко Е.И., Щербакоева Е.О., Ватазин А.В., Будникова Н.Е., Янковой А.Г., Будникова Н.Е., Агафонова С.Г. Применение бактериофага для лечения гнойно-септических осложнений у больной с почечным аллотрансплантатом. *Урология*. 2005; 6: 43–46. [Prokopenko E.I., Shcherbakova E.O., Vatazin A.V., Budnikova N.E., Yankovoy A.G., Budnikova N.E., Agafonova S.G. Primenenie bakteriofaga dlya lecheniya gnojno-septicheskikh oslozhnenij u bol'noj s pochechnym allotransplantatom. *Urologiya*. 2005; 6: 43–46. (in Russian)]
38. Chan V.K., Turner P.E., Kim S., Mojibian H.R., Eleftheriades J.A., Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evol Med Public Health*. 2018; 2018 (1): 60–66. doi: 10.1093/emph/eoy005.
39. Анкина Т.А., Рязанова С.Х., Сергеева Е.Н. Свежевыделенные штаммы возбудителей — важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. «ИмБио». Нижний Новгород: Вакцинология, 2006; 3 [Anikina T.A., Ryzanova S.Kh., Sergeeva E.N. Svezhevydelennye shtammy vozбудitelej — vazhnejshij komponent proizvodstva adaptirovannyh lechebno-profilakticheskikh bakteriofagov. «ImBio». Nizhnij Novgorod, 2006; 3 (in Russian)]
40. Abul-Hassan H.S., El-Tahan K., Massoud B., Gomaa R. Bacteriophage therapy of *Pseudomonas* burn wound sepsis. *Ann. Mediterr Burn Club*. 1990; 3: 262–264.
41. Slopek S., Weber-Dabrowska B., Dabrowski M., Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981–1986. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1987; 35: 569–583.
42. Гостышев В.К., Станоевич У.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Воронаева Е.А., Шкроб Л.О., Матвеевская Н.С., Попов Д.В. Третичный перитонит: возможности его профилактики. *Хирургия*. 2007; 9: 15–18. [Gostishchev V.K., Stanoevich U.S., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Voropaeva E.A., Shkrob L.O., Matvievskaya N.S., Popov D.V. Tretichnyj peritonit: vozmozhnosti ego profilaktiki. *Hirurgiya*. 2007; 9: 15–18. (in Russian)]
43. Хайруллин И.Н., Поздеев О.К., Шаймарданов Р.Ш. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций. *Казанский мед. журнал*. 2002; 4: 258–261. [Khairullin I.N., Pozdeev O.K., Shaimardanov R.Sh. Effektivnost' primeneniya specificheskikh bakteriofagov v lechenii i profilaktike hirurgicheskikh posleoperacionnyh infekcij. *Kazanskiy Med Zhurnal*. 2002; 4: 258–261. (in Russian)]
44. Cao F., Wang X., Wang L., Li Z., Che J., Wang L., Li X., Cao Z., Zhang J., Jin L., Xu Y. Evaluation of the efficacy of a bacteriophage in the treatment of pneumonia induced by multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 752930. doi: 10.1155/2015/752930.
45. Hung C.H., Kuo C.F., Wang C.H., Wu C.M., Tsao N. Experimental phage therapy in treating *Klebsiella pneumoniae*-mediated liver abscesses and bacteremia in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 1358–1365. doi: 10.1128/AAC.01123-10.
46. Chadha P., Katara O.P., Chhibber S. *In vivo* efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice. *Microb Pathog*. 2016; 99: 68–77. doi: 10.1016/j.micpath.2016.08.001.
47. Hesse S., Rajauri M., Wall E., Johnson J., Bliskovsky V., Gottesman S., Adhya S. Phage resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 evolves via diverse mutations that culminate in impaired adsorption. *mBio*. 2020; 11 (1): e02530-19. doi: 10.1128/mBio.02530-19.
48. Zimecki M., Artym J., Kocieba M., Weber-Dabrowska B., Borysowski J., Górski A. Prophylactic effect of bacteriophages on mice subjected to chemotherapy-induced immunosuppression and bone marrow transplant upon infection with *Staphylococcus aureus*. *Med Microbiol Immunol*. 2010; 199 (2): 71–79. doi: 10.1007/s00430-009-0135-4.
49. Vinodkumar C.S., Kalsurmath S., Neelagund Y.F. Utility of lytic bacteriophage in the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in mice. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008; 51 (3): 360–366. doi: 10.4103/0377-4929.42511.
50. Morello E., Sausseureau E., Maura D., Huerre M., Touqui L., Debarbieux L. Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention. *PLoS One*. 2011 Feb 15; 6 (2): e16963. doi: 10.1371/journal.pone.0016963.
51. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Цирульникова О.М. Возможность использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 1 (14): 106–113. [Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Tsiurulnikova O.M. Vozmozhnosti ispol'zovaniya bakteriofagov v hirurgii i transplantologii. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennyh Organov*. 2012; 1 (14): 106–113. (in Russian)]
52. Nelson D., Loomis L., Fischetti V.A. Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98 (7): 4107–4112. doi: 10.1073/pnas.061038398.
53. Raz A., Serrano A., Lawson C., Thaker M., Alston T., Bournazos S., Ravetch J.V., Fischetti V.A. Lysobodies are IgG Fc fusions with lysin binding domains targeting *Staphylococcus aureus* wall carbohydrates for effective phagocytosis. *PNAS*. 2017; 114 (18): 4781–4786. doi: 10.1073/pnas.1619249114.
54. Raz A., Serrano A., Thaker M., Alston T., Fischetti V.A. Lysostaphin lysibody leads to effective opsonization and killing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (10): e01056-18. doi: 10.1128/AAC.01056-18.
55. Алешкин А.В., Селькова Е.П., Еришова О.Н., Савин И.А., Шкода А.С., Бочкарева С.С., Митрохин С.Д., Киселева И.А., Орлова О.Е., Рубальский Е.О., Зулкарнеев Э.Р. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 2 (3): 66–74. [Aleshkin A.V., Selkova E.P., Ershova O.N., Savin I.A., Skoda A.S., Bochkareva S.S., Mitrokhin S.D., Kiseleva I.A., Orlova O.E., Rubalsky E.O., Zulkarneev E.R. Konceptiya personalizirovannoj fagoterapii pacientov otdeleniya reanimacii i intensivnoj terapii, stradayushchih infekcijami, svyazannymi s okazaniem medicinskoj pomoshchi. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Medicina*. 2018; 2 (3): 66–74. (in Russian)]
56. Татальский Д.В. Препараты бактериофагов и комбинации антибиотиков: *in vitro* активность в отношении изолятов *Pseudomonas*

- aeruginosa* ST235 с экстремальной антибиотикорезистентностью. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 4 (18): 242–248. [Tapalsky D.V. Preparaty bakteriofagov i kombinacii antibiotikov: *in vitro* aktivnost' v otnoshenii izolyatov *Pseudomonas aeruginosa* ST235 s ekstremal'noj antibiotikorezistentnost'yu. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya. 2016; 4 (18): 242–248. (in Russian)]
57. Yerushalmy O., Khalifa L., Gold N., Rakov C., Alkalay-Oren S., Adler K., Ben-Porat Sh., Kraitman R., Gronovich N., Ginat K. Sh., Abdalrhman M., Copenhagen-Glazer Sh., Nir-Paz R., Hazan R. The israeli phage bank (IPB). *Antibiotics* (Basel). 2020; 9 (5): 269. doi: 10.3390/antibiotics9050269.
  58. Letarov A.V., Kulikov E.E. Determination of the bacteriophage host range: culture-based approach. *Methods Mol Biol.* 2018; 1693: 75–84. doi: 10.1007/978-1-4939-7395-8\_7.
  59. Merabishvili M., Pirnay J.P., De Vos D. Guidelines to compose an ideal bacteriophage cocktail. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1693: 99–110. doi: 10.1007/978-1-4939-7395-8\_9.
  60. Hesse S., Adhya S. Phage therapy in the twenty-first century: facing the decline of the antibiotic Era; is it finally time for the age of the phage? *Annu Rev Microbiol.* 2019; 73: 155–174. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062535.
  61. Kortright K.E., Chan B.K., Koff J.L., Turner P.E. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe.* 2019; 25: 219–232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014.
  62. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 1079–1081. doi: 10.1086/533452.
  63. Mann N.H. The potential of phages to prevent MRSA infections. *Res Microbiol.* 2008; 159: 400–405. doi: 10.1016/j.resmic.2008.04.003.
  64. Leszczyński P., Weber-Dabrowska B., Kohutnicka M., Luczak M., Górski A. Successful eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) intestinal carrier status in a healthcare worker — case report. *Folia Microbiol (Praha).* 2006; 51: 236–238. doi: 10.1007/BF02932128.

## Информация об авторах

Даудова Адилья Джигангировна — к. м. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

Абдрахманова Радмила Охасовна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

Ясенявская Анна Леонидовна — к. м. н., доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Демина Юлия Заурбековна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570.

Рубальский Максим Олегович — врач клинической лабораторной диагностики ООО «Городская диагностическая лаборатория», Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8918-8921

Рубальский Олег Васильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

Самотруева Марина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.

Башкина Ольга Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851

## About the authors

Adilya D. Daudova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

Radmila O. Abdrakhmanova — Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

Anna L. Yasyavskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Yuliya Z. Demina — Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570.

Maksim O. Rubalsky — Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, City Diagnostic Laboratory, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8918-8921

Oleg V. Rubalsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

Marina A. Samotrueva — MD, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.

Olga A. Bashkina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851

# Существует ли необходимость в широком назначении антибиотиков пациентам с COVID-19?

\*Н. А. КАРОЛИ, А. П. РЕБРОВ

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

## Is There a Need to Widely Prescribe Antibiotics in Patients with COVID-19?

\*NINA A. KAROLI, ANDREY P. REBROV

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

### Резюме

Последние два года пандемия SARS-CoV-2 доминировала во всех аспектах здравоохранения во всем мире, оставляя нередко другие долгосрочные общественные проблемы со здоровьем в тени. Несмотря на то, что COVID-19 является вирусным заболеванием, применение антибиотиков (АБ) у этих пациентов было обычной практикой, особенно в начале пандемии. Использование АБ у больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) достигает более 70% случаев. Подозрение на сопутствующую бактериальную инфекцию, отсутствие эффективных средств лечения НКИ, терминологические проблемы, связанные с определением «пневмония», возможно, были мотивирующим фактором такого широкого использования. Данные проведенных исследований свидетельствуют, что в настоящее время недостаточно доказательств для широкого эмпирического использования антибиотиков у большинства госпитализированных больных, так как общая доля бактериальных инфекций при COVID-19 достаточно низкая. Так, по данным большинства исследователей, сочетанная бактериальная инфекция встречается редко и составляет менее 10%. Необоснованное назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 может привести к осложнениям, которых можно избежать, включая повышенную бактериальную резистентность, инфекцию *Clostridioides difficile*, почечную недостаточность и многое другое. В статье представлена информация о частоте АБ терапии на различных этапах оказания медицинской помощи. Проведен анализ данных о характере антибиотиков, назначаемых у госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 в разных странах. Представлены рекомендации разных стран по АБ терапии у больных COVID-19. **Заключение.** Рассмотренные данные подтверждают несоответствие между необоснованным и чрезмерным назначением антибиотиков пациентам с COVID-19 и малочисленностью доказательств ассоциированных бактериальных инфекций.

**Ключевые слова:** COVID-19; антибиотики; терапия

**Для цитирования:** Кароли Н. А., Ребров А. П. Существует ли необходимость в широком назначении антибиотиков пациентам с COVID-19? *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 64–78. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-64-78>.

### Abstract

Over the past two years, the SARS-CoV-2 pandemic has dominated all aspects of health care around the world, often leaving other long-term public health problems in the background. Despite the fact that COVID-19 is a viral disease, the use of antibiotics in these patients was common practice, especially at the beginning of the pandemic. The use of antibiotics (ABs) in patients with the novel coronavirus infection (NCI) reaches over 70% cases. Suspected concomitant bacterial infection, lack of effective means of treating NCI, terminological problems associated with the definition of «pneumonia» may have been the motivating factor for such widespread use. The data of the conducted studies indicate that there is currently insufficient evidence for the widespread empirical use of antibiotics in the majority of hospitalized patients, as the total proportion of bacterial infections in COVID-19 is quite low. Thus, according to most researchers, combined bacterial infection is rare and is less than 10%. Unjustified prescription of ABs to patients with COVID-19 can lead to complications that could otherwise have been avoided, including increased bacterial resistance, *Clostridioides difficile* infection, kidney failure, and much more. The article provides information on the frequency of AB therapy at various stages of medical care. The analysis of data on the nature of antibiotics prescribed to inpatients and outpatients with COVID-19 in different countries was carried out. Recommendations from different countries on AB therapy in patients with COVID-19 are presented. **Conclusion.** The data reviewed confirm the discrepancy between the unjustified and excessive prescribing of antibiotics to patients with COVID-19 and the small number of evidence of associated bacterial infections.

**Keywords:** COVID-19; antibiotics; therapy

**For citation:** Karoli N. A., Rebrov A. P. Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients with COVID-19? *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 11–12: 64–78. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-64-78>.

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. Б. Казачья, 112, Саратовский ГМУ, г. Саратов, Россия, 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

Последние два года пандемия SARS-CoV-2 доминировала во всех аспектах здравоохранения во всём мире, оставляя нередко другие долгосрочные общественные проблемы со здоровьем в тени. Тем не менее, после COVID-19 мы не должны упускать из виду проблемы, которые будут сохраняться и потенциально могут усугубиться этой пандемией.

Имеющиеся данные о частоте бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 позволяют предположить, что заболеваемость этими инфекциями низкая, но при этом большое число пациентов получает антибиотики при поступлении в стационар или во время госпитализации. Ранняя бактериальная коинфекция зарегистрирована только у 1,2–3,5% пациентов с COVID-19 [1–4]. Отсутствие надёжных эпидемиологических данных в начале фазе пандемии, относительно высокая заболеваемость сопутствующими бактериальными инфекциями в большинстве случаев исследований гриппа и ассоциации бактериальной коинфекции с повышенной заболеваемостью и смертностью больных [5–6], вероятно, влияют на решение врача о начале лечения антибиотиками. Необходимо отметить также актуальные для нашей страны терминологические проблемы с определением характера поражения лёгких при НКИ [7].

Широкое эмпирическое использование противомикробных препаратов может привести к развитию нежелательных явлений, включая развитие устойчивости к ним в долгосрочной перспективе. В течение многих лет ведущие эксперты в области общественного здравоохранения и национальной безопасности били тревогу по поводу растущей угрозы устойчивых к антибиотикам бактерий. Чем больше используется антибиотиков, тем быстрее развиваются бактерии, чтобы противостоять им, что приводит к появлению так называемых «супербактерий» — бактерий, которые чрезвычайно трудно или невозможно вылечить существующими лекарствами. Сведение к минимуму необоснованного назначения антибиотиков имеет решающее значение для замедления распространения этих устойчивых, иногда смертельных патогенов. В то же время появившиеся данные о чрезмерном использовании АБ вызывают опасения в связи с осознанием врачами и специалистами здравоохранения последующего вреда, связанного с ростом бактериальной устойчивости [7].

Следовательно, крайне важно сократить широко распространённое необдуманное использование антибиотиков у пациентов с COVID-19.

Цель работы — обобщение результатов частоты и характера использования антибиотиков у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ).

**Методология.** Для подготовки обзора использовалась база данных «PubMed», «ResearchGate»,

«eLibrary». В качестве ключевых слов использовались «COVID-19», «SARS-COV2» и «antibiotics», «антибиотик». Этот литературный обзор включал оригинальные исследовательские статьи, тематические исследования, серии случаев, обзорные исследования, метаанализы и систематические обзоры, опубликованные с декабря 2019 г. по май 2022 г.

## Частота антибактериальной терапии

Лечение антибиотиками при НКИ в основном применялось в качестве профилактики для предотвращения дальнейших бактериальных коинфекций среди госпитализированных (а порой и у амбулаторных) пациентов, но в некоторых странах было широко распространено (особенно в первый год пандемии) использование противомикробных препаратов при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 как часть стандартного пакета лечения самой инфекции (например, азитромицин в комбинации с гидроксихлорохином) [8].

Данные отдельных исследований и систематических обзоров свидетельствуют, что более 70% пациентов с НКИ получали антибактериальную терапию, преимущественно широкого спектра и часто эмпирически, нередко до получения подтверждения НКИ [2, 3, 9–26]. По данным одного из систематических обзоров (обхват публикацией с ноября 2019 г. по декабрь 2020 г.), из 28093 пациентов 58,7% получали АБ [9]. Процент пациентов, получавших АБ, в анализируемых статьях различался: от 1,3 до 100% охвата, и только в 9,9% статей сообщается о менее чем 50% охвате антибиотиками. Так, например, по данным Национального регистра Кореи (6871 пациент), частота назначения АБ госпитализированным больным составила 43% [27].

Чаще всего АБ назначали пациентам, госпитализированным в ОИТ. Так, по данным ряда исследований, 86–97% пациентов получали в ОИТ антибиотики [3, 15, 17, 28–30]. Также активно антимикробная терапия проводилась в стационарах (74,8%) и меньше всего в смешанных стационарных/амбулаторных условиях (59,3%) [15]. По нашим данным, частота стационарного назначения АБ достигает 90–100% [31].

В то же время, данные одного из систематических обзоров показывают, что в первые шесть месяцев пандемии средняя частота назначения антибиотиков была сходной между пациентами с тяжёлым или критическим заболеванием (75,4%) и пациентами с лёгким или умеренным заболеванием (75,1%) [32]. Аналогичные данные о высокой (77%) частоте назначения АБ пациентам с лёгким течением НКИ сообщали и другие авторы [33].

По данным одного из крупнейших на сегодняшний день обзоров применения антибиотиков у 213 338 взрослых и детей в 716 больницах США, частота их использования у стационарных пациентов с COVID-19 составила 889 дней терапии/1000 койко-дней, из них 932 дней терапии/1000 койко-дней среди стационарных пациентов, поступивших в реанимацию, и 988 дней терапии/1000 койко-дней среди пациентов, нуждающихся в ИВЛ. Среди взрослых стационарных пациентов с COVID-19 получали антибиотикотерапию 77,5% [34].

В 96% случаев назначения АБ госпитализированным пациентам с COVID-19 препарат назначался при поступлении или в течение первых 48 ч после госпитализации, однако есть указания на более поздний период назначения АБ — в среднем семь дней [14, 17, 30, 35]. Обзор назначения антибиотиков в 15 больницах Шотландии показывает, что в 62,4% случаев лечение антибиотиками начинали в день поступления пациента [36]. В исследовании, проведённом среди пациентов с НКИ, 72% пациентов получали противомикробные препараты для лечения инфекций нижних дыхательных путей. Однако респираторные возбудители были идентифицированы только у 6% больных. Антимикробное лечение продолжалось и после положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и отсутствия признаков бактериальной инфекции у большинства пациентов. В целом средняя продолжительность лечения противомикробными препаратами в упомянутом исследовании составила семь дней [37].

По данным одного из исследований, 30% пациентов получили повторный курс антибиотиков, а 11% пациентов получили более 2 курсов антибиотиков во время госпитализации [17]. Это подтверждают и наши собственные данные [31], и данные других авторов [30, 38, 39]. Причём, в отделениях реанимации процент назначения нескольких АБ выше. Так, по данной одной из работ, все пациенты получали антибиотики при поступлении в ОИТ, 75% перешли на второй антибиотик, 55% — на третий, при этом только 9 и 14% пациентов, соответственно, имели положительные результаты посева [38].

Данные метаанализа свидетельствуют, что антибиотики чаще назначались с увеличением возраста пациента (ОР 1,45 на 10 лет, 95% ДИ 1,18–1,77), пациентам на ИВЛ (ОР 1,33 на 10% увеличения, 95% ДИ 1,15–1,54) [15]. По данным шотландского исследования, уровни С-реактивного белка не менее 100 мг/л и наличие ХОБЛ также были положительно связаны с назначением противомикробных препаратов [36]. Интересно, что наличие сопутствующих заболеваний не показало своей значимости в отношении назначения АБ [9]. Ещё в одном исследовании были выявлены следующие факторы, ассоциированные с назначением АБ: ли-

хорадка при поступлении (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,42–6,22), более низкое отношение  $SpO_2/FiO_2$  при поступлении (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,92–0,99), ранее существовавшее заболевание лёгких (ОШ 3,04; 95% ДИ 1,12–8,27) и повышение уровня нейтрофилов [35].

В работе J. Calderón-Parra и соавт. [40] проведён анализ частоты и обоснованности назначения АБ 13932 госпитализированным пациентам с НКИ. Антибиотики не получали 3047 (21,6%) больных, 6116 (43,9%) человек получали АБ надлежащим образом, а 4769 (34,2%) пациентам препараты назначались без должных показаний. Использование АБ было особенно высоким у пациентов в отделении интенсивной терапии, хотя ненадлежащее использование в этих условиях было относительно низким (20%). Широкое использование антибиотиков при этом контрастирует с низкой частотой обнаружения бактериальной коинфекции или суперинфекции: только у 10% пациентов была подтверждена лёгочная бактериальная инфекция, а у 2% — была бактериальная инфекция другого происхождения (бактериемия, связанная с венозным катетером и инфекция мочевыводящих путей).

Ещё в одном систематическом обзоре авторы анализировали целесообразность назначения АБ стационарным пациентам (получали 82%) с НКИ, основываясь на данных, которые были представлены в анализируемых статьях [32]. Только 12,9% тяжёлых или критических больных и 13,6% пациентов с лёгкой или средней степенью тяжести НКИ получали АБ по клиническим показаниям. При этом у пациентов, которым АБ назначались по клиническим показаниям, по сравнению с теми, кому антибиотики назначались без клинических показаний, отмечены более низкий уровень смертности (9,5 против 13,1%), более высокая частота выписки (80,9 против 69,3%) и более короткая продолжительность госпитализации (9,3 дня против 12,2 дня). По данным другого обзора, только 17,6% пациентов с НКИ, получавших антибиотики, имели вторичные инфекции [13]. В другом исследовании 52% госпитализированных больных с COVID-19 получали один или несколько антибиотиков (36%) [41]. При этом только 20% больных был поставлен диагноз подозреваемой или подтверждённой бактериальной пневмонии, а у 9% пациентов диагностирована внебольничная инфекция мочевыводящих путей. По данным других авторов, из 410 госпитализированных больных всего было назначено 574 антибиотика 342 (83,4%) пациентам. Из них 80,1% больных COVID-19 не имели признаков бактериального заражения [23]. Аналогичные данные были получены и в работе A. G. M. Neto с соавт. [19]: в общей сложности 67% пациентов получали антибактериальную терапию, но у 72% не было установлено наличие бактериальной инфекции.

Почти половина всех антибиотиков, назначенных в амбулаторных условиях, предназначены для лечения инфекций дыхательных путей, хотя от одной трети до половины АБ неправильно назначались пациентам без бактериальной респираторной инфекции [42, 43]. Врачи амбулаторного звена сталкиваются с трудностями в дифференциальной диагностике ковидной и нековидной инфекции респираторного тракта, решая вопрос о назначении/неназначении АБ в лечении инфекции. Более чем когда-либо необходим стандартизированный подход, основанный на наилучших доступных доказательствах, который способствует разумному применению антибиотиков при инфекциях дыхательных путей.

Необходимо отметить, что большинство острых заболеваний верхних дыхательных путей, до половины обострений ХОБЛ являются вирусными и не требуют назначения антибактериальной терапии. Её назначение может потребоваться при доказанной бактериальной пневмонии (соответствующие изменения на рентгенограмме, повышение провоспалительных маркеров), доказанном бактериальном обострении ХОБЛ (гнойная мокрота, повышение провоспалительных маркеров), остром среднем отите, остром бактериальном фарингите (положительный тест на стрептококк группы А), синусите без эффекта на исходную терапию назальными стероидами [42].

Большинство исследований по антимикробной терапии у больных НКИ касались, преимущественно, стационарного этапа лечения. Данные по амбулаторному назначению АБ ограничены и, порой, противоречивы. По данным одной из лондонских клиник, 90% госпитализированных пациентов уже получали АБ терапию, при этом бактериальная инфекция не была подтверждена ни у одного пациента [44]. По данным нескольких исследований, АБ амбулаторно назначались значительно реже, чем в стационаре — около 30–40% больным с COVID-19 [14, 22, 36, 45, 46], ещё меньше (около 3%) — в работе R. W. Stevens и соавт. [29]. По информации G. Peñalva и соавт. [47], использование АБ в первичной медико-санитарной помощи в Андалузии (Испания) уменьшилось в период пандемии COVID-19 с наиболее резким спадом во втором квартале 2020 г., когда был введён карантин, связанный с НКИ. Аналогичные данные были получены в США, где с января по май 2020 г. число пациентов, которым были выписаны антибиотики, сократилось с 20,3 до 9,9 млн, превысив ожидаемое сезонное снижение на 33% и 6,6 млн пациентов [48]. Авторы связывают это как с изменением модели обращения за медицинской помощью и лекарствами в Соединённых Штатах в условиях пандемии, так и с ограничениями социальных контактов, что могло потенциально повлиять на передачу респираторных инфекций,

которые обычно лечат антибиотиками в амбулаторных условиях.

По данным нашего исследования, на амбулаторном этапе АБ получали 53,2% больных с НКИ [49]. Аналогичные данные по частоте амбулаторного применения АБ (47%) отмечены в Бангладеше [33]. При этом 25% пациентов, принимавших АБ до госпитализации, сообщали о посещении неофициальных (незарегистрированных) поставщиков медицинских услуг и самостоятельном назначении антибиотиков. Люди в Бангладеше, независимо от социально-экономического положения и образования, принимали лекарства, отпускаемые без рецепта, не консультируясь с квалифицированными медицинскими работниками. Эта практика самолечения увеличилась до 88% во время пандемии COVID-19. Было обнаружено, что приём лекарств без проведения теста на COVID-19 для выявления симптомов, таких как лихорадка, боль в горле или кашель, является обычным явлением; ивермектин (77%) и азитромицин (54%) были наиболее часто используемыми препаратами для самолечения в Бангладеше во время пандемии COVID-19. Аналогичная проблема была выявлена и в Перу, где уровень самолечения АБ до госпитализации составил 28,3% [50].

Тема «самолечения» и «самоназначения» АБ также актуальна для нашей страны. По нашим данным, среди амбулаторных пациентов до обращения за медицинской помощью АБ самостоятельно начали принимать 83,6% больных, а 50% из них принимали два и более препарата [49]. Это свидетельствует о необходимости введения ограничительных мер по возможности самостоятельного приобретения пациентом АБ без назначения врача (что было сделано в ряде регионов страны в 2021 г.), о проведении разъяснительной работы среди населения о недопустимости самолечения АБ при НКИ.

Хотя большинство исследований не позволяет определить долю нецелесообразно проведённых курсов лечения АБ, несоответствие между процентом пациентов, получавших антибиотики, и теми, у кого были диагностированы бактериальные инфекции, указывает на то, что некоторые пациенты получали антибиотики без должной необходимости. Это необоснованное назначение, вероятно, было вызвано такими факторами, как проблемы с дифференциацией поражения лёгких при COVID-19 от бактериальной пневмонии, опасениями, что пациенты могут иметь бактериальные сопутствующие инфекции, а также ограниченным пониманием и опытом ведения пациентов с COVID-19 на ранних этапах пандемии. Учитывая это, а также высокий риск нежелательных последствий, в том числе побочные эффекты, токсичность, резистентность и развитие инфекции, вызванные *Clostridioides difficile*, врачам целесо-

образно более тщательно подходить к вопросу назначения АБ у пациентов с НКИ как на стационарном, так и на амбулаторном этапах [20, 51–55]. Для людей с подозрением на бактериальную инфекцию выбор антибиотиков должен основываться на местных данных об эффективности АБ и резистентности к ним, а также данных преморбиды пациента. В случае отсутствия подтверждения наличия бактериальной инфекции, назначенные ранее АБ должны быть отменены как можно скорее.

Как известно, длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально в соответствии с характером заболевания, особенностью течения процесса, наличия осложнений и т. д. Не определена длительность терапии и при НКИ. Так, 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 [1]. Аналогичные данные были получены и в других работах, где большинство пациентов получали антибиотики в течение 5–7 дней [4, 35, 44, 56]. По данным ещё одной работы, средняя продолжительность терапии АБ на стационарном этапе составляет 5,4 дня (5,5 дня для лёгких случаев, 3,5 дня для случаев средней тяжести и 6,5 дней для тяжёлых случаев), на амбулаторном — 6,3 дня [29]. По нашим данным, длительность антибактериальной терапии составила от 1–2 до 14 дней [31], что совпадает с данными других авторов [30]. Однако необходимо отметить, что в нашу работу, в отличие от исследования L. Mustafa и соавт. [30], включались пациенты с различной тяжестью НКИ, не госпитализированные в ОИТ.

По данным опроса врачей, средняя зарегистрированная обычная продолжительность лечения антибиотиками составляла 7,12 (SD=2,44 дней: 5 дней (SD=1,55) — в Северной Америке, 5,44 дня (SD=1,67) — в Великобритании, 6,59 дня (SD=2,11) — в Испании, 6,87 дня (SD=2,09) — в Португалии, 7,2 дня (SD=2,25) — в Италии, 7,35 дня (SD=1,37) — в Словении, 7,63 дня (SD=2,78) — в Турции и 8,47 дня (SD=3,04) — в других странах [57].

При определении длительности терапии АБ важное значение имеют подходы к деэскалации терапии, принятые в разных странах и клиниках. Рациональный подход к терапии АБ считает целесообразным полное прекращение приёма антибиотиков через 24–96 ч в зависимости от диагностических данных (например, подтверждение наличия НКИ, отсутствие данных за бактериальную инфекцию). V. M. Vaughn и соавт. [2] показали, что 54,4% пациентов, начавших эмпирическую антибиотикотерапию, прекратили приём антибиотиков в течение 1 дня после того, как результаты теста на COVID-19 оказались положительными. Кроме того, у 35,9% пациентов, которые продолжали принимать антибиотики и у которых

не было подтверждённой внебольничной бактериальной коинфекции, приём антибиотиков был прекращён в течение 5 дней, что короче, чем рекомендуется для лечения бактериальной пневмонии. Хотя в исследовании не предоставлено никаких данных об исходах в отношении продолжительности приёма антибиотиков, данные свидетельствуют о том, что раннее прекращение приёма антибиотиков возможно и, вероятно, целесообразно для пациентов с COVID-19, особенно с учётом низких показателей бактериальной коинфекции, наблюдаемых в ряде исследований [2].

По нашим данным, антибактериальная терапия проводилась всеми группами препаратов 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% АБ препараты назначались в первые сутки поступления пациентов, а терапия продолжалась до момента выписки больного из стационара [31].

Ещё один аспект, на который необходимо обратить внимание, это способ применения АБ. Крупномасштабное исследование показало, что 58% из 1099 пациентов получали внутривенные антибиотики [58]. Ещё в одной работе отмечено, что доля антибиотиков, вводимых внутривенными инъекциями или инфузиями, была в три раза выше, чем пероральных антибиотиков [35]. Частично авторы объясняют это числом интубированных пациентов в отделении интенсивной терапии. Однако даже пациенты, госпитализированные исключительно в палату, получали чаще АБ в/в, чем перорально (соотношение внутривенно/перорально 1,36) [35]. По нашим данным, также более половины госпитализированных больных с НКИ, получавших АБ, применяли их парентерально (внутримышечно — чаще или внутривенно) [31].

При отсутствии показаний к парентеральной терапии рекомендуется, чтобы переход от внутривенного к пероральному введению выполнялся в течение 48–72 ч. К сожалению, эти рекомендации соблюдаются редко. По данным одного из исследований, средняя продолжительность внутривенного введения противомикробных препаратов составляла 5 дней, и только у 34 пациентов был переход на пероральные препараты [37].

Отмечено, что антибиотики не снижали риск развития бактериальных коинфекций среди госпитализированных больных, так как бактериальная пневмония выявлялась не реже, а даже чаще у больных, получавших антибиотики [11]. Недавнее небольшое ретроспективное исследование из Швейцарии 48 пациентов с COVID-19 не показало

различий в смертности или отсроченных внутрибольничных инфекциях при сравнении пациентов, получавших АБ до поступления в ОИТ, и пациентов, их не получавших [55]. Интересную особенность отметили авторы одного из исследований во Франции: длительную персистенцию бактерий в лёгких пациентов, адекватно лечившихся от вентилятор-ассоциированной пневмонии. Авторы наблюдали более высокий уровень (33,5%) положительных культур крови. Авторы наблюдали более высокий уровень (33,5%) положительных культур крови, чем в тех же отделениях интенсивной терапии до НКИ (12,8%) и чем описано в литературе (от 3,8 до 12%) [28]. Интересен факт более высокой смертности среди пациентов, получавших АБ по сравнению с не получавшими, отмеченный в целом ряде исследований [23, 59].

Необходимо отметить, что по мере развития пандемии наблюдалась тенденция к снижению назначения антибиотиков [4, 8, 17], что может быть связано с накоплением информации о редком бактериальном коинфицировании у больных НКИ, уменьшении сроков тестирования на COVID-19, лучшим пониманием клинической симптоматики, характерной для данного заболевания. Кроме того, нельзя не учитывать работу служб разных стран по антимикробному контролю. Некоторые исследователи отмечают также уменьшение длительности применения АБ в случае неподтверждения наличия бактериальной инфекции при их эмпирическом исходном назначении [4].

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о чрезмерном назначении антибиотиков в период пандемии COVID-19.

## Характер назначаемых антибиотиков

Далеко не все опубликованные исследования содержат информацию о характере АБ терапии у госпитализированных пациентов с НКИ. По результатам опроса врачей, почти две трети участников сообщили, что у них есть местные рекомендации по АБ при COVID-19, но в основном они следуют обычным рекомендациям по внебольничной пневмонии, используемым в их больницах [57]. По данным такого опроса, использование фторхинолонов было популярно только в Турции [57]. Карбапенемы и комбинации с фторхинолонами преобладали в итальянских отчётах, а антибиотики, направленные против MRSA, преобладали в Северной Америке. Сообщалось, что пиперациллин/тазобактам являлся наиболее используемым антибиотиком в целом.

В работе Y. A. Adebisi и соавт. [60] проведён анализ национальных руководств по лечению COVID-19 в 10 африканских странах (Гана, Кения, Уганда, Нигерия, Южная Африка, Зимбабве, Бот-

свана, Либерия, Эфиопия и Руанда). Результаты показали, что были рекомендованы различные АБ, такие как азитромицин, доксициклин, кларитромицин, цефтриаксон, амоксициллин, амоксициллин-клавулановая кислота, ампициллин, гентамицин, эритромицин, бензилпенициллин, пиперациллин/тазобактам, ципрофлоксацин, цефтазидим, цефепим, ванкомицин, меропенем и форцефуросим при лечении COVID-19. В большинстве руководств рекомендуется направленная и эмпирическая терапия антибиотиками. Некоторые страны по-прежнему рекомендуют использовать антибиотики при лечении лёгкой формы COVID-19. В национальных рекомендациях Либерии по лечению COVID-19 рекомендуется использовать антибиотики при боли в горле, диарее и кашле, которые связаны с симптомами НКИ.

Имеющиеся данные зарубежных исследований подтверждают отсутствие единого мнения о выборе АБ у больных НКИ. Необходимо отметить, что большинство специалистов выбирают охват возбудителей, вызывающих атипичную пневмонию (в то время, как было показано, эти возбудители «малоактуальны» при НКИ). По данным одного из системных обзоров, спектр антимикробных препаратов, используемых у больных НКИ широк и включает более 40 различных противомикробных препаратов [9].

По данным одних авторов, это респираторные фторхинолоны, макролиды, бета-лактамы антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз [13, 15, 23], причём в Великобритании и Франции занимает лидирующие позиции амоксициллин или амоксициллин/клавуланат [18, 22, 45], в Китае — фторхинолоны (например, моксифлоксацин) [61], затем карбапенемы и цефалоспорины [58, 62], в Нидерландах — цефалоспорины второго и третьего поколений [1], в Мадриде — антибиотики широкого спектра (преимущественно цефтриаксон), на втором месте — линезолид [63], в Шотландии — амоксициллин, доксициклин, ко-амоксиклав — пациентам вне ОИТ, пиперациллин-тазобактам и меропенем — в ОИТ [36], в США — азитромицин (около 50% госпитализаций), цефтриаксон (42%), ванкомицин (25%) и пиперациллин/тазобактам (23%) [34, 41], в Колумбии, при наличии суперинфекции — ампициллин/сульбактам (56,4%), затем пиперациллин/тазобактам (29,9%), меропенем (18,6%), ципрофлоксацин (16,7%) и цефтриаксон (15,2%) [56]; в Пакистане — азитромицин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, амоксициллин-клавулановая кислота и пиперациллин-тазобактам [24]; в Бангладеше — на догоспитальном этапе макролиды (27%), а на втором месте — цефалоспорины (16%); а в стационаре выбор антибиотика был противоположным — цефалоспорины (61%), затем макролид (22%) [33]; в Индии — цефалоспорины третьего поколения (16,06%), ингибиторозащи-

щённые бета-лактамы, такие как пиперациллин-газобактам, цефоперазон-сульбактам (57,3%), а также карбапенемы (43,7%) [64].

По нашим данным, в стационаре наиболее часто назначаемыми АБ были макролиды, преимущественно азитромицин. На втором месте по частоте назначения стоят респираторные фторхинолоны, преимущественно левофлоксацин. В большинстве случаев эти препараты назначались в сочетании с цефалоспоридами третьего или четвертого поколений. Комбинированные антибактериальные препараты (цефалоспорины 3 и 4 поколения + сульбактам) были назначены 43% пациентов [31, 49].

По данным зарубежных авторов, большинство пациентов получали один АБ, частота комбинированной терапии невысокая (3,1–11,2%) [1, 56]. В то же время, некоторые авторы указывают, что 56% пациентов получали двойную терапию либо бензилпенициллином, либо амоксициллином вместе с доксициклином или кларитромицином [44]. В работе I. W. Suranadi и соавт. [23] указывается, что 38% госпитализированных больных с НКИ получали комбинацию антибиотиков.

По нашим данным, большинство госпитализированных пациентов получали более одного антибиотика (одновременно и/или последовательно): два препарата были назначены 51,9% больным, три — 21,7% пациентов, четыре — 8,5% больных [31, 49].

По данным одного из крупных исследований, в течение первого года пандемии 30% амбулаторных посещений по поводу COVID-19 среди получателей Medicare были связаны с назначением антибиотиков, в 50,7% случаев из которых был выписан азитромицин, за ним следовали доксициклин (13,0%), амоксициллин (9,4%) и левофлоксацин (6,7%) [46]. По нашим данным, чаще всего использовались препараты из группы макролидов (72,5%), цефалоспоринов (47,1%), респираторных фторхинолонов (23,5%). Причём, препараты из группы цефалоспоринов чаще всего назначались парентерально. Необходимо отметить назначение на амбулаторном этапе в стартовой схеме ванкомицина, офлоксацина [49]. По данным одного из исследований, стационарные пациенты получали преимущественно АБ широкого спектра действия, в то время как амбулаторным больным назначали препараты с более узким спектром действия [29].

Обращает на себя внимание частое использование макролидов у больных с НКИ [9, 23, 24, 65, 66]. Эти антибиотики широко используются в обычной клинической практике против грамположительных и атипичных видов бактерий, которые обычно связаны с инфекциями дыхательных путей. Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты макролидов привлекают особое внимание [11, 24, 66, 67]. Их способность модулировать иммунный ответ

и снижать выработку воспалительных цитокинов делает их интересным инструментом для борьбы с респираторными вирусными инфекциями. Эффективность макролидов при лечении других респираторных вирусов, таких как риновирус, респираторно-синцитиальный вирус и грипп, давно установлена. В дополнение к вышеупомянутым респираторным вирусам также сообщалось, что азитромицин ингибирует вирус Зика. При COVID-19 исходно препарат рассматривался в схемах основной терапии в комбинации с гидроксихлорохином. В дальнейшем данные о его эффективности при НКИ не получили подтверждения и препарат был выведен из списка патогенетической терапии. Необходимо отметить, что азитромицин (как и другие макролиды) имеют целый ряд серьёзных побочных эффектов [9, 68], поэтому соотношение польза/риск которые должны быть сопоставлены у пациентов с НКИ, особенно учитывая низкую распространённость атипичных микроорганизмов у этих больных [69].

Ещё одной группой широконазначаемых АБ являются фторхинолоны, прежде всего, респираторные. Более 30 лет назад было показано, что фторхинолоны модулируют взаимодействие «хозяин-ответ» путём ингибирования синтеза провоспалительных продуктов. Исследования показали, что ципрофлоксацин, моксифлоксацин, глепафлоксацин, левофлоксацин и тровафлоксацин имеют определённый иммуномодулирующий эффект [66, 70]. Эти исследования проводились *in vitro* и *in vivo* с измерением множества цитокинов. Стоит отметить, что фторхинолоны, в то же время, связаны с рядом побочных эффектов [70]. В условиях инфекции COVID-19 особое беспокойство вызывают кардиальные эффекты, так как фторхинолоны продемонстрировали влияние на реполяризацию сердца, иногда приводящую к пируэтной тахикардии.

Обращает на себя внимание и высокая частота назначения анти-MRSA или антисинегнойных антибиотиков, особенно больным с тяжёлой COVID-19 в критическом состоянии. По данным одного из исследований, эта группа антибиотиков назначалась в 1,5 раза чаще, чем в прошлом при гриппе [27].

Если суммировать различные рекомендации по назначению АБ пациентам с НКИ, то можно прийти к следующему выводу. Эмпирическая терапия АБ показана, только если есть клиническое подозрение на вторичную бактериальную инфекцию у больных с COVID-19. Когда принято решение о приёме АБ необходимо: начать эмпирическое лечение как можно скорее после установления диагноза вторичной бактериальной пневмонии и обязательно в течение 4 ч; начать лечение в течение 1 ч, если у человека есть подозрение на сепсис (соответствие любому из критериев высокого риска сепсиса [53]). С учётом

характера установленной в ряде исследований бактериальной флоры, если антибиотики необходимы при госпитализации, выбор средства должен соответствовать рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии (ВП), а продолжительность терапии должна быть ограничена 5–7 днями. При выборе антибиотиков для пациентов с симптомами бактериальной пневмонии после 5 дней пребывания в больнице следует руководствоваться имеющимися правилами для назначения АБ при нозокомиальной пневмонии. В случае обнаружения инфекции мочевыводящих путей (вторая по частоте встречаемости локализация), следует ориентироваться на соответствующие руководства. При выявлении бактериемии необходимо приложить все усилия для диагностики её основного источника. В случае, если источник не найден, то необходимо ориентироваться на тактику лечения сепсиса.

Пересмотр антибактериальной терапии проводится через 24–48 ч или при получении результатов анализов. При необходимости на основании микробиологических результатов рекомендуется перейти на антибиотик более узкого спектра действия. Что касается внутривенных антибиотиков, то их приём актуален в течение 48 ч, после чего необходимо обсудить переход на пероральные антибиотики. Длительность терапии АБ ориентировочно 5 дней, а затем необходима их отмена, если нет чётких показаний для продолжения терапии [53].

### **Изменение частоты и характера антибактериальной терапии в период пандемии**

За 2020 г. наблюдался быстрый рост потребления антибиотиков, включая амоксициллин, доксициклин, а потребление цефтриаксона и азитромицина удвоились [71–73]. В марте 2020 г. в Испании на фоне всплеска случаев COVID-19 потребление антибиотиков увеличилось на 11,5% по сравнению с февралём 2020 г. Более того, потребление в марте превысило пиковые уровни потребления в январе 2020 г. Потребление азитромицина в марте 2020 г. составило 400% по сравнению с февралём 2020 г. Более того, наряду с большим потреблением азитромицина, пик потребления ещё семи антибиотиков пришёлся на март 2020 г. [8, 72]. В Иордании, в то время как использование некоторых АБ сократилось в 2020 г., например, пенициллинов с расширенным спектром действия (–53%) и цефалоспоринов первого поколения (–35%), использование других АБ увеличилось по сравнению с 2019 г. (например, цефалоспорины третьего поколения (+19%), карбапенемы (+52%), макролиды (+57%) и линкозамиды (+106%). Использование азитромицина уве-

личилось в 2020 г. на 74% по сравнению с 2019 г., а клиндамицина — на 192% [74]. В Великобритании общие объёмы антибактериальных препаратов, назначаемых в начале пандемии COVID-19 в 2020 г., снизились как в первичной, так и в вторичной медико-санитарной помощи [75, 76]. Однако в апреле 2020 г. использование антибактериальных препаратов на одну госпитализацию резко возросло из-за изменений в больничной популяции пациентов. Применение антибактериальных препаратов, назначаемых при респираторных инфекциях, и АБ широкого спектра действия увеличилось в обоих случаях [75].

В Пакистане потребление азитромицина увеличилось с 11,5 дней получения препарата на 100 койко-дней в 2019 г. до 17,0 дней на 100 койко-дней в 2020 г., потребление цефтриаксона увеличилось с 20,2 дней на 100 койко-дней в 2019 г. до 25,1 дней на 100 койко-дней в 2020 г. [24]. По данным одного из исследований, общие расходы на противомикробные препараты в период с марта по апрель 2020 г. в отделении интенсивной терапии COVID-19 составили 58 264 евро по сравнению с 9 629 евро и 17 086 евро, потраченными в отделениях интенсивной терапии без COVID в 2020 г. и 2019 г., соответственно [77].

Анализ данных госпиталей Южной Каролины показал, что общее количество использования АБ увеличилось на 6,6% в семи больницах, куда поступали пациенты с COVID-19 (от 530,9 до 565,8; средняя разница 34,9 дня терапии (DOT)/1000 дней настоящего времени; 95% ДИ 4,3, 65,6;  $p=0,03$ ) [78]. В большинстве случаев, увеличение наблюдалось за счёт применения противомикробных препаратов широкого спектра действия.

По данным авторов из Южной Кореи, суммарное потребление пенициллина с ингибиторами  $\beta$ -лактамазы составило 72,48 суточных доз (DDD)/1000 пациенто-дней и 115,78 DDD/1000 пациенто-дней в палатах и отделениях интенсивной терапии до пандемии, соответственно [79]. Наблюдалось увеличение потребления в период пандемии на 3,4% в общих палатах и на 5,8% в отделениях интенсивной терапии ( $p<0,001$ ). Потребление ванкомицина в общих отделениях увеличилось на 16,7% с 11,58 DDD/1000 пациенто-дней в предпандемический период до 13,52 DDD/1000 пациенто-дней во время пандемии ( $p<0,001$ ). Потребление ванкомицина в отделении интенсивной терапии снизилось на 4% с 49,35 DDD/1000 пациенто-дней в предпандемический период до 47,37 DDD/1000 пациенто-дней во время пандемии ( $p<0,001$ ). Общее потребление карбапенема в палатах увеличилось на 25,9% — с 30,15 DDD/1000 пациенто-дней в предпандемический период до 37,96 DDD/1000 пациенто-дней в период пандемии и на 12,1% в отделениях интенсивной терапии — с 123,99 DDD/1000 пациенто-дней в пред-

пандемический период до 139,0 DDD/1000 пациенто-дней в период пандемии [79].

По данным отечественных авторов, при сравнении допандемийного и пандемийного периодов выявлен существенный рост объёмов потребления антибактериальных препаратов [80]. Если с конца апреля по декабрь 2019 г. суммарный объём потребления антибиотиков составил 31,576 DDD/100 койко-дней, то с конца апреля по декабрь 2020 г. данный показатель продемонстрировал почти семикратное увеличение и достиг 220,609 DDD/100 койко-дней. Наиболее сильный рост зафиксирован в отношении потребления макролидов за счёт многократного повышения использования азитромицина. Его объём потребления за период с конца апреля по декабрь 2020 г. составил 67% от общего объёма потребления антибактериальных препаратов.

При этом за аналогичный период 2019 г. данный антибиотик не использовался в вышеуказанном лечебном учреждении, а в структуре потребления антибактериальных средств преобладали цефалоспорины и фторхинолоны (37,3 и 32,5%, соответственно), а в период пандемии их доля в общей структуре потребления упала до 8,7 и 11,6%, соответственно. Также в несколько раз возросло потребление антибиотиков пенициллинового ряда. В целом же тенденция к серьёзному увеличению потребления была характерна для большинства классов антибактериальных препаратов. Исключение составил лишь класс аминогликозидов — их потребление снизилось более чем в 2,5 раза.

Объём потребления карбапенемов с конца апреля по декабрь 2020 г. оказался более чем в 2 раза выше по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. Наиболее существенно возросло потребление эртапенема. В процентном соотношении уровень эртапенема в структуре потребления класса карбапенемов вырос с 5,5% в допандемийном периоде до 29,3% в период пандемии. Внутри класса фторхинолонов прослеживается разнонаправленная динамика. В период пандемии потребление ципрофлоксацина существенно снизилось, а потребление левофлоксацина более чем трёхкратно увеличилось, что ставит данный антибактериальный препарат на второе место после азитромицина по объёмам потребления.

## Рекомендации отдельных сообществ

Тестирование на SARS-CoV-2 в настоящее время широко доступно не во всём мире, а тест полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, который в настоящее время является золотым стандартом диагностического теста, имеет высокий уровень ложноотрицательных результатов [81]. При отсутствии диагностического подтверждения ин-

фекции SARS-CoV-2 важно тщательно оценить клинические признаки, чтобы определить вероятный источник инфекции. Однако клинические признаки инфекции SARS-CoV-2 неспецифичны и могут быть неотличимы от бактериальной или гриппозной пневмонии. Некоторые опубликованные первоначальные рекомендации предусматривали эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия и ингибиторов нейраминидазы при поступлении пациентов с симптомами COVID-19 в отделения интенсивной терапии [81]. Однако использование антибиотиков широкого спектра действия может привести к инфекции *C. difficile* и повышению антибиотикорезистентности. Имеющаяся ситуация с чрезмерным эмпирическим использованием антибиотиков у больных НКИ при доказанной невысокой частоте бактериальной инфекции способствовала тому, что профессиональные сообщества разных стран стали издавать рекомендации по рациональной антибиотикотерапии пациентов с COVID-19. Основные рекомендации представлены ВОЗ, Американским обществом инфекционистов (IDSA), Национальным институтом Соединённого Королевства (NICE) и Национальным институтом здравоохранения США (NIH). Рассмотрим некоторые из них.

Руководство ВОЗ по клиническому ведению COVID-19 предполагает, что антибиотики не следует назначать для профилактики или лечения лёгкой формы COVID-19; в то время как для подозреваемых или подтверждённых случаев COVID-19 средней тяжести антибиотикотерапия должна предлагаться только при наличии клинического подозрения на бактериальную инфекцию [81]. Тем не менее, для пациентов с подозрением или подтверждённым тяжёлым течением COVID-19 противомикробные препараты могут быть назначены эмпирически для лечения всех вероятных патогенов на основе клинической оценки, факторов пациента-хозяина и местной эпидемиологии [81].

В других международных руководствах, например в рекомендациях NICE (Лондон, Великобритания), предлагается не использовать АБ для лечения или профилактики пневмонии, при наличии вероятного или подтверждённого COVID-19 лёгкой тяжести [81]. Точно так же в Африке руководство Министерства здравоохранения Уганды не рекомендует использование антибиотиков, если пациент страдает только лёгкими симптомами COVID-19 [81]. По данным Национального института здравоохранения США (NIH), недостаточно данных, чтобы рекомендовать эмпирическую антибиотикотерапию широкого спектра действия у пациентов с COVID-19, даже у пациентов с тяжёлым или критическим состоянием без чётких показаний. При этом, если АБ уже были назначены, необходимо ежедневно пересматривать необходимость продолжения терапии ими [82].

## **Рекомендации Шотландской группы по назначению противомикробных препаратов (Scottish Antimicrobial Prescribing Group) [83]**

*Назначение противомикробных препаратов пациентам с подозрением или доказанной инфекцией COVID-19.*

В условиях неотложной помощи не рекомендуется назначать и увеличивать приём антибиотиков пациентам с подозрением на COVID-19, если также не подозревается другой источник бактериальной инфекции. В случае подозрения на COVID-19, отсутствии гнойной мокроты и рентгенологических признаков пневмонии, клинических признаков бактериального обострения ХОБЛ рекомендуется не назначить АБ и отменить те, которые были начаты до госпитализации.

В случае **инфекционного обострения хронической обструктивной болезни лёгких:**

— Без гнойной мокроты: не назначают антибиотики.

— При гнойной мокроте: доксициклин или амоксициллин 5 дней, если курс не завершён перед приёмом.

В случае подозрения на **бактериальную пневмонию:** в зависимости от степени тяжести руководствуются рекомендациями по лечению пневмонии.

Рекомендуется ограничить продолжительность приёма АБ до 5 дней, избегать АБ широкого спектра действия: не использовать АБ, такие как ко-амоксиклав или левофлоксацин, за исключением случаев, когда указана чувствительность или рекомендованы в местных руководствах по пневмонии. Ежедневно пересматривать внутривенную терапию антибиотиками, своевременно переходить на пероральную терапию.

Обращается внимание на неинформативность использования уровня СРБ для инициирования или эскалации приёма АБ. Не рекомендуется использовать прокальцитонин изолированно для начала антимикробной терапии у пациентов с тяжёлой формой COVID-19.

При подтверждении положительного теста на COVID-19 рекомендуется пересмотреть эмпирическую антибактериальную терапию и прекратить её, если нет убедительных доказательств наличия бактериальной инфекции.

## **Рекомендации Голландской рабочей группы по политике в отношении антибиотиков [84]**

На основании текущих доступных доказательств и принципов рационального использования антибиотиков, Комитет рекомендует ограниченное

использование антибактериальных препаратов у пациентов с внебольничной респираторной инфекцией с доказанной или высокой вероятностью COVID-19. Особенно это касается пациентов с лёгким или среднетяжёлым респираторным заболеванием на основании клинической оценки.

АБ терапия может быть рассмотрена для пациентов с доказанным наличием или высокой вероятностью COVID-19 при убедительных данных (клинических, лабораторных и инструментальных) бактериальной коинфекции. Другим исключением являются тяжелобольные пациенты или пациенты с ослабленным иммунитетом.

Авторы рекомендуют приложить максимум усилий для получения мокроты и крови для посева, а также тестирование пневмококкового антигена в моче перед началом эмпирической антибактериальной терапии у госпитализированных пациентов с доказанной или высокой вероятностью COVID-19.

В случае подозрения на бактериальную коинфекцию авторы не рекомендуют эмпирическое лечение АБ, охватывающее атипичные возбудители у пациентов с доказанной или высокой вероятностью COVID-19, госпитализированных в палату общего профиля.

Авторы рекомендуют следовать местным и/или национальным рекомендациям по антибактериальному лечению пациентов с COVID-19 и подозрением на вторичную бактериальную инфекцию.

Авторы предлагают прекратить приём АБ после сдачи репрезентативного посева мокроты и крови, а также анализ мочи на антигены перед началом эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с доказанной или высокой вероятностью COVID-19 в случае отсутствия подтверждения наличия бактериальных патогенов после 48 ч инкубации

Рекомендуется рассмотреть пятидневный курс лечения АБ для пациентов с COVID-19 и подозрением на бактериальную инфекцию при улучшении признаков, симптомов и маркеров воспаления.

## **Рекомендации университетского медицинского центра Небраски (UNMC) [85]**

### **Подтверждённая инфекция COVID-19**

— При подтверждении инфекции COVID-19 приём АБ, как правило, не следует начинать или надо прекратить, за исключением случаев, когда имеются данные, явно указывающие на бактериальную инфекцию.

— При подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию следует провести дополни-

тельное обследование, включая посев мокроты, определение антигенов мочи и прокальцитонина.

— Ориентирами для неназначения/отмены АБ авторы руководства предлагают использовать следующие параметры.

- Прокальцитонин  $<0,1$  мкг/л. Прокальцитонин (ПКТ) — воспалительный биомаркер, связанный с бактериальной инфекцией. Уровень ПКТ, как правило, низкий при ранних инфекциях COVID-19, и результат  $<0,1$  мкг/л может быть использован для исключения сопутствующей бактериальной инфекции и прекращения приёма АБ или отказа от них. При уровнях ПКТ от  $0,1$  до  $0,25$  мкг/л, как правило, не следует начинать приём антибиотиков. Рекомендуется исследовать ПКТ в динамике у пациентов, у которых потребность в АБ не ясна, поскольку повышение уровня ПКТ более  $0,25$  мкг/л может указывать на бактериальную инфекцию.

- Нормальное количество лейкоцитов. Большинство пациентов с поражением лёгких при COVID-19 имеют нормальное или низкое количество лейкоцитов. Лейкоцитоз — слабый предиктор бактериальной инфекции. Пациентам с COVID-19 без лейкоцитоза целесообразно воздержаться от приёма антибиотиков или прекратить их приём.

- Лихорадка (температура  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ). COVID-19 — частая причина лихорадки независимо от бактериальной коинфекции. Таким образом, лихорадка не должна использоваться как единственная причина для начала или продолжения приёма антибиотиков.

- Отрицательный посев мокроты. Если были начаты эмпирические АБ, их, как правило, следует прекратить, если посевы из дыхательных путей не показывают роста бактерий. Наличие бактерий в культурах из дыхательных путей не является абсолютным показанием для начала приёма АБ, и необходимо оценить общую клиническую картину, чтобы определить, показаны ли антибиотики.

- Назначение АБ следует рассмотреть в следующих случаях.

— Прокальцитонин более  $0,25$  мкг/л, но менее  $0,5$  мкг/л. Хотя повышенный уровень ПКТ может указывать на бактериальную инфекцию, этот результат обычно наблюдается при тяжёлой инфекции COVID-19 в отсутствии бактериальной коинфекции. Вероятно, это связано с воспалительной природой COVID-19, особенно через 5–7 дней после начала инфекции. Из-за этого умеренно повышенный уровень ПКТ не является надёжным предиктором бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 и не должен использоваться как единственная причина для начала или продолжения приёма антибиотиков.

— Прокальцитонин более  $0,5$  мкг/л. АБ могут быть рекомендованы пациентам с заметно по-

вышенным ПКТ, особенно при поступлении. Некоторые исследования продемонстрировали, что ПКТ является умеренным предиктором бактериальной коинфекции и более неблагоприятных исходов, хотя недавнее исследование показало, что 20% пациентов с ПКТ  $> 0,5$  мкг/л не имели определённой бактериальной инфекции. Важна динамика ПКТ, а значительный рост уровня ПКТ также может указывать на бактериальную инфекцию. Пациенты с хроническим или острым нарушением функции почек могут иметь ложно повышенный уровень ПКТ, и в таких условиях следует с осторожностью интерпретировать ПКТ. Уровень ПКТ также может быть повышен при тяжёлой инфекции COVID без определённой бактериальной инфекции, и его не следует использовать отдельно для определения того, показаны ли антибиотики.

— Лейкоцитоз. Лейкоцитоз может быть предиктором бактериальной инфекции, однако его не следует использовать как единственную причину для начала или продолжения приёма антибиотиков у пациентов с COVID-19. Поскольку многие пациенты с COVID-19 также получают дексаметазон, важно оценить причины лейкоцитоза (например, приём стероидов) и продолжить дальнейшие диагностические исследования перед началом приёма антибиотиков.

— Бактериальный рост на культуре дыхательных путей. Пациентам с бактериальным ростом в посевах мокроты может потребоваться лечение антибиотиками, направленными на патогены. Наличие бактерий в культурах из дыхательных путей не является абсолютным показанием для начала приёма антибиотиков, и необходимо оценить общую клиническую картину, чтобы определить необходимость антибиотикотерапии.

— Тяжёлые пациенты. Пациентам, которые находятся в критическом состоянии или с подозрением на сепсис, можно начинать эмпирическое лечение антибиотиками, при выборе которых руководствуются факторами риска, специфичными для каждого пациента, для организмов с множественной лекарственной устойчивостью.

В одной из клиник Чикаго проанализировали эффективность внедрения рекомендаций по старту АБ у пациентов с подтверждённой НКИ и возможной внебольничной пневмонией, ориентируясь на наличие лейкоцитоза, фебрильной температуры, мультиглобарных изменений при рентгенологическом исследовании [86]. При этом в случае поступления пациента менее 48 ч и отрицательном результате на антиген легионеллы в моче и/или отрицательном результате респираторной панели (RBVP; Biofire Diagnostics FilmArray<sup>®</sup> respiratory Panel, Biomérieux, Salt Lake City, UT) на атипичные бактериальные патогены, рекомендовалось не назначать/отменить такие антибиотики, как доксицик-

лин, азитромицин, левофлоксацин. Кроме того, было рекомендовано прекращение приёма других антибиотиков, назначаемых для внебольничной пневмонии (например, цефтриаксона или цефдинира), у пациентов с отрицательными показателями респираторной панели (RBVP; Biofire Diagnostics FilmArray® respiratory Panel, Biomerieux, Salt Lake City, UT) для не атипичных бактериальных патогенов и отрицательном тесте мочи на антиген *Streptococcus pneumoniae*. После внедрения руководства авторы наблюдали абсолютное сокращение назначения антибиотиков на 32,5% и сокращение продолжительности терапии на 1,3 дня. Сокращение продолжительности терапии было наиболее выраженным при использовании антибиотиков, нацеленных на атипичные возбудители (например, азитромицин, доксициклин, левофлоксацин).

## Выводы

1. Бактериальная инфекция встречается у небольшого числа пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19.

2. Профилактический приём антибиотиков не показал своей эффективности и сомнителен в плане безопасности.

3. При отсутствии убедительных данных, указывающих на наличие бактериальной инфекции не рекомендуется начинать антибактериальную терапию, а в случае, если она была начата ранее, желательно её отменить.

4. До начала эмпирической антибактериальной терапии необходимо провести соответствующие микробиологические тесты.

5. На амбулаторном этапе при наличии признаков инфекции верхних дыхательных путей и сомнения в наличии НКИ (до её подтверждения)

показаниями к назначению АБ могут быть убедительные признаки бактериального обострения ХОБЛ (гнойная мокрота, повышение провоспалительных маркеров), острого среднего отита, острого бактериального фарингита, синусита.

6. При подтверждении НКИ на амбулаторном этапе показаний к назначению АБ нет; если они были назначены ранее, то их необходимо отменить.

7. Пациенты с неосложнённым течением COVID-19 и больные с лёгким и среднетяжёлым COVID-19 не нуждаются в лечении антибиотиками, за исключением случаев доказанной бактериальной нереспираторной инфекции.

8. Продолжительность лечения антибиотиками может быть ограничена пятью днями при большинстве респираторных заболеваний.

9. Переход с внутривенного на пероральный путь приём АБ должен быть выполнен как можно скорее.

10. Необходимо усилить образовательные кампании, направленные на информирование населения о недопустимости использования АБ без назначения врача, а также в возможных последствиях такого «самолечения».

## Дополнительная информация

**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».

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

**Вклад авторов.** Кароли Н. А. — концепция и дизайн исследования, обработка материала и написание текста; Ребров А. П. — редактирование.

## Литература/References

1. 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. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53: 2: 102–110. doi: 10.1080/23744235.2020.1839672.
2. Vaughn V.M., Gandhi T.N., Petty L.A., Patel P.K., Prescott H.C., Malani A.N. et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (10): e533–e541. doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
3. Kubin C.J., McConville T.H., Dietz D., Zucker J., May M., Nelson B. et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021 May 5; 8 (6): ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201.
4. Karaba S.M., Jones G., Helsel T., Smith L.L., Avery R., Dzintars K. et al. Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 patients, a multicenter study. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Dec 21; 8 (1): ofaa578. doi: 10.1093/ofid/ofaa578.
5. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H. et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016 Sep; 10 (5): 394–403. doi: 10.1111/irv.12398.
6. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V., Kapoor V. et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of

H1N1 pandemic influenza. *PLoS One*. 2009 Dec 31; 4 (12): e8540. doi: 10.1371/journal.pone.0008540.

7. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 — «пандемия» антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23 (1): 5–15. doi: 10.36488/cmasc.2021.1.5-15. [Sinopal'nikov A.I. Pandemiya COVID-19 — «pandemiya» antibakterial'noj terapii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021; 23 (1): 5–15. doi: 10.36488/cmasc.2021.1.5-15. (in Russian)]
8. Rusic D., Vilovic M., Bukic J., Leskur D., Seselja Perisin A., Kumric M. et al. Implications of COVID-19 pandemic on the emergence of antimicrobial resistance: adjusting the response to future outbreaks. *Life (Basel)*. 2021 Mar 10; 11 (3): 220. doi: 10.3390/life11030220.
9. Al-Hadidi S.H., Alhussain H., Abdel Hadi H., Johar A., Yassine H.M., Al Thani A.A. et al. The spectrum of antibiotic prescribing during COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *Microb Drug Resist*. 2021 Dec; 27 (12): 1705–1725. doi: 10.1089/mdr.2020.0619.
10. Baskaran V., Lawrence H., Lansbury L.E., Webb K., Safavi S., Zainuddin N.I. et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021 Apr; 70 (4): 001350. doi: 10.1099/jmm.0.001350.
11. Bendala Estrada A.D., Calderón Parra J., Fernández Carracedo E., Muiño Míguez A., Ramos Martínez A., Muñoz Rubio E. et al. Inadequate use of antibiotics in the COVID-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect Dis*. 2021 Nov 8; 21 (1): 1144. doi: 10.1186/s12879-021-06821-1.
12. Buehler P.K., Zinkernagel A.S., Hofmaenner D.A., Wendel Garcia P.D., Acevedo C.T., Gómez-Mejía A. et al. Bacterial pulmonary superinfections

- are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2021 Apr 20; 2 (4): 100229. doi: 10.1016/j.xcrim.2021.100229.
13. Chedid M., Waked R., Haddad E., Chetata N., Saliba G., Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health*. 2021 May; 14 (5): 570–576. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.
  14. Coenen S., de la Court J.R., Buis D.T.P., Meijboom L.J., Schade R.P., Visser C.E. et al. Low frequency of community-acquired bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19 based on clinical, radiological and microbiological criteria: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Oct 30; 10 (1): 155. doi: 10.1186/s13756-021-01024-4.
  15. 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 Apr; 27 (4): 520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
  16. 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 (2): 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
  17. Martin A.J., Shulder S., Dobrzynski D., Quartuccio K., Pillinger K.E. Antibiotic use and associated risk factors for antibiotic prescribing in COVID-19 hospitalized patients. *J Pharm Pract*. July 2021. doi: 10.1177/08971900211030248.
  18. Moretto E., Sixt T., Devilliers H., Abdallahoui M., Eberl I., Rogier T. et al. Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients hospitalized with COVID-19? *Int J Infect Dis*. 2021 Apr; 105: 256–260. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.051.
  19. Neto A.G.M., Lo K.B., Wattoo A., Salacup G., Pelayo J., Dejoy R. 3<sup>rd</sup> et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Mar; 93 (3): 1489–1495. doi: 10.1002/jmv.26441.
  20. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3; 71 (9): 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
  21. Rodríguez-Baño J., Rossolini G.M., Schultz C., Tacconelli E., Murthy S., Ohmagari N. et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021 Oct 1; 115 (10): 1122–1129. doi: 10.1093/trstmh/traab048.
  22. 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 Aug; 2 (8): e354–e365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
  23. Suranadi I.W., Sucandra I.M.A.K., Fatmawati N.N.D., Wisnawa A.D.F. A retrospective analysis of the bacterial infections, antibiotic use, and mortality predictors of COVID-19 patients. *Int J Gen Med*. 2022 Apr 1; 15: 3591–3603. doi: 10.2147/IJGM.S351180.
  24. Ul Mustafa Z., Salman M., Aldeyab M., Kow C.S., Hasan S.S. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med*. 2021; 3 (8): 1691–1695. doi: 10.1007/s42399-021-00966-5.
  25. Wang L., Amin A.K., Khanna P., Aali A., McGregor A., Bassett P. et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Feb 11; 76 (3): 796–803. doi: 10.1093/jac/dkaa475.
  26. Zhou E., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395 (10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  27. Shin D.H., Kang M., Song K.H., Jung J., Kim E.S., Kim H.B. A call for antimicrobial stewardship in patients with COVID-19: a nationwide cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr; 27 (4): 653–655. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.024.
  28. d'Humières C., Patrier J., Lortat-Jacob B., Tran-Dinh A., Chemali L., Maataoui N. et al. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS One*. 2021 Apr 29; 16 (4): e0250728. doi: 10.1371/journal.pone.0250728.
  29. Stevens R.W., Jensen K., O'Horo J.C., Shah A. Antimicrobial prescribing practices at a tertiary-care center in patients diagnosed with COVID-19 across the continuum of care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Jan; 42 (1): 89–92. doi: 10.1017/ice.2020.370.
  30. Mustafa L., Tolaj I., Baftiu N., Fejza H. Use of antibiotics in COVID-19 ICU patients. *J Infect Dev Ctries*. 2021 Apr 30; 15 (4): 501–505. doi: 10.3855/jidc.14404.
  31. Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М., Ребров А.П. COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем? *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 701–709. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709. [Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigor'eva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M., Rebrov A.P. COVID-19 i antibakterial'naya terapiya na stacionarnom etape: komu, kogda, zachem? *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 701–709. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709. (in Russian)]
  32. Cong W., Poudel A.N., Alhusein N., Wang H., Yao G., Lambert H. Antimicrobial use in COVID-19 patients in the first phase of the SARS-CoV-2 pandemic: a scoping review. *Antibiotics*. 2021; 10: 745. doi: 10.3390/antibiotics10060745.
  33. Mah-E-Muneer S., Hassan M.Z., Biswas M.A.A.J., Rahman F., Akhtar Z., Das P. et al. Use of antimicrobials among suspected COVID-19 patients at selected hospitals, Bangladesh: findings from the first wave of COVID-19 pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jun 18; 10 (6): 738. doi: 10.3390/antibiotics10060738.
  34. Rose A.N., Baggs J., Wolford H., Neuhauser M.M., Srinivasan A., Gundlapalli A.V. et al. Trends in antibiotic use in united states hospitals during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jun 3; 8 (6): ofab236. doi: 10.1093/ofid/ofab23.
  35. Van Laethem J., Wuyts S., Van Laere S., Koulalis J., Colman M., Moretti M. et al. Antibiotic prescriptions in the context of suspected bacterial respiratory tract superinfections in the COVID-19 era: a retrospective quantitative analysis of antibiotic consumption and identification of antibiotic prescription drivers. *Intern Emerg Med*. 2022; 17 (1): 141–145. doi: 10.1007/s11739-021-02790-0.
  36. Seaton R.A., Gibbons C.L., Cooper L., Malcolm W., McKinney R., Dundas S. et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J Infect*. 2020; 81 (6): 952–960. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.024.
  37. Townsend L., Hughes G., Kerr C., Kelly M., O'Connor R., Sweeney E. et al. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC Antimicrob Resist*. 2020 Sep; 2 (3): dlaa071. doi: 10.1093/jacamr/dlaa071.
  38. Stevenson D.R., Sahemey M., Cevallos Morales J., Martín-Lázaro J., Buchanan R., Serafino Wani R. Improving antimicrobial stewardship in critically-ill patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1; 72 (11): e926. doi: 10.1093/cid/ciaa1559.
  39. Lingscheid T., Lippert L.J., Hillus D., Kruijs T., Thibeault C., Helbig E.T. et al. Characterization of antimicrobial use and co-infections among hospitalized patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Infection*. 2022; 50 (6): 1441–1452. doi: 10.1007/s15010-022-01796-w.
  40. Calderón-Parra J., Muñio-Miguez A., Bendala-Estrada A.D., Ramos-Martínez A., Muñoz-Rubio E., Fernández Carracedo E. et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS One*. 2021 May 11; 16 (5): e0251340. doi: 10.1371/journal.pone.0251340.
  41. Could efforts to fight the coronavirus lead to overuse of antibiotics? [Internet]. The pew charitable trusts. 03/2021. 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>
  42. Dolk F.C.K., Pouwels K.B., Smith D.R.M., Robotham J.V., Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (Suppl\_2): ii2–10. doi: 10.1093/jac/dkx504 pmid: 29490062.
  43. Tan S.H., Ng T.M., Tay H.L., Yap M.Y., Heng S.T., Loo A.Y.X. et al. A point prevalence survey to assess antibiotic prescribing in patients hospitalized with confirmed and suspected coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Mar; 24: 45–47. doi: 10.1016/j.jgar.2020.11.025.
  44. Evans T.J., Davidson H.C., Low J.M., Basarab M., Arnold A. Antibiotic usage and stewardship in patients with COVID-19: too much antibiotic in uncharted waters? *J Infect Prev*. 2021 May; 22 (3): 119–125. doi: 10.1177/1757177420976813.
  45. Zhu N., Aylin P., Rawson T., Gilchrist M., Majeed A., Holmes A. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb 16; 27 (5): 762–768. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.007.
  46. Tsay S.V., Bartoces M., Gouin K., Kabbani S., Hicks L.A. Antibiotic Prescriptions Associated With COVID-19 Outpatient Visits Among Medicare Beneficiaries, April 2020 to April 2021. *JAMA*. 2022; 327 (20): 2018–2019. doi: 10.1001/jama.2022.5471.
  47. Peñalva G., Benavente R.S., Pérez-Moreno M.A., Pérez-Pacheco M.D., Pérez-Milena A., Murcia J. et al. Effect of the coronavirus disease 2019 pandemic on antibiotic use in primary care. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jul; 27 (7): 1058–1060. doi: 10.1016/j.cmi.2021.01.021.
  48. King L.M., Lovegrove M.C., Shehab N., Tsay S., Budnitz D.S., Geller A.I. et al. Trends in US outpatient antibiotic prescriptions during the coronavirus

- disease 2019 pandemic. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 2; 73 (3): e652–e660. doi: 10.1093/cid/ciaa1896.
49. 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. [Karoli N. A., Aparkina A. V., Grigor'eva E. V., Magdeeva N. A., Nikitina N. M., Smirnova N. D., Rebrov A. P. Antibakterial'naya terapiya patsientov s COVID-19 na ambulatornom i stacionarnom etapakh. *Antibiotiki i khimioter*. 2022; 67: 1–2: 24–31. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31 (in Russian)]
  50. Zavala-Flores E., Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Med Peru*. 2020; 37. doi: 10.35663/amp.2020.373.1277.
  51. 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 (7): 808–810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.
  52. Clancy C.J., Nguyen M.H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (10): 2736–2743. doi: 10.1093/cid/ciaa524.
  53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics>
  54. Tamma P.D., Avdic E., Li D.X., Dzintars K., Cosgrove S.E. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (9): 1308–1315. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1938.
  55. Buetti N., Mazzuchelli T., Lo Priore E., Balmelli C., Llamas M., Pallanza M. et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81 (2): e148–e149. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.004.
  56. Cataño-Correa J.C., Cardona-Arias J.A., Porras Mancilla J.P., García M.T. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One*. 2021 Jul 13; 16 (7): e0254671. doi: 10.1371/journal.pone.0254671.
  57. Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J., Nadrah K., Rubulotta E., Belliato M. et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov 1; 75 (11): 3386–3390. doi: 10.1093/jac/dkaa326.
  58. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
  59. Liu C., Wen Y., Wan W., Lei J., Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2021; 90: 107157. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107157.
  60. Adebisi Y.A., Jimoh N.D., Ogunkola I.O., Uwizeyimana T., Olayemi A.H., Ukor N.A. et al. The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Trop Med Health*. 2021 Jun 23; 49 (1): 51. doi: 10.1186/s41182-021-00344-w.
  61. Lai C.C., Yu W.L. Appropriate use of antimicrobial therapy for COVID-19 co-infection. *Immunotherapy*. 2021 Sep; 13 (13): 1067–1070. doi: 10.2217/imt-2021-0134.
  62. Cao J., Tu W.J., Cheng W., Yu L., Liu Y.K., Hu X. et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28; 71 (15): 748–755. doi: 10.1093/cid/ciaa243.
  63. 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.
  64. Vijay S., Bansal N., Rao B.K., Veeraraghavan B., Rodrigues C., Wattal C. et al. Secondary infections in hospitalized COVID-19 patients: indian experience. *Infect Drug Resist*. 2021 May 24; 14: 1893–1903. doi: 10.2147/IDR.S299774.
  65. Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer E., 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 Apr; 40 (4): 859–869. doi: 10.1007/s10096-020-04063-8.
  66. Yacouba A., Olowo-Okere A., Yunusa I. Repurposing of antibiotics for clinical management of COVID-19: a narrative review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 May 21; 20 (1): 37. doi: 10.1186/s12941-021-00444-9.
  67. Al-Kuraishy 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.
  68. Mason J.W. Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72 (5): 1272–1274. doi: 10.1093/jac/dkw591.
  69. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020 May 26; 323 (20): 2085–2086. doi: 10.1001/jama.2020.6266.
  70. Goldstein E.J.C., Tillotson G., Redell M. Antimicrobial management of respiratory infections in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 patients: clinical and antimicrobial stewardship programs conundrums. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 26; 7 (11): ofaa517. doi: 10.1093/ofid/ofaa517.
  71. Rizvi S.G., Ahammad S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci Total Environ*. 2022 Feb 10; 807 (Pt 2): 150873. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.150873.
  72. Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr; 27 (4): 646–647. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.055.
  73. Dieringer T.D., Furukawa D., Graber C.J., Stevens V.W., Jones M.M., Rubin M.A. et al. Inpatient antibiotic utilization in the Veterans' Health Administration during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Jun; 42 (6): 751–753. doi: 10.1017/ice.2020.1277.
  74. Al-Azzam S., Mhaidat N.M., Banat H.A., Alfaour M., Ahmad D.S., Muller A. et al. An assessment of the impact of coronavirus disease (COVID-19) pandemic on national antimicrobial consumption in Jordan. *Antibiotics* 2021; 10: 690. doi: 10.3390/antibiotics10060690.
  75. Andrews A., Budd E.L., Hendrick A., Ashiru-Oredope D., Beech E., Hopkins S. et al. Surveillance of antibacterial usage during the COVID-19 pandemic in England, 2020. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jul 10; 10 (7): 841. doi: 10.3390/antibiotics10070841.
  76. de Lusignan S., Joy M., Sherlock J., Tripathy M., van Hecke O., Gbinigie K. et al. Principle trial demonstrates scope for in-pandemic improvement in primary care antibiotic stewardship: a retrospective sentinel network cohort study. *BJGP Open*. 2021 Oct 26; 5 (5): BJGPO.2021.0087. doi: 10.3399/BJGPO.2021.0087.
  77. Cultrera R., Barozzi A., Libanore M., Marangoni E., Pora R., Quarta B. et al. Co-infections in critically ill patients with or without COVID-19: a comparison of clinical microbial culture findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 20; 18 (8): 4358. doi: 10.3390/ijerph18084358.
  78. Winders H.R., Bailey P., Kohn J., Faulkner-Fennell C.M., Utley S., Lantz E. et al. Change in antimicrobial use during COVID-19 pandemic in South Carolina hospitals: a multicenter observational cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Dec; 58 (6): 106453. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106453.
  79. Jeon K., Jeong S., Lee N., Park M.J., Song W., Kim H.S., Kim H.S., Kim J.S. Impact of COVID-19 on antimicrobial consumption and spread of multidrug-resistance in bacterial infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Apr 18; 11 (4): 535. doi: 10.3390/antibiotics11040535.
  80. Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара. Медицинский совет. 2021; 16: 118–128. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128. [Karnoukh K.I., Lazareva N.B. Analiz potrebleniya antibakterial'n'nykh sredstv na fone pandemii COVID-19: uroven' stacionara. *Meditsinskij Sovet*. 2021; 16: 118–128. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128. (in Russian)]
  81. Khor W.P., Olaoye O., D'Arcy N., Krockow E.M., Elshenawy R.A., Rutter V. et al. The need for ongoing antimicrobial stewardship during the COVID-19 pandemic and actionable recommendations. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Dec 14; 9 (12): 904. doi: 10.3390/antibiotics9120904.
  82. Pelfrene E., Botgros R., Cavaleri M. Antimicrobial multidrug resistance in the era of COVID-19: a forgotten plight? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Jan 29; 10 (1): 21. doi: 10.1186/s13756-021-00893-z.
  83. Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Scottish Reduction in Antimicrobial Prescribing (ScrAP) [https://www.nes.scot.nhs.uk/education-and-training/bythemininitiative/healthcare-associated-infections/training-resources/scottishreduction-in-antimicrobial-prescribing-\(scrapp\).asp](https://www.nes.scot.nhs.uk/education-and-training/bythemininitiative/healthcare-associated-infections/training-resources/scottishreduction-in-antimicrobial-prescribing-(scrapp).asp) (accessed July 2021).
  84. Sieswerda E., de Boer M.G.J., Bonten M.M.J., Boersma W.G., Jonkers R.E., Aleva R.M. et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 — an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan; 27 (1): 61–66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.041.
  85. Guidance for the Use of Empiric Antibiotics in Inpatient COVID-19 Pneumonia (Updated 12/01/2020) <https://www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/covid-19/guidance-on-antibiotic-use-in-covid-19.pdf>
  86. Pettit N.N., Nguyen C.T., Lew A.K., Bhagat P.H., Nelson A., Olson G. et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect Dis*. 2021 Jun 2; 21 (1): 516. doi: 10.1186/s12879-021-06219-z.

## 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, Россия. ORCID: 0000-0002-7464-826X. ResearcherID: W-8077-2019. eLIBRARY SPIN-код: 6506-0261. Scopus Author ID: 6603194518

*Ребров Андрей Петрович* — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-3463-7734. ResearcherID: AAD-7684-2021. eLIBRARY SPIN-код: 9574-2067. Scopus ID: 7005047527

## About the authors

*Nina A. Karoli* — D. Sc. in Medicine, Professor at the Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-7464-826X. ResearcherID: W-8077-2019. eLIBRARY SPIN-код: 6506-0261. Scopus Author ID: 6603194518

*Andrey P. Rebrov* — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of Hospital Therapy Department of Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-3463-7734. ResearcherID: AAD-7684-2021. eLIBRARY SPIN-код: 9574-2067. Scopus ID: 7005047527

## Ототоксичность аминогликозидов: современные представления

\*Е. В. ШУБНИКОВА, Н. Ю. ВЕЛЫЦ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва, Россия

## Ototoxicity of Aminoglycosides: the Modern Concepts

\*ELENA V. SHUBNIKOVA, NATALIYA YU. VELTS

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

### Резюме

Аминогликозиды являются антибактериальными средствами широкого спектра действия и используются при лечении инфекций мочевыводящих путей, туберкулёза, висцерального лейшманиоза, сепсиса у новорождённых и муковисцидоза. Однако применение аминогликозидов ограничено в связи с их ототоксичностью — риском развития серьёзных нежелательных реакций, в частности стойкой необратимой потери слуха и вестибулярных нарушений, связанных с гибелью волосковых клеток во внутреннем ухе. В обзоре проанализированы научные данные о возможных механизмах повреждающего действия аминогликозидов на волосковые клетки внутреннего уха. Описаны генетически обусловленные причины, способствующие проявлению ототоксических свойств препаратов этой группы. Обоснована необходимость проведения генетического скрининга на носительство мутаций m.1555A>G и m.1494C>T в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК для минимизации риска развития нарушений со стороны органа слуха у пациентов, имеющих наследственную предрасположенность. Понимание механизмов ототоксичности аминогликозидов позволит найти пути для профилактики и коррекции потери слуха после их применения.

**Ключевые слова:** аминогликозиды; нежелательные реакции; ототоксичность; вестибулотоксичность; потеря слуха; волосковые клетки; апоптоз; митохондриальная ДНК; мутация m.1555A>G; мутация m.1494C>T

**Для цитирования:** Шубникова Е. В., Вельц Н. Ю. Ототоксичность аминогликозидов: современные представления. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 79–90. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90>.

### Abstract

Aminoglycosides are broad-spectrum antibacterial agents used in the treatment of urinary tract infections, tuberculosis, visceral leishmaniasis, sepsis in newborns, as well as cystic fibrosis. However, the use of aminoglycosides is limited due to their ototoxicity — the risk of developing serious adverse reactions, in particular, persistent irreversible hearing loss and vestibular disorders associated with the death of hair cells in the inner ear. The review analyzes scientific data on the possible mechanisms of aminoglycosides' damaging effect on the hair cells of the inner ear. Genetically determined causes contributing to the manifestation of ototoxic properties of drugs of this group are described. The necessity of genetic screening for the carriage of mutations m.1555A>G and m.1494C>T in the *MT-RNR1* gene of mitochondrial DNA is substantiated in order to minimize the risk of hearing disorders in patients with hereditary predisposition. Understanding the mechanisms of ototoxicity of aminoglycosides will make it possible to find ways to prevent and correct hearing loss after their use.

**Keywords:** aminoglycosides; adverse drug reactions; ototoxicity; vestibulotoxicity; hearing loss; hair cells; apoptosis; mitochondrial DNA; mutation m.1555A>G; mutation m.1494C>T

**For citation:** Shubnikova E. V., Velts N. Yu. Ototoxicity of aminoglycosides: the modern concepts. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 11–12: 79–90. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90>.

## Введение

Более 600 классов лекарственных средств могут обладать ототоксическим действием [1]. Наиболее часто используемыми препаратами с хорошо изученной эффективностью в отношении различных заболеваний у взрослых и детей, применение которых ассоциировано с ототоксичностью, являются аминогликозиды, макролиды,

химиотерапевтические препараты на основе платины, петлевые диуретики и противомаларийные препараты [2, 3]. Ототоксическое действие препаратов связано с повреждением чувствительных клеток внутреннего уха и/или слухового нерва, характеризуется дисфункцией улитки или вестибулярного аппарата и проявляется шумом в ушах, потерей слуха, гиперacusией, полной слуха [1, 2].

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: Петровский б-р, д. 8, стр. 2, НЦЭСМП, г. Москва, Россия, 127051.  
E-mail: shubnikovaev@expmed.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: E-mail: shubnikovaev@expmed.ru

В тяжёлых случаях возникают нарушения в работе вестибулярного аппарата, такие как головокружение, нистагм и атаксия [1, 4].

Появление признаков нарушения слуха всегда совпадает по времени с лечением тем или иным лекарственным препаратом. Симптомы могут развиваться быстро или постепенно, быть обратимыми или необратимыми. Часто наблюдается явление так называемой «отсроченности симптомов», при котором первые признаки глухоты появляются через отдалённое время после курса фармакотерапии [1, 4].

К факторам, способствующим проявлению ототоксичности, относятся: доза препарата, длительность терапии, скорость инфузии, сочетанное назначение с другими препаратами, имеющими ототоксический потенциал, сопутствующие заболевания и генетическая предрасположенность [1, 3, 4].

В настоящее время аминогликозиды являются наиболее широко применяемыми антибактериальными средствами во всем мире, главным образом из-за их низкой цены и эффективного антибактериального действия [5]. Аминогликозиды незаменимы при лечении пациентов с муковисцидозом, при инфекциях, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (включая инфекции мочевыводящих путей, туберкулёз, висцеральный лейшманиоз), опасных для жизни инфекциях у новорождённых, в том числе при сепсисе [6, 7]. Однако применение препаратов этой группы в широкой клинической практике ограничено в связи с возможностью развития серьёзных нежелательных реакций, связанных, в частности с ототоксическими свойствами аминогликозидов, клиническими проявлениями которых могут быть стойкая потеря слуха, шум в ушах и/или нарушения равновесия [8, 9].

Несмотря на то, что потеря слуха, вызванная применением аминогликозидов, не является опасным для жизни состоянием, она оказывает значительное влияние на качество жизни пациента, имеет серьёзные коммуникативные, образовательные и социальные последствия [10, 11]. Даже незначительная или лёгкая потеря слуха у детей может препятствовать формированию речи, когнитивному и социальному развитию, что в свою очередь может стать причиной плохой успеваемости и возникновению проблем в психосоциальном функционировании [7].

В обзоре представлены современные данные, описывающие возможные механизмы повреждающего действия аминогликозидов на волосковые клетки внутреннего уха. Рассмотрены основные генетические факторы, способствующие проявлению ототоксических свойств аминогликозидов.

## Общая характеристика и механизм действия аминогликозидов

Группа аминогликозидов объединяет родственные по химическому строению, антимикробному спектру, фармакокинетическим свойствам, характеру вызываемых ими нежелательных реакций природные и полусинтетические антибактериальные средства олигосахаридной или псевдоолигосахаридной природы [12–14]. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов: I поколение — стрептомицин, неомицин, канамицин и мономицин; II поколение — гентамицин, тобрамицин, сизомицин и нетилмицин; III поколение — амикацин, изепамицин [13, 15]. По степени убывания силы антимикробного действия аминогликозиды располагаются в следующем порядке: нетилмицин, сизомицин, гентамицин, тобрамицин, неомицин, канамицин, мономицин [13].

Аминогликозиды обладают широким спектром противомикробного действия, эффективны в отношении аэробной грамотрицательной флоры, в том числе представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. [15–17]. Препараты активны в отношении грамотрицательных бактерий других семейств — *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp., *Pseudomonas* spp. и др. [15–18]. Кроме того, аминогликозиды обладают эффективностью против *Yersinia pestis* и *Francisella tularensis* (возбудители чумы и туляремии, соответственно) [19]. Многие члены семейства *Mycobacterium* также чувствительны к аминогликозидам, включая *Mycobacterium tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* и *M. avium* [20]. Среди грамположительных бактерий к аминогликозидам чувствительны преимущественно грамположительные кокки — *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* [16–18]. Аминогликозиды не обладают активностью в отношении анаэробных бактерий, так как для поглощения препарата бактериальными клетками необходим активный транспорт электронов [21]. Также аминогликозиды не обладают активностью в отношении большинства *Burkholderia* spp. и *Stenotrophomonas* spp., *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp. [22, 23].

Аминогликозиды применяют в качестве монотерапии и в сочетании с другими антибактериальными средствами для лечения тяжёлых системных инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными возбудителями (сепсис, септический эндокардит, остеомиелит, тяжёлые инфекции кожи и мягких тканей, инфекции дыхательных путей), а также для профилактики и лечения послеоперационных осложнений [6, 7, 24].

Аминогликозиды обладают бактерицидной активностью, механизм их действия связан с необра-

тимым угнетением синтеза белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов. Как поликатионные молекулы аминогликозиды нацелены на отрицательно заряженные нуклеиновые кислоты бактериальных клеток [13, 14]. В процессе трансляции при участии рибосом, матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), транспортной рибонуклеиновой кислоты (тРНК), аминокислот и набора белковых факторов генетическая информация, закодированная в последовательности нуклеотидов, преобразуется рибосомой в аминокислотную последовательность белка.

Рибосома состоит из двух субъединиц — большой 50S и малой 30S. На малой субъединице располагается А-сайт, являющийся декодирующим сайтом рибосомы, в котором происходит кодон-антикодонное узнавание, непосредственное взаимодействие кодона с антикодоном и стабилизация данного конъюгата. На большой 50S субъединице находится пептидил-трансферазный центр, где пептид переносится на аминокислоту, а также рибосомный туннель, через который синтезируемый пептид покидает рибосому [25]. После проникновения в бактериальную клетку аминогликозиды связываются со специфическими белками-рецепторами А-сайта на малой 30S субъединице рибосом бактерий, которая состоит из 21 белка и одной молекулы 16S рРНК (рибосомной РНК).

Точность трансляции зависит от первичного взаимодействия между кодоном мРНК и антикодоном тРНК, а также последующей правильности считывания генетической информации [13, 14, 26, 27]. Аминогликозиды имеют разную специфичность для участков А-сайта, но всегда при взаимодействии молекулы аминогликозида с А-сайтом происходит изменение его конформации. Комплекс аминогликозид/А-сайт распознается как правильный комплекс кодон/антикодон, что приводит к ошибке при считывании генетической информации (трансляции), прекращению удлинения пептида за счёт ингибирования транслокации тРНК из А-сайта в сайт Р и нарушению подвижности рибосомальной субъединицы. В результате синтезируются неполноценные полипептиды, повреждается структура цитоплазматической мембраны, что приводит к нарушению важных функций, поддерживающих жизнеспособность клетки, и клетка погибает [26, 27].

### **Нежелательные реакции, связанные с применением аминогликозидов**

Аминогликозиды являются довольно токсичными соединениями и имеют узкий терапевтический диапазон, поэтому их следует назначать при тяжёлых заболеваниях и только в тех случаях, когда менее токсичные препараты оказываются

неэффективными или противопоказаны по каким-либо причинам [28].

Основными нежелательными реакциями при применении аминогликозидов являются клинические проявления ототоксичности (кохлеарной и вестибулярной) и нефротоксичности. Реже встречаются развитие нервно-мышечной блокады, связанной с нейротоксичностью препаратов, и реакции гиперчувствительности [24, 28, 29].

Нефротоксичность и ототоксичность аминогликозидов обусловлены тем, что препараты этой группы могут накапливаться в высоких концентрациях, соответственно, в корковом веществе почек, а также в эндолимфе и перилимфе внутреннего уха [28–30]. Нефротоксические и ототоксические эффекты аминогликозидов чаще проявляются у детей и пожилых пациентов при исходно нарушенной функции почек и слуха. Однако развитие нарушений функции почек у детей до 3 месяца жизни менее вероятно, чем у взрослых, так как механизм захвата аминогликозида щеточной каемкой эпителия почек у детей ещё недостаточно развит [31].

Согласно данным ряда исследований, частота нарушения функции почек после терапии аминогликозидами составляет 5–25% [32, 33]. Нарушения функции почек, как правило, имеют обратимый характер, и их можно контролировать с помощью гидратационной терапии, нормальное функционирование почек у пациентов восстанавливается после прекращения лечения аминогликозидами [28].

Известно, что повреждение органа слуха (кохлеотоксичность) развивается у 7–90% пациентов, получавших аминогликозиды. По данным Американской ассоциации речи, языка и слуха (American Speech-Language-Hearing Association, ASHA) фактическая частота кохлеотоксичности, связанной с применением аминогликозидов, остаётся неизвестной из-за различий в дизайне и методах исследований [8, 9].

Ототоксичность чаще всего носит необратимый характер [28, 33]. Ототоксические эффекты аминогликозидов клинически проявляются как необратимая двусторонняя сенсоневральная потеря слуха, начинающаяся с высоких частот (кохлеотоксичность), или как любая комбинация головокружения, тошноты, рвоты, нистагма и атаксии (вестибулотоксичность) [3, 34]. Потенциальная тяжесть слухового и вестибулярного дефицита зависит от конкретного используемого аминогликозида, некоторые препараты могут обладать как вестибулотоксическим, так и кохлеотоксическим действием. Например, неомицин является наиболее токсичным, затем в порядке убывания токсичности следуют гентамицин, канамицин и тобрамицин. Вместе с тем амикацин и нетилмицин являются наименее токсичными.

Амикацин, неомицин, канамицин и дигидрострептомицин оказывают более выраженное кохлеотоксическое действие, в то время как гентамицин и стрептомицин — более выраженное вестибулотоксическое действие при минимальном влиянии на слух [3, 34, 35].

В исследованиях *in vitro* и на животных было показано, что риск отоксичности аминогликозидов, как правило, возрастает с увеличением дозы, частоты введения и продолжительности лечения. Однако степень ототоксического повреждения *in vivo*, по-видимому, не коррелирует с концентрацией препарата в тканях-мишенях. Данные систематического обзора 48 клинических исследований не показали статистически значимой зависимости между частотой развития потери слуха при применении высоких доз гентамицина, тобрамицина и амикацина [34, 36–38]. Кроме того установлено, что аминогликозиды медленно выводятся из жидкостей внутреннего уха. Так, после введения однократной дозы период полувыведения препарата составил от 10 до 13 дней, а после введения нескольких доз — увеличился до 30 дней. Это следует учитывать в случае, когда после терапии аминогликозидами необходимо назначение других препаратов, обладающих ототоксическим действием [39]. Аминогликозиды хорошо поглощаются клетками тканей человека. Большинство клеток быстро их выводят из цитоплазмы, за исключением волосковых клеток внутреннего уха и клеток проксимальных канальцев почек, в которых препараты сохраняются в течение длительного периода времени [30]. Высокая скорость накопления аминогликозидов и низкая скорость выведения, повышенный метаболизм в волосковых клетках и клетках проксимальных канальцев почек способствуют высокой чувствительности органов-мишеней к этим препаратам [40].

### **Механизмы нарушения слуха, вызванного аминогликозидами**

На сегодняшний день биохимические и молекулярные механизмы, с помощью которых аминогликозиды повреждают внутреннее ухо, до конца не изучены. Известно, что при системном применении аминогликозиды попадают в кровотоки, затем через гемато-лабиринтный барьер проникают во внутреннее ухо. При местном применении препараты проходят через гемато-лабиринтный барьер в среднее ухо, далее через круглое окно — во внутреннее ухо [41, 42]. По мнению некоторых исследователей, причиной нарушения слуха, вызванного аминогликозидами, является повреждение и гибель сенсорных волосковых клеток или несенсорных клеток с гомеостатическими функциями во внутреннем ухе, которые напрямую модулируют функцию волосковых клеток [3, 43].

Сенсорные волосковые клетки представляют собой механорецепторы, расположенные в улитке, вестибулярных органах, которые выполняют функции слуха и равновесия. Механорецепторы усиливают и преобразуют входящие механические сигналы, полученные из звуков (вибрация) в электрические сигналы, которые затем обрабатываются в центральной нервной системе (ЦНС). В процессе механо-электрической трансдукции происходит отклонение стереоцилий волосковых клеток, которое вызывает открытие ионных каналов, что стимулирует каскад клеточных реакций, приводящих к активации слуховых нейронов, передающих информацию в ЦНС [43–45]. В улитке сенсорные волосковые клетки расположены тонотопически так, что высокочастотные звуки стимулируют клетки в базальной области, а низкочастотные — в апикальной. Нарушение слуха обычно начинается с высоких частот и сопровождается потерей волосковых клеток в базальной области улитки. Продолжительное применение аминогликозидов приводит к прогрессированию потери слуха в диапазоне средних и низких частот с соответствующей утратой волосковых клеток в апикальной области улитки (внутренние волосковые клетки) [43]. Повреждённые волосковые клетки подвергаются фагоцитозу соседними поддерживающими клетками и резидентными макрофагами [46]. В отличие от водных позвоночных и птиц, у млекопитающих волосковые клетки не регенерируют, поэтому потеря слуха у человека является необратимой [45, 47].

Исследования показали, что аминогликозиды проникают в волосковые клетки улитки через апикальные мембраны с помощью каналов механо-электрической трансдукции (mechanoelectrical transducer, MET), а также посредством эндоцитоза [42, 45, 48]. Каналы MET волосковых клеток представляют собой большие неселективные катионные каналы, состоящие из двух трансмембранных белковых субъединиц, каждая из которых имеет пору с относительно высокой проницаемостью, но низкой проводимостью для ионов  $Ca^{2+}$ . Каналы MET управляются движением стереоцилий, открываются и закрываются в ответ на звук или ускорение, и их работу контролируют такие белки, как протокадгерин 15, кадгерин 23 и элементы кончиковых связей, которые механически закрывают канал [48, 49].

Поликатионные аминогликозиды являются проникающими блокаторами MET каналов, так как способны конкурировать с ионами  $Ca^{2+}$  за связывание внутри поры канала. Попав внутрь волосковых клеток, аминогликозиды не могут выйти через каналы MET, поскольку каналы однонаправленные, и внутриклеточная сторона канала лишена вестибуля и имеет высокий энергетический

барьер для повторного входа из цитозоля [48, 49]. Проводимость MET каналов модулируется внеклеточными ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и снижается блокаторами каналов, такими как амилорид, курар или бензамин. Блокаторы каналов также могут снижать поглощение аминогликозидов волосковыми клетками, повышая их выживаемость [40, 48]. В дополнение к MET каналам кандидатами в каналы трансдукции являются некоторые члены семейства ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (transient receptor potential, TRP), которые демонстрируют неселективную проницаемость для катионов и малых органических молекул, включая гентамицин [48, 50].

После попадания в волосковую клетку аминогликозиды быстро заполняют цитоплазму и, как катионные молекулы, притягиваются к отрицательно заряженным молекулам ДНК, РНК, фосфолипидов, а также к катионным участкам связывания в белках, запуская ряд механизмов цитотоксичности [40, 48, 51]. Более того, аминогликозиды накапливаются в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [40, 52].

Митохондрия — двухмембранная органелла, которая содержит собственную ДНК (мтДНК) и аппарат трансляции (митохондриальные рибосомы или миторибосомы). Митохондрии в клетке отвечают за выработку аденозинтрифосфата (АТФ), обеспечивая организм энергией для выживания, а также за регуляцию апоптоза и производство активных форм кислорода (АФК) [52, 53]. АФК регулярно образуются в клетке как побочный продукт клеточного метаболизма. Обычно клетка защищает себя от летального накопления АФК с помощью антиоксидантных систем, таких как восстановленный глутатион (GSH), супероксиддисмутазы и каталаза [54, 55]. Такая внутренняя система защиты способна до некоторой степени нейтрализовать АФК, однако когда образование АФК превышает способность этих внутренних защитных и репарационных систем, клетка подвергается апоптотической гибели [55, 56]. При нормальных метаболических процессах в митохондриях клеток млекопитающих не полностью восстанавливается 1–4% кислорода, что приводит к выработке таких АФК, как гидроксильные радикалы, супероксид-анионы, пероксид водорода и синглетный кислород [56].

Известно, что митохондриальные рибосомы человека имеют структурное сходство с бактериальными рибосомами [57]. При взаимодействии аминогликозидов с митохондриальной 12S рибосомной субъединицей человека происходит неточная трансляция и, как следствие, неправильный синтез митохондриальных белков, что приводит к нарушению работы цепи переноса электронов, повышенному накоплению свободных радикалов и АФК. В частности, ами-

ногликозиды ингибируют синтез фермента аконитазы, нарушая работу дыхательной цепи переноса электронов, что приводит к накоплению катионов железа [38, 48, 57, 58].

Аминогликозиды способны взаимодействовать с катионами железа, формируя комплекс аминогликозид-железо, в результате чего усиливают катализируемое железом окисление и, таким образом, способствуют увеличению продукции АФК или свободных радикалов по реакции Фентона:  $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^\bullet + \text{HO}^-$ . Комплекс  $\text{Fe}^{2+/3+}$ -аминогликозид образует тройной комплекс с арахидоновой кислотой (незаменимой жирной кислотой, присутствующей в клеточных мембранах), которая окисляется до пероксидов липидов. Накопление токсических уровней АФК в волосковых клетках улитки активирует N-концевую киназу c-Jun (c-Jun-NH-terminal kinase, JNK), увеличивает проницаемость митохондриальной мембраны, вызывает высвобождение цитохрома C и АФК из митохондрий, приводя к активации каспаз, нуклеаз и запуску различных путей апоптоза (запрограммированной гибели клеток) [38, 58, 59]. Посредством перекисного окисления липидов АФК могут влиять на текучесть и проницаемость мембран, а также на белки и нуклеиновые кислоты, нарушая активность ферментов, ионных каналов и рецепторов [38, 58, 59].

Кроме того, полагают, что комплексы железа с аминогликозидом вызывают мутации в митохондриальной РНК, которые ведут к нарушению синтеза белка, снижению синтеза АТФ и к повышенному образованию АФК, ещё больше усугубляя мутационные процессы в мтДНК и запуская апоптотическую гибель клеток [60].

Апоптоз — сложный, генетически регулируемый процесс, приводящий к быстрому и эффективному удалению повреждённых клеток (после повреждения ДНК или во время онтогенеза), осуществляется семейством протеаз, известных как каспазы или цистеинил-аспаратат-специфические протеазы (*англ.* caspase, cysteine-dependent aspartate-directed protease) [61, 62]. Каспазы находятся в клетке в виде неактивных зимогенов и активируются путём протеолитического расщепления. Каспазы классифицируют на вышестоящие и нижестоящие члены семейства, которые в норме неактивны из-за связывания с ингибитором белков апоптоза (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs) [61, 63]. Вышестоящие каспазы активируются проапоптотическими сигналами, такими как цитохром C, антиапоптотические белки Bcl-2, семейство фактора некроза опухоли (TNF) и ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) [58, 63]. Нижестоящие каспазы активируются вышестоящими каспазами [58, 63].

Выделяют два пути апоптоза: внешний — осуществляется через поверхностные рецепторы

клеточной гибели, и внутренний — через цепь митохондриальных реакций [61, 63]. Внешний путь начинается с взаимодействия рецепторов, воспринимающих сигнал апоптоза (рецепторов смерти), включая семейство фактора некроза опухолей 1 типа (TNFR1, Tumor necrosis factor receptor 1, рецептор), с апоптоз-индуцирующими лигандами Fas (CD95), FasL, TRAIL, CD40L, CD27L, OX30L, DR4 (TRAIL-R1), DR5 (TRAIL-R2)). После стимуляции рецепторы смерти активируют каспазы. Прототипом рецепторов смерти является рецептор FAS (CD95/APO-1), который активирует каспазу-8. Каспаза-8, в свою очередь, инициирует каскад, включающий активацию каспазы-3, каспазы-6 и каспазы-7, которые в конечном итоге вызывают клеточную дегенерацию [63].

Основным путём апоптоза, который инициируют аминокликозиды, является внутренний путь. Этот путь запускается нерецепторными стимулами, такими как депривация цитокинов, повреждение ДНК и цитотоксический стресс. Характерным для внутреннего пути апоптоза является пермеаблизация (повышение проницаемости) внешней митохондриальной мембраны, которая приводит к утечке проапоптотических факторов из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму [63]. Наружная мембрана митохондрий в физиологических условиях проницаема для молекул массой до 5 кДа, однако во время пермеаблизации внешней мембраны митохондрии образуются поры, которые пропускают белки массой более 100 кДа [63, 64].

Поры обеспечивают выход белков межмембранного пространства, таких как цитохром С и вторичный митохондриальный активатор каспаз Smac/DIABLO. Smac/DIABLO нейтрализует ингибирование каспаз, вызванное семейством белков — ингибиторов апоптоза (IAP), в частности XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis). Цитохром С, попадая в цитоплазму, взаимодействует с фактором активации апоптотической протеазы 1 (apoptotic protease activating factor 1, APAF-1), запуская сборку апоптосомы, которая активирует каспазу-9. Активная каспаза-9, в свою очередь, расщепляет каспазу-3 и каспазу-7, что приводит к гибели клетки. Целостность митохондриальной мембраны и внутренний путь апоптоза регулируются белками семейства B-Cell Lymphoma-2 (Bcl-2) [63]. Белки из семейства Bcl-2 функционируют как контрольные точки для сигналов, запускающих процессы клеточной смерти и выживания в митохондриях. Эти белки подразделяются на антиапоптотические (Bcl-2 и Bcl-Xl) и проапоптотические (Bax, Bak, Bcl-Xs, Bid, Bad и Bim). Антиапоптотические белки способны связываться с проапоптотическими белками, тем самым нейтрализуя проапоптотический сигнал. Баланс между антиапоптотическими и проапоптотическими белками играет решающее

значение для жизнедеятельности клетки. При смещении баланса в сторону проапоптоза, проапоптотические члены семейства Bcl-2, такие как Bax и Bid, перемещаются из цитоплазмы в митохондрии. При этом проницаемость митохондриальной мембраны увеличивается, что приводит к образованию АФК, утечке цитохрома С из митохондрий в цитоплазму, активации каспазы-9, каспазы-3 и запуску апоптоза [38, 58, 65, 66].

Другой группой медиаторов апоптоза в волосковых клетках являются стресс-активируемые протеинкиназы, а именно митоген-активируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAP). Особой группой MAP-киназ являются N-концевые киназы c-jun, которые расположены в цитоплазме, и их активность регулируется путём фосфорилирования при участии c-Jun-взаимодействующего белка-1 (JIP-1). Активированная JNK, в свою очередь, фосфорилирует факторы транскрипции c-Jun, c-Fos, ELK-1, фактор транскрипции 2 (ATF-2) в ядре клетки и Bcl-2 в митохондриях, это способствует их активации. Активация сигнального пути JNK предшествует высвобождению цитохрома С из митохондрий, который затем активирует каспазы [67, 68].

Кроме того, аминокликозиды путём эндоцитоза попадают в ЭПР и в лизосомы, вызывая разрыв последних или высвобождение лизосомальных катепсинов, которые инициируют некроз клетки [69]. В просвете ЭПР аминокликозиды связываются с трансмембранным якорным белком CLIMP-63, соединяющим ЭПР с цитоскелетом, индуцируя его олигомеризацию и активацию белков 14-3-3, приводя к передаче сигналов запускающих митохондриальный путь апоптоза и/или к активации JNK и транслокации c-Jun в ядро [69]. Белки семейства 14-3-3 участвуют как в про-, так и в антиапоптотических механизмах, которые включают p53, ген-супрессор опухоли, и связывание белков 14-3-3 с белком MDMX, негативным регулятором p53. Таким образом, связывание аминокликозидов с CLIMP-63 может способствовать p53-зависимому апоптозу, который запускается посредством ингибирования белком 14-3-3 белка MDMX [69, 70].

Аминокликозиды способны связываться с цитозольными белками, в частности, с калретикулином (CRT) [71]. ЭПР играет критическую роль в синтезе и сопровождении ассоциированных с мембраной и секретрируемых белков. Мембрана также является важным местом хранения и высвобождения ионов кальция. Кальретикулин представляет собой кальций-связывающий резидентный белок (лектиноподобный шаперон), экспрессируется в ЭПР и участвует в сворачивании и сборке вновь синтезированных гликопротеинов (шаперонирование), а также в регуляции внутриклеточного гомеостаза  $Ca^{2+}$  [72]. Высокий

уровень экспрессии кальретикулина наблюдается в маргинальных клетках улитки и стереоцилиях волосковых клеток. Кальретикулин связывается с ионами кальция и аминокликозидами в одном и том же месте. Существует вероятность, что связывание аминокликозидов с кальретикулином может нарушать активность шаперона, гомеостатическую буферизацию кальция или регуляцию активности кальретикулина в волосковых клетках, запуская цитотоксические механизмы [71].

Аминокликозиды также влияют на регуляцию внутриклеточных запасов ионов кальция, способствуя токсическому переносу  $\text{Ca}^{2+}$  из ЭПР в митохондрии через рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3), что в свою очередь повышает уровень митохондриального  $\text{Ca}^{2+}$ . Высокий уровень  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к усилению окислительных процессов в митохондриях, увеличению АФК в цитоплазме перед гибелью клеток [73].

Важную роль в ототоксичности, индуцированной аминокликозидами, отводят эксайтотоксичности. Полагают, что аминокликозиды вызывают эксайтотоксичность в волосковых клетках путём усиления функции рецептора NMDA в результате их взаимодействия с полиамин-модулирующим сайтом, тем самым имитируя положительные модулирующие действия эндогенных полиаминов. Рецепторы NMDA являются одним из видов глутаматных рецепторов, связанных с кальциевыми каналами клеточных мембран, расположены в синаптическом участке между волосковыми клетками улитки и радикальными дендритами афферентных клеток спирального ганглия.

Аминокликозиды имитируют эффекты полиаминов на рецепторы NMDA [74]. Чрезмерная стимуляция рецепторов NMDA увеличивает образование оксида азота (NO), что приводит к окислительному стрессу в волосковых клетках. Кроме того, в ряде исследований показано, что при лечении гентамицином может повышаться экспрессия nNOS и iNOS, которая вызывает повреждение волосковых клеток [75]. Более того, аминокликозиды способствуют повышенному поступлению ионов кальция через канал, связанный с рецептором NMDA, что приводит к дегенерации волосковых клеток и волокон улиткового нерва.

Отметим, что приток кальция через канал, связанный с рецептором NMDA может индуцировать немедленную транскрипцию ранних генов посредством митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК)-зависимых механизмов. Субстраты ERK и JNK подсемейств МАРК, c-Fos и c-Jun образуют комплексы с факторами транскрипции AP-1 [66, 76]. Важно, что антагонисты рецепторов NMDA могут предупреждать ототоксичность, связанную с применением аминокликозидами, и предотвратить потерю слуха [77].

Существенную роль в развитии апоптоза, индуцированного аминокликозидами, отводят активации кальций-зависимым протеазам — кальпаинам и NF- $\kappa\beta$ . Кальпаин относится к семейству цитозольных кальций-активируемых цистеиновых протеаз. Функции кальпаина связаны с фрагментацией ряда внутриклеточных белков, в том числе белков цитоскелета и примембранных белков. Доказано участие кальпаина в процессах дегенерации нейронов и в апоптозе. Действие кальпаина в большинстве случаев необратимо, и это, вероятно, является одной из причин опасности длительного повышения внутриклеточного уровня кальция. В естественных условиях активность кальпаина жёстко контролируется системой ингибиторов. Так, воздействие неомицина на кохлеарные культуры мышей приводит к фрагментации апоптотической ДНК, которую можно предотвратить с помощью ингибитора кальпаина [78]. Ингибирование NF- $\kappa\beta$  в кохлеарных эксплантатах крыс после воздействия гентамицина изменяет соотношение активированных и не активированных проапоптотических факторов, таких как c-Jun и p38, а также антиапоптотических факторов, в частности akt [79, 80].

Таким образом, апоптотическая гибель волосковых клеток под воздействием аминокликозидов носит сложный и многогранный характер. Упрощённый вариант каскада гибели волосковых клеток выглядит следующим образом: АФК, стресс-киназы, протеазы семейства каспаз активируются и опосредуют дегенерацию волосковых клеток, тогда как избыточная экспрессия Bcl-2 защищает каспаз от активации и потери волосковых клеток. Аминокликозиды повреждают митохондрии, способствуют повышенному образованию АФК и активации стресс-киназ. Как АФК, так и стресс-киназы вызывают гибель клеток напрямую, а также усиливают повреждения митохондрий. Баланс между проапоптотическими и антиапоптотическими членами семейства белков Bcl-2 обеспечивает целостность митохондрий. Утечка цитохрома С из повреждённых митохондрий приводит к активации каспазы-9, которая, в свою очередь, активирует каспазу-3 для запуска системы апоптотической гибели клеток.

Важно отметить, что 17–33% пациентов имеют генетическую предрасположенность к проявлению ототоксичных свойств аминокликозидов. Данные ряда исследований показали, что повышенный риск развития потери слуха после применения аминокликозидов часто встречается у членов одной семьи и наследуется по материнской линии [81].

Наиболее распространённой мутацией, ассоциированной с развитием потери слуха после применения аминокликозидов, является мутация m.1555A>G в митохондриальной ДНК (мтДНК), её

частота составляет 0,2% в общей популяции. Митохондриальная мутация m.1555A>G связана с высокой частотой развития необратимой потери слуха в семьях, где у матерей наблюдалась глухота [3, 82–85]. Согласно исследованиям, проведенным в Китае, эта мутация встречается у 33–59% пациентов с нарушениями слуха после применения аминогликозидов [83]. Кроме того установлено, что у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, применение аминогликозидов в течение короткого промежутка времени в дозах, находящихся в пределах терапевтического диапазона, приводит к глубокой и необратимой потере слуха [82, 83, 86]. Выявлена корреляция между степенью потери слуха и возрастом пациента, принимающего аминогликозиды: приём препаратов в возрасте до 10 лет, как правило, вызывал тяжёлые или глубокие нарушения (потерю) слуха [60]. В 1957 г. был описан случай развития постстрептомициновой потери слуха у двух членов одной японской семьи, а в 1991 г. изучена склонность к нарушению слуха после применения аминогликозидов у членов 36 китайских семей [87]. Это явление связали с наследуемым дефектом в мтДНК [88].

Молекула мтДНК представляет собой двухцепочечную кольцевую структуру общей длиной 16569 пар азотистых оснований, содержит 37 генов (22 тРНК, 13 мРНК, 2рРНК) и составляет около 0,5% всей ДНК в ядерной соматической клетке. 13 генов кодируют митохондриальные белки, участвующие в образовании комплекса дыхательной цепи OXPHOS, а в промежутках между ними находятся 22 гена тРНК и 2 гена рРНК (ген для 12S и ген для 16S рРНК субъединиц). Субъединицы 16S рРНК и 12S рРНК необходимы для трансляции мРНК в митохондриальные белки [89]. Субъединица 12S рРНК кодируется геном *MT-RNR1* и является митохондриальным гомологом прокариотической субъединицы 16S рРНК бактерий [57, 90]. В отличие от ядерной ДНК, для мтДНК характерны отсутствие интронов, высокая скорость мутирования, отсутствие рекомбинации, полиплоидная структура, гетероплазмия (как соматическая, так и наследственная) и цитоплазматическая наследуемость. Отсутствие гистонов и эффективной системы репарации делает мтДНК более уязвимой к воздействию АФК, образующихся в процессе окислительного фосфорилирования [91].

Частота возникновения мутаций, вызывающих потерю слуха, была изучена в различных популяциях [92–95]. Мутация A1555G, характеризующаяся заменой азотистого основания А на G в положении 1555 гена *MT-RNR1* — первая описанная в 1993 г. мутация в мтДНК, которая являлась причиной потери слуха, вызванной приёмом аминогликозидов, во многих семьях по всему миру, а

также в единичных случаях независимо от расовой принадлежности пациентов [81, 96].

По данным различных исследователей, частота мутации A1555G составила 17% в 2 группах представителей европеоидной расы, проживающих в США и Испании, 17,6% (вариативность от 0 до 47,8%) в 69 китайских этнических группах, 33% в 2 японских национальных группах, 54,1% в 19 испанских этносах, 65,4% в большой арабо-израильской семье [90]. Другая мутация C1494T в гене *MT-RNR1* встречается намного реже. Впервые данная мутация была описана в 2004 г., в настоящее время частота в китайской этнической группе составляет 0,18%, также описаны единичные мутации в испанской популяции [60, 81, 97]. Ещё одна мутация T1095C в гене *MT-RNR1*, была выявлена у пациентов с потерей слуха в Италии и Китае [98]. Анализ последовательности всего митохондриального генома в китайской популяции также позволил выявить ещё более редкие мутации мтДНК, появление которых может быть связано с потерей слуха, индуцированной аминогликозидами: A745G, C792T, A801G, A839G, A856G, A1027G, C1192T, C1192A, C1310T, A1331G, A374G, T1452C, C1537T [90].

Некоторые варианты гена *MT-RNR1* митохондриальной 12S рРНК, в частности мутации m.1494C>T, m.1555A>G, расположенные в высококонсервативной области А-сайта, приводят к появлению новых пар оснований между 1555A-1494T или 1494C-1555G посредством добавления терминальной пары оснований на конце стержневой петли, изменения конформации и повышения сходства этой области митохондриальной рибосомы с участком C1409–G1491 гена 16S рРНК, тем самым увеличивая аффинность связывания с аминогликозидами. Поскольку молекула бактериальной 16S рРНК является основной мишенью действия для аминогликозидов, то мутации m.1494C>T, m.1555A>G в гене *MT-RNR1* служат причиной повышенного риска развития ототоксических эффектов у пациентов, являющихся носителями этих мутаций [57, 99–101]. Кроме того, после связывания с рибосомами для аминогликозидов характерен длительный период полураспада в волосковых клетках внутреннего уха, до нескольких месяцев, что ещё больше увеличивает риск развития ототоксичности [60, 85, 90, 96].

У человека мтДНК наследуется по материнской линии. В яйцеклетке содержится значительно большее число копий мтДНК, чем в сперматозоиде. Митохондрии сперматозоидов помечены убиквитином, что способствует их разрушению в зиготе, однако деградация мтДНК в них происходит ещё до разрушения митохондрий. Таким образом, возможность наследования мутаций в мтДНК уменьшается [91].

В 2021 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Регуляторное агентство Великобритании по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) приняли решение о дополнении инструкции по медицинскому применению аминогликозидов (гентамицин, амикацин, тобрамицин, неомицин) информацией о повышенном риске развития потери слуха у пациентов с мутацией m.1555A>G даже при применении препаратов в дозах, указанных в инструкциях по медицинскому применению [84, 102]. При решении вопроса о лечении аминогликозидами пациентам с подозрением на мутации в мтДНК следует рассмотреть альтернативные варианты лечения [84, 102]. Рекомендовано проводить генетическое тестирование тех пациентов, которым требуется проведение повторной или длительной терапии аминогликозидами [84, 101].

В инструкциях по медицинскому применению аминогликозидов, зарегистрированных в России, указан риск возникновения нарушений, ассоциированных с ототоксичностью препаратов, в частности, необратимая двухсторонняя потеря слуха, однако отсутствуют предупреждение о повышенном риске развития ототоксических эффектов у пациентов с мутациями мтДНК и меры профилактики данного риска [103].

## Заключение

Результаты проведённого анализа показали, что частота повреждения органа слуха при применении аминогликозидов варьирует в широких пределах (7–90%). Механизмы повреждающего действия аминогликозидов на волосковые клетки внутреннего уха сложны и разнообразны. Продемонстрировано, что повышенная восприимчивость пациентов к ототоксическим препаратам может быть связана с мутациями m.1555A>G или 1494C>T в гене *MT-RNR1* митохондриальной 12S рРНК.

Для повышения безопасности применения аминогликозидов на индивидуальном уровне целесообразно оценивать наследственность и про-

водить молекулярно-генетическое тестирование пациентов на носительство мутаций m.1555A>G или m.1494C>T в гене *MT-RNR1* мтДНК, в первую очередь — у новорождённых, пациентов с лейкемией, муковисцидозом. При положительном результате скрининга гена *MT-RNR1* на мутацию m.1555A>G или m.1494C>T необходимо рассмотреть возможность назначения других антибактериальных препаратов. Раннее выявление генетически обусловленных причин, способствующих проявлению ототоксических свойств аминогликозидов, позволит избежать применения этих препаратов у пациентов с наследственной предрасположенностью и предотвратить развитие необратимой потери слуха.

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов ототоксичности, вызванной аминогликозидами, поможет разработать индивидуальные подходы к профилактике и реабилитации, минимизировать риск потери слуха при применении препаратов этой группы.

## Дополнительная информация

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 121021800098-4).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Шубникова Е. В. — идея, концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация результатов, формулировка выводов, написание и редактирование текста рукописи; Вельц Н. Ю. — написание части раздела «Механизмы нарушения слуха, вызванного аминогликозидами», а именно описание частоты встречаемости мутаций в митохондриальной ДНК, работа с источниками литературы.

## Литература/References

1. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman P. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *Journal of Audiology and Otology*. 2018; 22 (2): 59–68. doi: 10.7874/jao.2017.00360.
2. Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global Problem of Drug-Induced Hearing Loss. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 884 (1): 1–14. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb00277.x.
3. Lanvers-Kaminsky C, Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin. *Pharmacogenomics*. 2017; 18 (18): 1683–1695. doi: 10.2217/pgs-2017-0125.
4. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15 (6): 601–636.

5. Grohskopf L, Huskins W, Sinkowitz-Cochran R, Levine G, Goldmann D, Jarvis W. Use of Antimicrobial Agents in United States Neonatal and Pediatric Intensive Care Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24 (9): 766–773. doi: 10.1097/01.inf.0000178064.55193.1c.
6. Van Boeckel T, 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.
7. Musiime G, Seale A, Moxon S, Lawn J. Risk of gentamicin toxicity in neonates treated for possible severe bacterial infection in low- and middle-income countries: Systematic Review. *Trop Med Int Health*. 2015; 20 (12): 1593–1606. doi: 10.1111/tmi.12608.
8. Petersen L, Rogers C. Aminoglycoside-induced hearing deficits — a review of cochlear ototoxicity. *South African Family Practice*. 2015; 57 (2): 77–82. doi: https://doi.org/10.1080/20786190.2014.1002220.

9. Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy. *Asha.org*. <https://www.asha.org/policy/GL1994-00003/>. Published 2022. Accessed June 20, 2022.
10. *Tambis K*. Moderate Effects of Hearing Loss on Mental Health and Subjective Well-Being: Results From the Nord-Trøndelag Hearing Loss Study. *Psychosom Med*. 2004; 66 (5): 776–782. doi: 10.1097/01.psy.0000133328.03596.fb
11. *Naramura H, Nakanishi N, Tatara K, Ishiyama M, Shiraishi H, Yamamoto A*. Physical and Mental Correlates of Hearing Impairment in the Elderly in Japan. *Int J Audiol*. 1999; 38 (1): 24–29. doi: 10.3109/00206099909072999.
12. *Daniels P, Mallams A, Weinstein J, Wright J, Milne G*. Mass spectral studies on aminocyclitol-aminoglycoside antibiotics. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*. 1976; 10: 1078–1088. doi: 10.1039/p19760001078.
13. *Krause K, Serio A, Kane T, Connolly L*. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6 (6): a027029. doi: 10.1101/cshperspect.a027029.
14. *Chittapragada M, Roberts S, Ham Y*. Aminoglycosides: Molecular Insights on the Recognition of RNA and Aminoglycoside Mimics. *Perspect Medicin Chem*. 2009; 3: PMC.S2381. doi: 10.4137/pmc.s2381.
15. *Решедько Г.К.* Значение ферментативной модификации аминогликозидов в развитии резистентности у бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 1999; 1 (1): 40–50. [Reshed'ko G.K. Znachenie fermentativnoi modifikatsii aminoglikozidov v razvitii rezistentnosti u bakterii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 1999; 1 (1): 40–50. (in Russian)]
16. *Aggen J, Armstrong E, Goldblum A et al*. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (11): 4636–4642. doi: 10.1128/aac.00572-10.
17. *Landman D, Kelly P, Backer M et al*. Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 66 (2): 332–334. doi: 10.1093/jac/dkq459.
18. *Karlowsky J, Draghi D, Jones M, Thornsberry C, Friedland I, Sahn D*. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47 (5): 1681–1688. doi: 10.1128/aac.47.5.1681-1688.2003.
19. *Ikaheimo I*. *In vitro* antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46 (2): 287–290. doi: 10.1093/jac/46.2.287.
20. *Ho Y*. *In-vitro* activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40 (1): 27–32. doi: 10.1093/jac/40.1.27.
21. *Ramirez M, Tolmasky M*. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat*. 2010; 13 (6): 151–171. doi: 10.1016/j.drup.2010.08.003.
22. *Ряпис Л.А., Илюхин В.И., Сенина Т.В., Шубникова Е.В., Будченко А.А., Куликова А.С.* Сравнительная характеристика бурхолдерий группы псевдомаллеи. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2013; 1: 3–8. [Ryapis L.A., Ilyuhin V.I., Senina T.V., Shubnikova E.V., Budchenko A.A., Kulikova A.S. Sravnitel'naya kharakteristika burhol'deriy gruppy psevdomallei. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2013; 1: 3–8. (in Russian)]
23. *Brooke J*. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25 (1): 2–41. doi: 10.1128/cmr.00019-11.
24. *Avent M, Rogers B, Cheng A, Paterson D*. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J*. 2011; 41 (6): 441–449. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02452.x.
25. *Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P*. Molecular biology of the cell. 4<sup>th</sup> edn. *Annals of Botany*. 2003; 91 (3): 401. doi: 10.1093/aob/mcg023.
26. *Kotra L, Haddad J, Mobashery S*. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44 (12): 3249–3256. doi: 10.1128/aac.44.12.3249-3256.2000.
27. *Fourmy D, Recht M, Blanchard S, Puglisi J*. Structure of the a site of *Escherichia coli* 16S ribosomal RNA complexed with an aminoglycoside antibiotic. *Science*. 1996; 274 (5291): 1367–1371. doi: 10.1126/science.274.5291.1367.
28. *Turnidge J*. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17 (3): 503–528. doi: 10.1016/s0891-5520(03)00057-6.
29. *Childs-Kean L, Shaeer K, Varghese Gupta S, Cho J*. Aminoglycoside allergic reactions. *Pharmacy*. 2019; 7 (3): 124. doi: 10.3390/pharmacy7030124.
30. *Dai C, Mangiardi D, Cotanche D, Steyger P*. Uptake of fluorescent gentamicin by vertebrate sensory cells *in vivo*. *Hear Res*. 2006; 213 (1–2): 64–78. doi: 10.1016/j.heares.2005.11.011.
31. *Streetman D, Nafziger A, Destache C, Bertino J*. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy*. 2001; 21 (4): 443–451. doi: 10.1592/phco.21.5.443.34490.
32. *Choudhury D, Ahmed Z*. Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am*. 1997; 81 (3): 705–717. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70541-1.
33. *Hock R, Anderson R*. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care*. 1995; 10 (1): 33–43. doi: 10.1016/0883-9441(95)90029-2.
34. *Xie J, Talaska A, Schacht J*. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res*. 2011; 281 (1–2): 28–37. doi: 10.1016/j.heares.2011.05.008.
35. *Kitasato I, Yokota M, Inouye S, Igarashi M*. Comparative ototoxicity of ribostamycin, dactimicin, dibekacin, kanamycin, amikacin, tobramycin, gentamicin, sisomicin and netilmicin in the inner ear of guinea pigs. *Chemotherapy*. 1990; 36 (2): 155–168. doi: 10.1159/000238762.
36. *Asha.org*. <https://www.asha.org/siteassets/uploadedFiles/EBSRAMinoglycosides.pdf>. Published 2022. Accessed June 20, 2022.
37. *Wu W, Sha S, McLaren J, Kawamoto K, Raphael Y, Schacht J*. Aminoglycoside ototoxicity in adult CBA, C57BL and BALB mice and the Sprague-Dawley rat. *Hear Res*. 2001; 158 (1–2): 165–178. doi: 10.1016/s0378-5955(01)00303-3.
38. *Huth M, Ricci A, Cheng A*. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol*. 2011; 2011: 1–19. doi: 10.1155/2011/937861.
39. *Henley C, Schacht J*. Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner-ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. *Int J Audiol*. 1988; 27 (3): 137–146. doi: 10.3109/00206098809081584.
40. *Jiang M, Karasawa T, Steyger P*. Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11. doi: 10.3389/fncel.2017.00308.
41. *Hashino E, Shero M*. Endocytosis of aminoglycoside antibiotics in sensory hair cells. *Brain Res*. 1995; 704 (1): 135–140. doi: 10.1016/0006-8993(95)01198-6.
42. *Wang Q, Steyger P*. Trafficking of systemic fluorescent gentamicin into the cochlea and hair cells. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2009; 10 (2): 205–219. doi: 10.1007/s10162-009-0160-4.
43. *Fausti S, Henry J, Schaffer H, Olson D, Frey R, McDonald W*. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis*. 1992; 165 (6): 1026–1032. doi: 10.1093/infdis/165.6.1026.
44. *Choudhury S, Owens K, Herr R et al*. Phenotypic optimization of urea-thiophene carboxamides to yield potent, well tolerated, and orally active protective agents against aminoglycoside-induced hearing loss. *J Med Chem*. 2017; 61 (1): 84–97. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00932.
45. *Wong A, Ryan A*. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7. doi: 10.3389/fnagi.2015.00058.
46. *Monzack E, May L, Roy S, Gale J, Cunningham L*. Live imaging the phagocytic activity of inner ear supporting cells in response to hair cell death. *Cell Death Differ*. 2015; 22 (12): 1995–2005. doi: 10.1038/cdd.2015.48.
47. *Rubel E, Furrer S, Stone J*. A brief history of hair cell regeneration research and speculations on the future. *Hear Res*. 2013; 297: 42–51. doi: 10.1016/j.heares.2012.12.014.
48. *Alharazneh A, Luk L, Huth M et al*. Functional hair cell mechanotransducer channels are required for aminoglycoside ototoxicity. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22347. doi: 10.1371/journal.pone.0022347.
49. *Fettiplace R, Kim K*. The physiology of mechano-electrical transduction channels in hearing. *Physiol Rev*. 2014; 94 (3): 951–986. doi: 10.1152/physrev.00038.2013.
50. *Stepanyan R, Indzhukulian A, Vélez-Ortega A et al*. TRPA1-mediated accumulation of aminoglycosides in mouse cochlear outer hair cells. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2011; 12 (6): 729–740. doi: 10.1007/s10162-011-0288-x.
51. *Karasawa T, Wang Q, David L, Steyger P*. Calreticulin binds to gentamicin and reduces drug-induced ototoxicity. *Toxicol Sci*. 2011; 124 (2): 378–387. doi: 10.1093/toxsci/kfr196.
52. *O'Sullivan M, Perez A, Lin R, Sajjadi A, Ricci A, Cheng A*. Towards the prevention of aminoglycoside-related hearing loss. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11. doi: 10.3389/fncel.2017.00325.
53. *Van Remmen H, Jones D*. Current thoughts on the role of mitochondria and free radicals in the biology of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64 (2): 171–174. doi: 10.1093/gerona/gln058.
54. *Gutteridge J, Halliwell B*. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 899 (1): 136–147. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06182.x.
55. *Yamasoba T, Nuttall A, Harris C, Raphael Y, Miller J*. Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss. *Brain Res*. 1998; 784 (1–2): 82–90. doi: 10.1016/s0006-8993(97)01156-6.

56. Zorov D., Juhaszova M., Sollott S. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiol Rev.* 2014; 94 (3): 909–950. doi: 10.1152/physrev.00026.2013.
57. Qian Y., Guan M. Interaction of aminoglycosides with human mitochondrial 12S rRNA carrying the deafness-associated mutation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (11): 4612–4618. doi: 10.1128/aac.00965-08.
58. Wu J., Ye J., Kong W., Zhang S., Zheng Y. Programmed cell death pathways in hearing loss: A review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Prolif.* 2020; 53 (11): e12915. doi: 10.1111/cpr.12915.
59. Sha S., Schacht J. Stimulation of free radical formation by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res.* 1999; 128 (1–2): 112–118. doi: 10.1016/s0378-5955(98)00200-7.
60. Guan M. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity. *Mitochondrion.* 2011; 11 (2): 237–245. doi: 10.1016/j.mito.2010.10.006.
61. Fuchs Y., Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell.* 2011; 147 (4): 742–758. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.033.
62. Li J., Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene.* 2008; 27 (48): 6194–6206. doi: 10.1038/onc.2008.297.
63. Brenner D., Mak T. Mitochondrial cell death effectors. *Curr Opin Cell Biol.* 2009; 21 (6): 871–877. doi: 10.1016/j.ccb.2009.09.004.
64. Csordás G., Weaver D., Hajnóczky G. Endoplasmic reticulum–mitochondrial contactology: structure and signaling functions. *Trends Cell Biol.* 2018; 28 (7): 523–540. doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.009.
65. Adams J., Cory S. The Bcl-2 Protein family: arbiters of cell survival. *Science.* 1998; 281 (5381): 1322–1326. doi: 10.1126/science.281.5381.1322.
66. Fu X., Wan P., Li P. et al. Mechanism and prevention of ototoxicity induced by aminoglycosides. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15: 692762. doi: 10.3389/fncel.2021.692762.
67. Rybak L., Whitworth C. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today.* 2005; 10 (19): 1313–1321. doi: 10.1016/s1359-6446(05)03552-x.
68. Wang J., Van De Water T., Bonny C., de Ribaupierre E., Puel J., Zine A. A peptide inhibitor of c-jun n-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci.* 2003; 23 (24): 8596–8607. doi: 10.1523/jneurosci.23-24-08596.2003.
69. Karasawa T., Wang Q., David L., Steyger P. CLIMP-63 is a gentamicin-binding protein that is involved in drug-induced cytotoxicity. *Cell Death Dis.* 2010; 1 (11): e102–e102. doi: 10.1038/cddis.2010.80.
70. Okamoto K., Kashima K., Pereg Y. et al. DNA damage-induced phosphorylation of MdmX at serine 367 activates p53 by targeting MdmX for Mdm2-dependent degradation. *Mol Cell Biol.* 2005; 25 (21): 9608–9620. doi: 10.1128/mcb.25.21.9608-9620.2005.
71. Karasawa T., Wang Q., David L., Steyger P. Calreticulin binds to gentamicin and reduces drug-induced ototoxicity. *Toxicol Sci.* 2011; 124 (2): 378–387. doi: 10.1093/toxsci/kfr196.
72. Krause K., Michalak M. Calreticulin. *Cell.* 1997; 88 (4): 439–443. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81884-x.
73. Esterberg R., Linbo T., Pickett S. et al. Mitochondrial calcium uptake underlies ROS generation during aminoglycoside-induced hair cell death. *J Clin Invest.* 2016; 126 (9): 3556–3566. doi: 10.1172/jci84939.
74. Puel J. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol.* 1995; 47 (6): 449–476. doi: 10.1016/0301-0082(95)00028-3.
75. Hong S., Park S., Cho Y. et al. Gentamicin induced nitric oxide-related oxidative damages on vestibular afferents in the guinea pig. *Hear Res.* 2006; 211 (1–2): 46–53. doi: 10.1016/j.heares.2005.08.009.
76. Xia Z., Dudek H., Miranti C., Greenberg M. Calcium influx via the NMDA receptor induces immediate early gene transcription by a MAP kinase/ERK-dependent mechanism. *J Neurosci.* 1996; 16 (17): 5425–5436. doi: 10.1523/jneurosci.16-17-05425.
77. Pavlidis P., Maurer J., Apostolidou E., Kekes G., Kouvelas D. Memantine's action against aminoglycoside-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271 (6): 1491–1496. doi: 10.1007/s00405-013-2647-1.
78. Momiyama J., Hashimoto T., Matsubara A., Futai K., Namba A., Shinkawa H. Leupeptin, a calpain inhibitor, protects inner ear hair cells from aminoglycoside ototoxicity. *Tohoku J Exp Med.* 2006; 209 (2): 89–97. doi: 10.1620/tjem.209.89.
79. Wu P., Wu X., Zhang C., Chen X., Huang Y., Li H. Hair cell protection from ototoxic drugs. *Neural Plast.* 2021; 2021: 1–9. doi: 10.1155/2021/4909237.
80. Caelters A., Radojevic V., Traenkle J., Brand Y., Bodmer D. Stress and survival pathways in the mammalian cochlea. *Audiol Neurotol.* 2010; 15 (5): 282–290. doi: 10.1159/000279760.
81. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics.* 2005; 6 (1): 27–36. doi: 10.1517/14622416.6.1.
82. Usami S., Abe S., Shinkawa H., Kimberling W. Sensorineural hearing loss caused by mitochondrial dna mutations. *J Commun Disord.* 1998; 31 (5): 423–435. doi: 10.1016/s0021-9924(98)00014-8.
83. Usami S. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet.* 2000; 37 (1): 38–40. doi: 10.1136/jmg.37.1.38.
84. Aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin, and neomycin): increased risk of deafness in patients with mitochondrial mutations. GOV.UK. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aminoglycosides-gentamicin-amikacin-tobramycin-and-neomycin-increased-risk-of-deafness-in-patients-with-mitochondrial-mutations>. Published 2022. Accessed June 20, 2022.
85. Bitner-Glindzicz M., Rahman S. Ototoxicity caused by aminoglycosides. *BMJ.* 2007; 335 (7624): 784–785. doi: 10.1136/bmj.39301.680266.ae.
86. Owens K., Santos F., Roberts B. et al. Identification of Genetic and Chemical Modulators of Zebrafish Mechanosensory Hair Cell Death. *PLoS Genet.* 2008; 4 (2): e1000020. doi: 10.1371/journal.pgen.1000020.
87. Hu D., Qui W., Wu B. et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet.* 1991; 28 (2): 79–83. doi: 10.1136/jmg.28.2.79.
88. Shohat M., Fischel-Ghodsian N., Legum C., Halpern G. Aminoglycoside-induced deafness associated with the mitochondrial DNA mutation A1555G. *Am J Otolaryngol.* 1999; 20 (1): 64–67. doi: 10.1016/s0196-0709(99)90054-6.
89. Yang L., Tan Z., Wang D. et al. Species identification through mitochondrial rRNA genetic analysis. *Sci Rep.* 2014; 4 (1). doi: 10.1038/srep04089.
90. Gao Z., Chen Y., Guan M. Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside induced ototoxicity. *J Otol.* 2017; 12 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.joto.2017.02.001.
91. Payne B., Wilson I., Yu-Wai-Man P. et al. Universal heteroplasmy of human mitochondrial DNA. *Hum Mol Genet.* 2012; 22 (2): 384–390. doi: 10.1093/hmg/dds435.
92. Pandya A., Xia X., Erdenetungalag R. et al. Heterogenous point mutations in the mitochondrial rRNA Ser(UCN) precursor coexisting with the A1555G mutation in deaf students from Mongolia. *Am J Hum Genet.* 1999; 65 (6): 1803–1806. doi: 10.1086/302658.
93. Maeda Y., Sasaki A., Kasai S. et al. Prevalence of the mitochondrial 1555 A>&t;G and 1494 C>&t;T mutations in a community-dwelling population in Japan. *Hum Genome Var.* 2020; 7 (1): 27. doi: 10.1038/s41439-020-00115-9.
94. Kaeel H., Breß A., Hassan M. et al. Frequency of mitochondrial m.1555A>G mutation in Syrian patients with non-syndromic hearing impairment. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2018; 18 (1). doi: 10.1186/s12901-018-0055-2.
95. Igumnova V., Veidemane L., Viksna A., Caplīgina V., Zole E., Ranka R. The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced deafness in ethnic Latvian population: the appraisal of the evidence. *J Hum Genet.* 2018; 64 (3): 199–206. doi: 10.1038/s10038-018-0544-6.
96. Prezant T., Agopian J., Bohlman M. et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet.* 1993; 4 (3): 289–294. doi: 10.1038/ng0793-289.
97. Postal M., Palodeto B., Sartorato E., de Oliveira C. C1494T mitochondrial dna mutation, hearing loss, and aminoglycosides antibiotics. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75 (6): 884–887. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30554-1.
98. Zhao L., Young W., Li R., Wang Q., Qian Y., Guan M. Clinical evaluation and sequence analysis of the complete mitochondrial genome of three Chinese patients with hearing impairment associated with the 12S rRNA T1095C mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 325 (4): 1503–1508. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.10.199.
99. Hamasaki K., Rando R. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness. *Biochemistry.* 1997; 36 (40): 12323–12328. doi: 10.1021/bi970962r.
100. Tang H., Hutcheson E., Neill S., Drummond-Borg M., Speer M., Alford R. Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: How many are at risk?. *Genet Med.* 2002; 4 (5): 336–345. doi: 10.1097/00125817-200209000-00004.
101. McDermott J., Wolf J., Hoshitsuki K. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 111 (2): 366–372. doi: 10.1002/cpt.2309.
102. Ema.europa.eu. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/tobramycin-systemic-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00009318/202009\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/tobramycin-systemic-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00009318/202009_en.pdf). Published 2022. Accessed June 20, 2022.
103. Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a240a4dd-45c2-4f77-9765-4636d7826ecc&t=-](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a240a4dd-45c2-4f77-9765-4636d7826ecc&t=-). Published 2022. Accessed June 20, 2022. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. [Grls.rosminzdrav.ru](https://grls.rosminzdrav.ru). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a240a4dd-45c2-4f77-9765-4636d7826ecc&t=-](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a240a4dd-45c2-4f77-9765-4636d7826ecc&t=-). Published 2022. Accessed June 20, 2022. (in Russian)]

## Информация об авторах

*Шубникова Елена Владимировна* — к. м. н., ведущий эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2888-5993. Researcher ID: B-6727-2018. eLIBRARY SPIN-код: 9311-2231. Scopus Author ID: 35622241800

*Вельц Наталья Юрьевна* — к. б. н., доцент, заместитель начальника Управления экспертизы безопасности лекарственных средств по МИБП ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9514-6322. Researcher ID: B-4870-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2325-1546. AuthorID: 179432.

## About the authors

*Elena V. Shubnikova* — Ph.D. in Medicine, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2888-5993. Researcher ID: B-6727-2018. eLIBRARY SPIN: 9311-2231. Scopus Author ID: 35622241800

*Nataliya Yu. Velts* — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Velts@expmed.ru. ORCID: 0000-0002-9514-6322. Researcher ID B-4870-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2325-1546, AuthorID: 179432.

## Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале в 2022 году

- Абдуллаев Ш. П. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)  
 Абдрахманова Р. О. см. Даудова А. Д. и др. 11–12 (56–63)  
 Абдуллаева А. М. см. Пахомов Ю. Д. и др. 9–10 (11–17)  
 Авдеева А. А. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
 Аверков О. В. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)  
 Агеев В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А., Чулкова П. С., Гостев В. В., Агеев И. В., Голикова М. В., Алиева К. Н., Гладин Д. П., Сидоренко С. В. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамтрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп 1–2 (9–15)  
 Агеев В. А. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
 Агеев И. В. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
 Агеев И. В. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
 Акаев З. Х. см. Теммояева Л. А. и др. 7–8 (57–60)  
 Акимкин В. Г. см. Захарова Ю. А. и др. 9–10 (69–78)  
 Алавердян А. И. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)  
 Александрова Е. В. см. Захарова Ю. А. и др. 9–10 (69–78)  
 Алиева З. М. см. Теммояева Л. А. и др. 3–4 (42–45)  
 Алиева З. М. см. Теммояева Л. А. и др. 7–8 (57–60)  
 Алиева К. Н. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
 Алсовэйд А. К. М., Караваева О. А., Гулий О. И. Методы и подходы для определения антибиотиков 1–2 (53–61)  
 Аляутдин Р. Н. см. Таубэ А. А. и др. 3–4 (46–52)  
 Андрононская И. Б. см. Кирсанова М. А. и др. 9–10 (25–34)  
 Андрюков Б. Г., Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С. Мобильные генетические элементы прокариот и их роль в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий 1–2 (62–74)  
 Андрюков Б. Г., Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С. К 80-летию создания грамицидина С: от изучения асимметрии бактериальных молекул к открытию антимикробных пептидов 3–4 (85–92)  
 Андрюков Б. Г. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (53–69)  
 Андрюков Б. Г. см. Беседнова Н. Н. и др. 5–6 (39–60)  
 Андрюков Б. Г., Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С. Микропластик и его роль в сохранении и распространении генов резистентности к антибиотикам в морских экосистемах 7–8 (61–70)  
 Анисимова А. Г. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)  
 Апаркина А. В. см. Кароли Н. А. и др. 1–2 (24–31)  
 Аронова Е. С. см. Гриднева Г. И. и др. 3–4 (70–76)  
 Аронова Е. С. см. Гриднева Г. И. и др. 9–10 (79–89)  
 Архипенко М. В. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)  
 Атабаева М. А. см. Шогенова А. Р. и др. 5–6 (25–29)  
 Атмурзаев А. А. см. Шогенова А. Р. и др. 5–6 (25–29)  
 Аушева Т. В. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)
- Багаутдинов А. Л. см. Куклин Д. Н. и др. 5–6 (10–13)  
 Базмамун Хасан, Бахрами Вахид, Калванди Голамреза, Моради Аббас, Эсламян Мохаммед Хоссейн, Шахрамян Ирадэ, Паруйе Фатема. Инфекция *Helicobacter pylori* (хеликобактерной инфекции) у детей, больных астмой, и её связь с тяжестью заболевания 7–8 (51–56)  
 Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Черкасова М. В., Верижникова Ж. Г., Кортаева Т. В. Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные) 1–2 (39–44)  
 Башкина О. А. см. Самотруева М. А. и др. 3–4 (4–15)  
 Башкина О. А. см. Цибилова А. А. и др. 5–6 (4–9)  
 Башкина О. А. см. Даудова А. Д. и др. 11–12 (56–63)  
 Бахрами Вахид см. Базмамун Хасан и др. 7–8 (51–56)  
 Безуглов В. В. см. Любимов И. И. и др. 7–8 (19–23)  
 Беленюк В. Д. см. Коленчукова О. А. 1–2 (4–8)  
 Белов Б. С. см. Баранова М. М. и др. 1–2 (39–44)  
 Белов Б. С. см. Гриднева Г. И. и др. 3–4 (70–76)  
 Белов Б. С., Муравьева Н. В., Куликов А. Н. Иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ревматическими заболеваниями 5–6 (70–80)  
 Белов Б. С. см. Куликов А. Н. и др. 7–8 (33–39)  
 Белов Б. С. см. Гриднева Г. И. и др. 9–10 (79–89)  
 Берзин И. А. см. Логинова С. Я. и др. 9–10 (49–54)  
 Беседнова Н. Н. см. Андрюков Б. Г. и др. 1–2 (62–74)  
 Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С., Андрюков Б. Г., Ермакова С. П., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Щелканов М. Ю. Геморрагические лихорадки: противовирусные эффекты и молекулярные мишени биологически активных полисахаридов и лектинов из морских гидробионтов 3–4 (53–69)  
 Беседнова Н. Н. см. Андрюков Б. Г. и др. 3–4 (85–92)  
 Беседнова Н. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С., Ермакова С. П., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Щелканов М. Ю. Оболочечные вирусы — патогенетическая мишень лектинов цианобактерий 5–6 (39–60)  
 Беседнова Н. Н. см. Андрюков Б. Г. и др. 7–8 (61–70)  
 Блинкова Л. П. см. Пахомов Ю. Д. и др. 9–10 (11–17)  
 Божкова С. А. см. Гордина Е. М. и др. 3–4 (23–28)  
 Болгарова Е. В. см. Захарова Ю. А. и др. 9–10 (69–78)  
 Борисевич С. В. см. Логинова С. Я. и др. 9–10 (49–54)  
 Борисевич С. В. см. Логинова С. Я. и др. 11–12 (10–15)  
 Боровкова К. Е. см. Гуров А. В. и др. 7–8 (8–18)  
 Боронина Л. Г. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)  
 Бурмистрова Е. Н. см. Суворова М. П. и др. 11–12 (36–45)
- Ваколюк Р. М. см. Суворова М. П. и др. 11–12 (36–45)  
 Валитова Р. К. см. Пахомов Ю. Д. и др. 9–10 (11–17)  
 Васильева Б. Ф. см. Ефременкова О. В. и др. 9–10 (4–10)  
 Вахитова А. И. см. Куклин Д. Н. и др. 5–6 (10–13)  
 Вельц Н. Ю. см. Шубникова Е. В. 11–12 (79–)  
 Верижникова Ж. Г. см. Баранова М. М. и др. 1–2 (39–44)  
 Ветрова Е. Н. см. Любимов И. И. и др. 7–8 (19–23)  
 Вечорко В. И. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)  
 Воронаева Л. С. см. Ермоленко Е. И. и др. 11–12 (29–35)
- Габитова Н. М. см. Самотруева М. А. и др. 3–4 (4–15)  
 Габриэлян Н. И. см. Ефременкова О. В. и др. 9–10 (4–10)  
 Галаева Э. А. см. Теммояева Л. А. и др. 7–8 (57–60)  
 Галегов Г. А. см. Любимов И. И. и др. 7–8 (19–23)  
 Галкин А. А. см. Мазин П. В. и др. 5–6 (61–69)  
 Гамалей С. Г., Шимица Г. Г., Цыпленкова Е. С., Симакова О. В., Скарнович М. О., Скарнович М. А., Шишкина Л. Н., Таранов О. С., Иванова О. С., Левагина Г. М., Даниленко Е. Д. Изучение противовирусной активности и фармакологической безопасности интраназальной формы двуспиральной рибонуклеиновой кислоты 9–10 (42–48)  
 Генатуллина Г. Н. см. Самотруева М. А. и др. 3–4 (4–15)  
 Гилимханова А. Р. см. Куклин Д. Н. и др. 5–6 (10–13)  
 Гладин Д. П. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
 Гладин Д. П. см. Мартенс Э. А. и др. 5–6 (19–24)  
 Гладин Д. П. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
 Гладких В. Д. см. Логинова С. Я. и др. 9–10 (49–54)  
 Глубокова Е. А. см. Карташова Н. П. и др. 9–10 (35–41)  
 Глухова А. А. см. Ефременкова О. В. и др. 9–10 (4–10)  
 Голикова М. В. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
 Гордеева С. А. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)  
 Гордеева С. А. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
 Гордина Е. М., Божкова С. А., Шабанова В. В. Активность биопленки в отношении меропенем-устойчивых *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* 3–4 (23–28)  
 Городецкая Г. И. см. Муслимова О. В. и др. 9–10 (55–62)  
 Гостев В. В. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
 Гостев В. В. см. Мартенс Э. А. и др. 5–6 (14–18)  
 Гостев В. В. см. Мартенс Э. А. и др. 5–6 (19–24)  
 Гостев В. В., Сулян О. С., Калиногорская О. С., Попенко Л. Н., Круглов А. Н., Гордеева С. А., Нестерова Е. В., Гладин Д. П., Трофимова Н. Н., Чулкова П. С., Агеев И. В., Агеев В. А., Черненко Т. В. Сравнительная активность липоглико-

пептидных антибиотиков в отношении грамположительных бактерий 9–10 (18–24)

Грецакая Н. М. см. Любимов И. И. и др. 7–8 (19–23)  
Гриднева Г. И., Белов Б. С., Аронова Е. С. Пневмоцистная пневмония при ревматических заболеваниях: вопросы профилактики 9–10 (79–89)  
Григорьева Е. В. см. Кароли Н. А. и др. 1–2 (24–31)  
Гриднева Г. И., Белов Б. С., Аронова Е. С. Вакцинопрофилактика *Herpes zoster* при ревматических заболеваниях: пересмотр парадигмы и новые возможности 3–4 (70–76)  
Гулий О. И. см. Алсовэйди А. К. М. и др. 1–2 (53–61)  
Гуров А. В., Боровкова К. Е., Крышень К. Л., Никифорова Л. Р., Салмова Ю. В. Оценка бактерицидной активности грамицидина С в отношении клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* при однократном и многократном воздействии 7–8 (8–18)  
Гуров А. В. см. Журавлева М. В. и др. 7–8 (24–32)  
Гусак Д. А. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)

Даниленко Е. Д. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)  
Даудова А. Д., Абдрахманова Р. О., Ясенявская А. Л., Демина Ю. З., Рубальский М. О., Рубальский О. В., Самотруева М. А., Башкина О. А. Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи 11–12 (56–63)  
Джабраилова М. Х. см. Теммеева Л. А. и др. 3–4 (42–45)  
Джабраилова М. Х. см. Теммеева Л. А. и др. 7–8 (57–60)  
Делягина М. С. см. Долгих В. Т. и др. 11–12 (4–9)  
Демидова О. А. см. Таубэ А. А. и др. 3–4 (46–52)  
Демидова О. А. см. Муслимова О. В. и др. 9–10 (55–62)  
Демина Ю. З. см. Даудова А. Д. и др. 11–12 (56–63)  
Демченкова Е. Ю. см. Таубэ А. А. и др. 3–4 (46–52)  
Демьянкова М. В. см. Ефременкова О. В. и др. 9–10 (4–10)  
Денисенко Н. П. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)  
Дехнич Н. Н. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)  
Дешев А. Л. см. Теммеева Л. А. и др. 3–4 (42–45)  
Долгих В. Т., Пьянова Л. Г., Лавренов А. В., Наумкина Е. В., Седанова А. В., Делягина М. С., Огурцова Д. Н. Антибактериальные и антимикотические свойства модифицированных углеродных сорбентов 11–12 (4–9)  
Долов М. С., Фишгойт Л. А., Соболев П. Д., Ткач Е. П. Разработка метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) для определения ривастигмина в плазме крови человека в клинических исследованиях сравнительной фармакокинетики 11–12 (22–28)  
Дунченко Н. И. см. Олсуфьева Е. Н. др. 7–8 (82–97)  
Дятлов Н. В. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)

Емельянова А. Г. см. Петрова Н. В. и др. 7–8 (71–81)  
Ермакова С. П. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (53–69)  
Ермакова С. П. см. Беседнова Н. Н. и др. 5–6 (39–60)  
Ермоленко Е. И., Пунченко О. Е., Воропаева Л. С., Сварваль А. В., Котылева М. П., Суворов А. Н. Пробиотики и аутопробиотики в терапии экспериментального вагинита 11–12 (29–35)  
Ерохина М. В. см. Павлова Е. Н. и др. 3–4 (16–22)  
Ефименко Т. А. см. Ефременкова О. В. и др. 9–10 (4–10)  
Ефременкова О. В., Маланичева И. А., Васильева Б. Ф., Ефименко Т. А., Глухова А. А., Кисиль О. В., Демьянкова М. В., Семизаев Х. С., Габриэлян Н. И. Индукция и стабилизация антибактериальной активности у пробиотического штамма *Bacillus subtilis* 534 9–10 (4–10)

Железова Л. И. см. Мартенс Э. А. и др. 5–6 (14–18)  
Железова Л. И. см. Мартенс Э. А. и др. 5–6 (19–24)  
Жирякова А. С. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)  
Жмаева Л. И. см. Серебрякова Е. Н. 11–12 (51–55)  
Журавлева М. В. см. Таубэ А. А. и др. 3–4 (46–52)  
Журавлёва М. В., Рощина Е. А., Лосева Е. А., Гуров А. В. Оценка токсикологического профиля новой лекарст-

венной формы препарата Диоксидин (раствор для местного и наружного применения, 0,025%) 7–8 (24–32)  
Журавлева М. В. см. Муслимова О. В. и др. 9–10 (55–62)

Зайцев А. А., Макаревич А. М. Антимикробная терапия и COVID-19 — «великое противостояние» 9–10 (63–68)  
Запелова А. А. см. Федотова М. М. и др. 1–2 (45–52)  
Запорожец Т. С. см. Андрюков Б. Г. и др. 1–2 (62–74)  
Запорожец Т. С. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (53–69)  
Запорожец Т. С. см. Андрюков Б. Г. и др. 3–4 (85–92)  
Запорожец Т. С. см. Беседнова Н. Н. и др. 5–6 (39–60)  
Запорожец Т. С. см. Андрюков Б. Г. и др. 7–8 (61–70)  
Захаренко С. М. см. Мартенс Э. А. и др. 5–6 (14–18)  
Захаренков И. А. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)  
Захарова Ю. А., Акимкин В. Г., Никитина Е. В., Иващенко И. А., Болгарова Е. В., Александрова Е. В., Скрипковская С. М. Современное состояние проблемы капсульного типирования *Streptococcus pneumoniae* 9–10 (69–78)

Иванина А. В. см. Карташова Н. П. и др. 9–10 (35–41)  
Иванов В. М. см. Иванова М. И. и др. 3–4 (36–41)  
Иванова М. И., Иванов В. М., Щеглова Ю. М., Коваленко А. Л., Таликова Е. В. Медицинская реабилитация больных пожилого и старческого возраста с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19 3–4 (36–41)  
Иванова М. К. см. Куклин Д. Н. и др. 5–6 (10–13)  
Иванова О. С. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)  
Иващенко И. А. см. Захарова Ю. А. и др. 9–10 (69–78)  
Игнатенко О. В. см. Суворова М. П. и др. 11–12 (36–45)  
Исаева Е. И. см. Любимов И. И. и др. 7–8 (19–23)

Калванди Голамрезе см. Базмамун Хасан и др. 7–8 (51–56)  
Калиногорская О. С. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
Камбачокова А. А. см. Шогенова А. Р. и др. 5–6 (25–29)  
Камбачокова А. А. см. Теммеева Л. А. и др. 7–8 (57–60)  
Камбачокова З. А. см. Теммеева Л. А. и др. 3–4 (42–45)  
Камбачокова З. А. см. Шогенова А. Р. и др. 5–6 (25–29)  
Камбачокова З. А. см. Теммеева Л. А. и др. 7–8 (57–60)  
Каменицкова А. М. см. Федотова М. М. и др. 1–2 (45–52)  
Караваева О. А. см. Алсовэйди А. К. М. 1–2 (53–61)  
Карданова Д. А. см. Теммеева Л. А. и др. 3–4 (42–45)  
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 1–2 (24–31)  
Кароли Н. А., Ребров А. П. Существует ли необходимость в широком назначении антибиотиков пациентам с COVID-19? 11–12 (64–78)  
Карташова Н. П., Иванина А. В., Глубокова Е. А., Фальнскова И. Н., Поромов А. А., Ленева И. А. Противовирусная активность комбинации интерферона альфа-2b и таурина *in vitro* в отношении вируса SARS-CoV-2 9–10 (35–41)  
Карпова Е. В., Тапальский Д. В. Активность цефидерокола и других новых антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* 11–12 (16–21)  
Кирсанова М. А., Криворутченко Ю. Л., Постникова О. Н., Андроновская И. Б. Синергетическая комбинация амфотерицина В и антисептика мирамистина может быть эффективной в борьбе с лекарственно-устойчивыми изолятами грибов рода *Candida* 9–10 (25–34)  
Кисиль О. В. см. Ефременкова О. В. и др. 9–10 (4–10)  
Коваленко А. Л. см. Иванова М. И. и др. 3–4 (36–41)  
Коваленко А. Л. см. Коломиец В. М. и др. 7–8 (40–44)  
Коваленко А. Л. см. Коломиец В. М. и др. 11–12 (46–50)  
Ковальчук А. Л. см. Петрова Н. В. и др. 7–8 (71–81)  
Козель Ю. Ю. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)  
Козокова А. А. см. Шогенова А. Р. и др. 5–6 (25–29)  
Козлов Р. С. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)

- Коленчукова О. А., Беленюк В. Д. Активность фагоцитов в ответ на воздействие штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к действию метициллина 1–2 (4–8)
- Коломиец В. М., Польшикова Н. А., Коваленко А. Л., Павленко Е. П. Состояние проблемы коморбидных социально-значимых инфекций в условиях пандемии COVID-19 7–8 (40–44)
- Коломиец В. М., Коваленко А. Л., Петров А. Ю., Павленко Е. П., Таликова Е. В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулеза 11–12 (46–50)
- Коротаева Т. В. см. Баранова М. М. и др. 1–2 (39–44)
- Котылева М. П. см. Ермоленко Е. И. и др. 11–12 (29–35)
- Кретенчук О. Ф. см. [Щипелева И. А.] и др. 3–4 (77–84)
- Криворутченко Ю. Л. см. Кирсанова М. А. и др. 9–10 (25–34)
- Круглов А. Н. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)
- Крыжановский С. П. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (53–69)
- Крыжановский С. П. см. Беседнова Н. Н. и др. 5–6 (39–60)
- Крышень К. Л. см. Гуров А. В. и др. 7–8 (8–18)
- Крюков А. В. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)
- Кузнецова Т. А. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (53–69)
- Кузнецова Т. А. см. Беседнова Н. Н. и др. 5–6 (39–60)
- Куклин Д. Н., Стяжкина С. Н., Иванова М. К., Тихонова В. В., Багаутдинов А. Л., Гилимханова А. Р., Вахитова А. И. Действие анолита на патогенную микрофлору 5–6 (10–13)
- Куликов А. Н. см. Белов Б. С. и др. 5–6 (70–80)
- Куликов А. Н., Муравьева Н. В., Белов Б. С. Безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные 7–8 (33–39)
- Куцевалова О. Ю., Розенко Д. А., Козель Ю. Ю., Семянников В. В., Аушева Т. В., Пустовая И. В., Марьков Е. А., Алавердян А. И., Гусак Д. А., Микутин А. В., Мирошниченко Д. И., Анисимова А. Г., Боронина Л. Г. Этиологическая характеристика возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных 5–6 (30–38)
- Кушхова И. А. см. Шогенова А. Р. и др. 5–6 (25–29)
- Лавренов А. В. см. Долгих В. Т. и др. 11–12 (4–9)
- Лаврова А. В. см. Любимов И. И. и др. 7–8 (19–23)
- Лебедева М. С. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)
- Левагина Г. М. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)
- Ленева И. А. см. Карташова Н. П. и др. 9–10 (35–41)
- Лепеха Л. Н. см. Павлова Е. Н. и др. 3–4 (16–22)
- Лихолетова Д. В. см. Мартенс Э. А. и др. 5–6 (14–18)
- Лихолетова Д. В. см. Мартенс Э. А. и др. 5–6 (19–24)
- Логинова С. Я., Щукина В. Н., Савенко С. В., Борисевич С. В., Филлин К. Н., Берзин И. А., Гладких В. Д. Противовирусная активность препарата Мефлохин® в отношении COVID-19 9–10 (49–54)
- Логинова С. Я., Щукина В. Н., Савенко С. В., Сахаров Р. В., Борисевич С. В. Изучение активности противовирусных препаратов в отношении возбудителя лихорадки Чикунгунья в культуре клеток 11–12 (10–15)
- Лосева Е. А. см. Журавлева М. В. и др. 7–8 (24–32)
- Лукьянов С. А. см. Лукьянова Ю. Л. и др. 1–2 (32–38)
- Лукьянова Ю. Л., Лукьянов С. А., Шаповалов К. Г. Нейропротективная терапия неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 с симптомами церебральной венозной дисциркуляции 1–2 (32–38)
- Любимов И. И., Исаева Е. И., Ветрова Е. Н., Лаврова А. В., Грецакая Н. М., Серков И. В., Безуглов В. В., Галегов Г. А. Исследование антивирусной активности адамантансодержащих химических соединений 7–8 (19–23)
- Магдеева Н. А. см. Кароли Н. А. и др. 1–2 (24–31)
- Мазин В. П. см. Мазин П. В. и др. 5–6 (61–69)
- Мазин П. В., Хафизьянова Р. Х., Мазин В. П., Галкин А. А., Осканов А. К. Циклоферон для профилактики, лечения и контроля COVID-19: мультидисциплинарные и сравнительно-исторические аспекты 5–6 (61–69)
- Макаревич А. М. см. Зайцев А. А. 9–10 (63–68)
- Маланичева И. А. см. Ефременкова О. В. и др. 9–10 (4–10)
- Малкарова Д. С. см. Теммюева Л. А. и др. 3–4 (42–45)
- Мальчук В. Н. см. Федотова М. М. и др. 1–2 (45–52)
- Марковская Е. И. см. [Щипелева И. А.] и др. 3–4 (77–84)
- Мартенс Э. А., Железова Л. И., Гостев В. В., Лихолетова Д. В., Захаренко С. М. Молекулярная характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W в Санкт-Петербурге 5–5 (14–18)
- Мартенс Э. А., Железова Л. И., Гостев В. В., Лихолетова Д. В., Гладин Д. П. Антибиотикочувствительность *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции и от здоровых носителей 5–6 (19–24)
- Марьков Е. А. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)
- Масютин А. Г. см. Павлова Е. Н. и др. 3–4 (16–22)
- Мбарга М. Д. А. см. Чапурин Ю. В. и др. 3–4 (29–35)
- Микутин А. В. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)
- Мирзаев К. Б. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)
- Мирзахамидова С. С. см. Суворова М. П. и др. 11–12 (36–45)
- Мирошниченко Д. И. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)
- Моради Аббас см. Базмамун Хасан и др. 7–8 (51–56)
- Мудренова И. А. см. Шогенова А. Р. и др. 5–6 (25–29)
- Муравьева Н. В. см. Баранова М. М. и др. 1–2 (39–44)
- Муравьева Н. В. см. Белов Б. С. и др. 5–6 (70–80)
- Муравьева Н. В. см. Куликов А. Н. и др. 7–8 (33–39)
- Муслимова О. В., Журавлева М. В., Демидова О. А., Городецкая Г. И., Шапченко А. В., Сокова Е. А. Ретроспективный анализ эффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в многопрофильном стационаре Москвы 9–10 (55–62)
- Наумкина Е. В. см. Долгих В. Т. и др. 11–12 (4–9)
- Нестерова Е. В. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)
- Нетрусов А. И. см. Фань Дин и др. 7–8 (4–7)
- Никитина Е. В. см. Захарова Ю. А. и др. 9–10 (69–78)
- Никитина Н. М. см. Кароли Н. А. и др. 1–2 (24–31)
- Никифорова Л. Р. см. Гуров А. В. и др. 7–8 (8–18)
- Огурцова Д. Н. см. Долгих В. Т. и др. 11–12 (4–9)
- Озеров А. А. см. Самогтруева М. А. и др. 3–4 (4–15)
- Озеров А. А. см. Цибилова А. А. и др. 5–6 (4–9)
- Олениус Д. Д. см. Федотова М. М. и др. 1–2 (45–52)
- Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С., Дунченко Н. И. Обзор рисков контаминации антибиотиками молочной продукции 7–8 (82–96)
- Осканов А. К. см. Мазин П. В. и др. 5–6 (61–69)
- Павленко Е. П. см. Коломиец В. М. и др. 7–8 (40–44)
- Павленко Е. П. см. Коломиец В. М. и др. 11–12 (46–50)
- Павлова Е. Н., Ерохина М. В., Рыбалкин Е. Ю., Поташикова Д. М., Масютин А. Г., Лепеха Л. Н., Эргешов А. Э. Влияние рифампицина на индукцию активности MDR1/P-gp в провоспалительных макрофагах человека 3–4 (16–22)
- Памяти Б. Г. Андрюкова 9–10 (90)
- Паруйе Фатема см. Базмамун Хасан и др. 7–8 (51–56)
- Пахомов Ю. Д., Блинкова Л. П., Абдуллаева А. М., Валитова Р. К. Изучение динамики перехода в некультивируемое состояние антибиотикоустойчивых клеток *Escherichia coli* 9–10 (11–17)
- Петров А. Ю. см. Коломиец В. М. и др. 11–12 (46–50)
- Петрова Н. В., Емельянова А. Г., Ковальчук А. Л., Тарасов С. А. Роль молекул МНС I и II в антибактериальном иммунитете и лечении бактериальных инфекций 7–8 (71–81)
- Подопригора И. В. см. Чапурин Ю. В. и др. 3–4 (29–35)
- Польшикова Н. А. см. Коломиец В. М. и др. 7–8 (40–44)
- Попенко Л. Н. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)
- Поромов А. А. см. Карташова Н. П. и др. 9–10 (35–41)
- Портнягина У. С. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)
- Поташикова Д. М. см. Павлова Е. Н. и др. 3–4 (16–22)

Постникова О. Н. см. Кирсанова М. А. и др. 9–10 (25–34)  
Пунченко О. Е. см. Ермоленко Е. И. и др. 11–12 (29–35)  
Пустовая И. В. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)  
Пьянова Л. Г. см. Долгих В. Т. и др. 11–12 (4–9)

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 1–2 (16–23)

Ребров А. П. см. Кароли Н. А. и др. 1–2 (24–31)  
Ребров А. П. см. Кароли Н. А. 11–12 (64–78)  
Рехайлия Манар см. Чапурин Ю. В. и др. 3–4 (29–35)  
Розенко Д. А. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)  
Романов Б. К. см. Таубэ А. А. и др. 3–4 (46–52)  
Рощина Е. А. см. Журавлева М. В. и др. 7–8 (24–32)  
Рубальский М. О. см. Даудова А. Д. и др. 11–12 (56–63)  
Рубальский О. В. см. Даудова А. Д. и др. 11–12 (56–63)  
Рыбалкин Е. Ю. см. Павлова Е. Н. и др. 3–4 (16–22)

Савенко С. В. см. Логинова С. Я. и др. 9–10 (49–54)  
Савенко С. В. см. Логинова С. Я. и др. 11–12 (10–15)  
Салмова Ю. В. см. Гуров А. В. и др. 7–8 (8–18)  
Самотруева М. А., Габитова Н. М., Генатуллина Г. Н., Старикова А. А., Башкина О. А., Тырков А. Г., Озеров А. А., Тюренков И. Н. Оценка антимикробной активности вновь синтезированных производных пиримидина в отношении *Mycobacterium tuberculosis* 3–4 (4–15)  
Самотруева М. А. см. Цибизова А. А. и др. 5–6 (4–9)  
Самотруева М. А. см. Даудова А. Д. и др. 11–12 (56–63)  
Сахаров Р. В. см. Логинова С. Я. и др. 11–12 (10–15)  
Сварваль А. В. см. Ермоленко Е. И. и др. 11–12 (29–35)  
Седанова А. В. см. Долгих В. Т. и др. 11–12 (4–9)  
Семизаев Х. С. см. Ефременкова О. В. и др. 9–10 (4–10)  
Семянников В. В. см. Куцевалова О. Ю. и др. 5–6 (30–38)  
Сенягин А. Н. см. Чапурин Ю. В. и др. 3–4 (29–35)  
Серебрякова Е. Н., Жмаева Л. И. К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению 11–12 (51–55)  
Серков И. В. см. Любимов И. И. и др. 7–8 (19–23)  
Сидоренко С. В. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
Симакова О. В. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)  
Синопальников А. И. см. Рачина С. А. и др. 1–2 (16–23)  
Скарнович М. А. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)  
Скарнович М. О. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)  
Скрипковская С. М. см. Захарова Ю. А. и др. 9–10 (69–78)  
Смирнова Н. Д. см. Кароли Н. А. и др. 1–2 (24–31)  
Соболев П. Д. см. Долов М. С. 11–12 (22–28)  
Сокова Е. А. см. Муслимова О. В. и др. 9–10 (55–62)  
Старикова А. А. см. Самотруева М. А. и др. 3–4 (4–15)  
Стоянова Л. Г. см. Фань Дин и др. 7–8 (4–7)  
Стяжкина С. Н. см. Куклин Д. Н. и др. 5–6 (10–13)  
Суворов П. Н. см. Ермоленко Е. И. и др. 11–12 (29–35)  
Суворова М. П. см. Яковлев В. П. 5–6 (81–91)  
Суворова М. П., Сычев И. Н., Игнатенко О. В., Бурмистрова Е. Н., Мирзахамидова С. С., Федина Л. В., Ваколюк Р. М., Яковлев С. В. Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D 11–12 (36–45)  
Сулян О. С. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
Сулян О. С. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
Сычев Д. А. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)  
Сычев И. Н. см. Суворова М. П. и др. 11–12 (36–45)

Таликова Е. В. см. Иванова М. И. и др. 3–4 (36–41)  
Таликова Е. В. см. Коломиец В. М. и др. 11–12 (46–50)

Тапальский Д. В. см. Карпова Е. В. 11–12 (16–21)  
Таранов О. С. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)  
Тарасов С. А. см. Петрова Н. В. и др. 7–8 (71–81)  
Таубэ А. А., Романов Б. К., Шубникова Е. В., Аляутдин Р. Н., Журавлева М. В., Демидова О. А., Демченкова Е. Ю. Аспекты безопасного применения антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии: значение межлекарственных взаимодействий 3–4 (46–52)  
Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Жирякова А. С., Шевчук Ю. В., Вечорко В. И., Аверков О. В., Сычев Д. А. Влияние носительства полиморфных вариантов *СУР3А5\*3* и *СУР3А4\*22* на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19 7–8 (45–50)  
Теммоев Н. М. см. Теммоева Л. А. и др. 3–4 (42–45)  
Теммоев Н. М. см. Теммоева Л. А. и др. 7–8 (57–60)  
Теммоева Л. А., Алиева З. М., Камбачокова З. А., Теммоев Н. М., Карданова Д. А., Хожяева Д. С., Дышев А. Л., Малкарова Д. С., Джабраилова М. Х., Шериев А. В. Постковидный синдром у детей, проживающих в Кабардино-Балкарской республике 3–4 (42–45)  
Теммоева Л. А., Галаева Э. А., Камбачокова З. А., Алиева З. М., Теммоев Н. М., Акаев З. Х., Джабраилова М. Х., Камбачокова А. А. Методы реабилитационного лечения у детей с задержкой психоречевого развития с аутичным спектром 7–8 (57–60)  
Тихонова В. В. см. Куклин Д. Н. и др. 5–6 (10–13)  
Ткач Е. П. см. Долов М. С. 11–12 (22–28)  
Трофимова Н. Н. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
Тхазаплизева Д. А. см. Шогенова А. Р. и др. 5–6 (25–29)  
Тырков А. Г. см. Самотруева М. А. и др. 3–4 (4–15)  
Тюренков И. Н. см. Самотруева М. А. и др. 3–4 (4–15)  
Тюренков И. Н. см. Цибизова А. А. и др. 5–6 (4–9)

Фальинская И. Н. см. Карташова Н. П. и др. 9–10 (35–41)  
Фань Дин, Стоянова Л. Г., Нетрусов А. И. Микробиомы кефирных зёрен из регионов исторического происхождения и их пробиотический потенциал 7–8 (4–7)  
Федина Л. В. см. Суворова М. П. и др. 11–12 (36–45)  
Федорова О. С. см. Федотова М. М. и др. 1–2 (45–52)  
Федосенко С. В. см. Федотова М. М. и др. 1–2 (45–52)  
Федотова М. М., Мальчук В. Н., Чурилин В. А., Запезалова А. А., Яковлева Д. О., Оленус Д. Д., Каменникова А. М., Федосенко С. В., Федорова О. С. Применение антибактериальных препаратов и осведомлённость о проблеме антибиотикорезистентности среди студентов медицинского университета 1–2 (45–52)  
Филин К. Н. см. Логинова С. Я. и др. 9–10 (49–54)  
Фишигойт Л. А. см. Долов М. С. 11–12 (22–28)

Хафизьянова Р. Х. см. Мазин П. В. и др. 5–6 (61–69)  
Хожяева Д. С. см. Теммоева Л. А. и др. 3–4 (42–45)

Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Тюренков И. Н., Озеров А. А., Башкина О. А., Самотруева М. А. Оценка противомикробной активности производного пиримидина в отношении *Staphylococcus aureus* 5–6 (4–9)  
Цыпленкова Е. С. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)

Чапурин Ю. В., Мбарга М. Д. А., Сенягин А. Н., Подопригора И. В., Манар Рехайлия Оценка антибактериальной активности экстрактов коры *Betula pendula* (березы повислой) в отношении уропатогенных микроорганизмов 3–4 (29–35)  
Черкасова М. В. см. Баранова М. М. и др. 1–2 (39–44)  
Чулкова П. С. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (9–15)  
Черненькая Т. В. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
Чулкова П. С. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (18–24)  
Чурилин В. А. см. Федотова М. М. и др. 1–2 (45–52)

Шабанова В. В. см. Гордина Е. М. и др. 3–4 (23–28)  
 Шаповалов К. Г. см. Лукьянова Ю. Л. и др. 1–2 (32–38)  
 Шапченко А. В. см. Муслимова О. В. и др. 9–10 (55–62)  
 Шахрамян Ирадж см. Базмамун Хасан и др. 7–8 (51–56)  
 Шевчук Ю. В. см. Темирбулатов И. И. и др. 7–8 (45–50)  
 Шериев А. В. см. Теммоева Л. А. и др. 3–4 (42–45)  
 Шимица Г. Г. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)  
 Шишкина Л. Н. см. Гамалей С. Г. и др. 9–10 (42–48)  
 Шогенова А. Р., Кодзокова А. А., Кушхова И. А.,  
 Мудренова И. А., Тхазаплизева Д. А., Атабаева М. А., Ат-  
 мурзаев А. А., Камбачокова З. А., Камбачокова А. А. Пато-  
 генетическая терапия больных рецидивирующей гер-  
 петической инфекцией 5–6 (25–29)  
 Шубникова Е. В. см. Таубэ А. А. и др. 3–4 (46–52)  
 Шубникова Е. В., Вельц Н. Ю. Ототоксичность аминогли-  
 козидов современные представления 11–12 (79–90)

Щеглова Ю. М. см. Иванова М. И. и др. 3–4 (36–41)  
 Щелканов М. Ю. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (53–69)  
 Щелканов М. Ю. см. Беседнова Н. Н. и др. 5–6 (39–60)

Щипелева И. А., Марковская Е. И., Кретенчук О. Ф. Анти-  
 биотикотерапия бруцеллёза. Современное состояние и  
 перспективы совершенствования 3–4 (77–84)  
 Щукина В. Н. см. Логинова С. Я. и др. 9–10 (49–54)  
 Щукина В. Н. см. Логинова С. Я. и др. 11–12 (10–15)

Эргешова А. Э. см. Павлова Е. Н. и др. 3–4 (16–22)  
 Эсламян Мохаммед Хоссейн см. Базмамун Хасан и др.  
 7–8 (51–56)

Яковлев С. В., Суворова М. П. Биापенем: клинико-микро-  
 биологическая характеристика и обсуждение места нового  
 карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре.  
 Точка зрения клинических фармакологов 5–6 (81–91)  
 Яковлев С. В. см. Суворова М. П. и др. 11–12 (36–45)  
 Яковлева Д. О. см. Федотова М. М. и др. 1–2 (45–52)  
 Янковская В. С. см. Олсуфьева Е. Н. др. 7–8 (82–97)  
 Ясенявская А. Л. см. Цибизова А. А. и др. 5–6 (4–9)  
 Ясенявская А. Л. см. Даудова А. Д. и др. 11–12 (56–63)

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

1. Статьи направляются по адресу: journalgncs@uandex.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 подчеркнуты 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, O — 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, *Mikroorganismus 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 соответствии 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 старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 30 (2): 236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. Validacija oprosnika dlja skrininga 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.



# МАКСИКТМ®-АФ

## МОЩНЫЙ ОТВЕТ ТЯЖЕЛЫМ ГОСПИТАЛЬНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

Цефепим 1000 мг + Сульбактам 1000 мг



- Уникальная комбинация Цефепима и Сульбактама<sup>1,4</sup>
- Направлен на борьбу с полирезистентными возбудителями, включая БЛРС-продуценты, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*<sup>1</sup>
- Рекомендован для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций<sup>2</sup>
- Способствует бережному использованию карбапенемов, не нарушая экологию стационара<sup>2,3</sup>

РАЗРАБОТАНО И ПРОИЗВЕДЕНО  
В РОССИИ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорины + ингибитор бета-лактамаз. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Показания: инфекционно-воспалительные заболевания у взрослых, вызванные чувствительными к цефепиму + сульбактаму микроорганизмами: инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит; инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей; воспалительные заболевания органов малого таза; септицемия; фебрильная нейтропения. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства при проведении полостных хирургических операций. Инфекционно-воспалительные заболевания у детей старше 2-х месяцев, вызванные чувствительными к цефепиму + сульбактаму микроорганизмами: пневмония; инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные; инфекции кожи и мягких тканей; септицемия; фебрильная нейтропения; бактериальный менингит. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефепиму, а также к другим цефалоспорином, пенициллинам, другим бета-лактамам антибиотикам, аргинину, сульбактаму. Детский возраст до 2 месяцев. Способ применения и дозы: препарат применяется внутривенно, внутримышечно. Дозы и путь введения зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента. Внутривенное введение рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока. Препарат можно вводить болюсно или в виде инфузий в течение не менее 30 минут. Взрослые и дети с массой тела более 40 кг с нормальной функцией почек: при легкой и средней тяжести (0,5 -1 г в/в или в/м каждые 12 часов), тяжелые инфекции (2 г в/в каждые 12 часов), очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции (2 г в/в каждые 8 часов). Пациентам, получающим цефепим + сульбактам в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение цефепима. Дети от 2-х месяцев с массой тела до 40 кг: при инфекциях кожи и мягких тканей, мочевых путей, пневмонии рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг цефепима каждые 12 часов в течение 10 дней. В случае тяжелых инфекций – каждые 8 часов. Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г. Продолжительность лечения в среднем составляет 7-10 дней. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Срок годности: 3 года. РУ: ЛП-005253. Производитель: ООО «Русфарма». Перед назначением лекарственного препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ. Информация для специалистов здравоохранения. Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ, ЛП-005253. 2. Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащитных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия, 2019, №1-2, С. 34-36. 3. Sfeir MM, Askin G, Christos P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: systematic review and meta-analysis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2018;52(5):554-570. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021. 4. Патент на изобретение №2377985. 2006 г. Электронная версия <http://bd.patent.su/2377000-2377999/pat/serv1/servlet04bb.html> (дата посещения 17.07.2019).

ООО «АлФарма»  
127238, г. Москва, проезд Нижнихлихоборский 3-й,  
дом 1А, эт. 4, пом. X, ком. 12

на правах рекламы

**AP**  
ALPHARMA

M-CP-010/PM-02.2020