

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 65



11-12'2020

Научно-практический журнал

МАКСИКТМ®-АФ

МОЩНЫЙ ОТВЕТ ТЯЖЕЛЫМ ГОСПИТАЛЬНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

Цефепим 1000 мг + Сульбактам 1000 мг



- Уникальная комбинация Цефепима и Сульбактама^{1,4}
- Направлен на борьбу с полирезистентными возбудителями, включая БЛРС-продуценты, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*¹
- Рекомендован для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций²
- Способствует бережному использованию карбапенемов, не нарушая экологию стационара^{2,3}

РАЗРАБОТАНО И ПРОИЗВЕДЕНО
В РОССИИ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорины + ингибитор бета-лактамаз. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Показания: инфекционно-воспалительные заболевания у взрослых, вызванные чувствительными к цефепиму + сульбактаму микроорганизмами: инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит; инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции брюшной полости, включая перитонит и инфекции желчных путей; воспалительные заболевания органов малого таза; септицемия; фебрильная нейтропения. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства при проведении полостных хирургических операций. Инфекционно-воспалительные заболевания у детей старше 2-х месяцев, вызванные чувствительными к цефепиму + сульбактаму микроорганизмами: пневмония; инфекции мочевыводящих путей, как осложненные, включая пиелонефрит, так и неосложненные; инфекции кожи и мягких тканей; септицемия; фебрильная нейтропения; бактериальный менингит. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефепиму, а также к другим цефалоспорином, пенициллинам, другим бета-лактамам антибиотикам, аргинину, сульбактаму. Детский возраст до 2 месяцев. Способ применения и дозы: препарат применяется внутривенно, внутримышечно. Дозы и путь введения зависят от чувствительности возбудителей, тяжести инфекции, состояния функции почек и общего состояния пациента. Внутривенное введение рекомендуется для пациентов с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе возникновения септического шока. Препарат можно вводить болюсно или в виде инфузий в течение не менее 30 минут. Взрослые и дети с массой тела более 40 кг с нормальной функцией почек: при легкой и средней тяжести (0,5 -1 г в/в или в/м каждые 12 часов), тяжелые инфекции (2 г в/в каждые 12 часов), очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции (2 г в/в каждые 8 часов). Пациентам, получающим цефепим + сульбактам в соотношении 1:1, может потребоваться дополнительное введение цефепима. Дети от 2-х месяцев с массой тела до 40 кг: при инфекциях кожи и мягких тканей, мочевых путей, пневмонии рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг цефепима каждые 12 часов в течение 10 дней. В случае тяжелых инфекций – каждые 8 часов. Рекомендуемая максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г. Продолжительность лечения в среднем составляет 7-10 дней. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Срок годности: 3 года. РУ. ЛП-005253. Производитель: ООО «Русфарма». Перед назначением лекарственного препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ. Информация для специалистов здравоохранения. Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Максиктам®-АФ, ЛП-005253. 2. Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащитных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия, 2019, №1-2, С. 34-36. 3. Sfeir MM, Askin G, Christos P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: systematic review and meta-analysis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2018;52(5):554-570. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021. 4. Патент на изобретение №2377985, 2006 г. Электронная версия <http://bd.patent.su/2377000-2377999/pat/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

М-СР-010/РМ-02/2020

Учредители:

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

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

«Antibiotics and Chemotherapy»
Issued 12 times a year
Since 1956

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а.
ГНЦА
Тел.: 8-925-472-30-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Зав. редакцией Л. Б. Смирнова
Корректор: Е. А. Крыкова
Сайт: www.antibiotics-chemotherapy.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: 8-925-472-30-38
E-mail: gncajournal@yandex.ru
Л. И. Гусак

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»



Подписка через объединённый
каталог «Пресса России»
или через «Агентство «Книга-Сервис»:
подписной индекс — Е71404

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

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: 2020

Свободная цена

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

Том 65

11—12'2020

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
MONTHLY JOURNAL

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

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

Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Научные редакторы

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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)

Оригинальные статьи

- 3 Таги-Заде Т. П., Касумов Х. М.
Могут ли каналобразующие антибиотики в комплексе с носителями обеспечить усиление мышечной активности?
- 11 Хараева З. Ф., Эльгарова Д. А., Каблахова Н. О., Блиева Л. З., Барокова Е. Б., Камбачокова З. А., Эльмурзаева Д. А.
Антибиотикочувствительность и антилизоцимная активность штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из крови больных сепсисом
- 16 В помощь практикующему врачу
Касьяненко К. В., Мальцев О. В., Козлов К. В., Лапиков И. И., Львов Н. И., Сукачев В. С., Жданов К. В., Сорокин П. В., Ратникова А. К.
Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2
- 22 Варганов М. В., Микличев А. А., Богданов К. Д.
Особенности предоперационной подготовки пациентов с ожогами и хроническими язвами различной этиологии к аутодермопластике

Обзоры

- 27 Ершов А. В., Сурова В. Д., Долгих В. Т., Долгих Т. И.
Цитокиновый шторм при новой коронавирусной инфекции и способы его коррекции
- 38 Коменкова Т. С., Зайцева Е. А.
Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*
- 49 Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О., Журавель С. В., Попугаев К. А., Кулагина Л. Ю., Очаковская И. Н., Федорова М. Г., Прибыткова О. В., Затеишчикова А. А., Малкова О. Г., Малородова Т. Н., Некаева Е. С., Огонькин Н. Г., Стреж Ю. А., Сычев И. Н., Тазиева О. И., Фоминых С. Г.
Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Максиктам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019)

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале в 2020 году

Original Papers

- 3 Taghi-Zada T. P., Kasumov Kh. M.
Can Channel-Forming Antibiotics in Complex with Carriers Provide Enhanced Muscle Activity?
- 11 Kharaeva Z. F., Elgarova D. A., Kablakhova N. O., Blieva L. Z., Barokova E. B., Kambachokova Z. A., Elmurzaeva D. A.
Antibiotic Sensitivity and Antilysozyme Activity of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from the Blood of Patients with Sepsis
- 16 Guidelines for Practitioners
Kasyanenko K. V., Maltsev O. V., Kozlov K. V., Lapikov I. I., Lvov N. I., Sukachev V. S., Zhdanov K. V., Sorokin P. V., Ratnikova A. K.
Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection
- 22 Varganov M. V., Miklichev A. A., Bogdanov K. D.
Features of Preoperative Preparation of Patients with Burns and Chronic Ulcers of Various Etiology for Autodermoplasty

Reviews

- 27 Ershov A. V., Surova V. D., Dolgikh V. T., Dolgikh T. I.
Cytokine Storm in the Novel Coronavirus Infection and Methods of Its Correction
- 38 Komenkova T. S., Zaitseva E. A.
Modern View on *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Resistance Mechanisms to Antibiotics
- 49 Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Bykov A. O., Zhuravel S. V., Popugaev K. A., Kulagina L. Yu., Ochakovskaya I. N., Fedorova M. G., Pribytkova O. V., Zateyshchikova A. A., Malkova O. G., Malorodova T. N., Nekaeva E. S., Ogonkin N. G., Strezh Yu. A., Sychev I. N., Tazjeva O. I., Fominykh S. G.
An open-label, Multicenter Observational Study of the Effectiveness of the Cefepime/Sulbactam Antibiotic (Maxictam®-AF) in Patients with Intra-Abdominal Infection, Nosocomial Pneumonia or Ventilator-Associated Pneumonia (Study MAXI-2019)

59 Index of Authors and Papers Published in 2020

* 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.

Могут ли каналобразующие антибиотики в комплексе с носителями обеспечить усиление мышечной активности?

Т. П. ТАГИ-ЗАДЕ^{1*}, Х. М. КАСУМОВ²

¹ Азербайджанская Государственная Академия Физической Культуры и Спорта, Баку, Азербайджан

² Институт ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

Can Channel-Forming Antibiotics In Complex with Carriers Provide Enhanced Muscle Activity?

T. P. TAGHI-ZADA^{1*}, KH. M. KASUMOV²

¹ Azerbaijan State Academy of Physical Education and Sport, Department of Medical and Biological Sciences, Baku, Azerbaijan

² Institute of Botany of Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

Представлена обзорно-экспериментальная работа, в которой изложены данные, касающиеся избирательной проницаемости липидных и клеточных мембран для ионов и органических соединений под действием каналобразующих полиеновых соединений с известной структурой молекул. Показано, что полиеновый антибиотик леворин А₂ с ароматической структурой влияет на ряд физико-химических параметров липидных мембран. Установлено, что под действием леворина А₂ увеличивается проницаемость липидных и клеточных мембран для одновалентных катионов, а также для моносахаров и других нейтральных молекул. Биологическая активность леворина А₂ и скорость доставки молекул к мембранам зависят от поверхностного натяжения и субстратного окружения мембран. Показано, что в комплексе с леворином, диметилсульфоксидом и цитралем в два раза снижается поверхностное натяжение водных растворов, окружающих мембрану. Представлены сравнительные данные действия леворина А₂ на липидные мембраны и на мембраны мышечных клеток. Предполагается, что леворин А₂, являясь каналобразующим соединением, может индуцировать в мембранах мышечных клеток формирование дополнительных каналов проницаемости и при интенсивной мышечной активности усилить перенос катионов и энергозависимых субстратов через мембраны.

Ключевые слова: леворин А₂, диметилсульфоксид, липидные мембраны, проницаемость мембран, ионные каналы, поверхностное натяжение.

The presented review and experimental work provides the data regarding the selective permeability of lipid and cell membranes for ions and organic compounds under the influence of channel-forming polyene compounds with a known molecule structure. It has been shown that the polyene antibiotic levorin A₂ with an aromatic structure affects a number of physicochemical parameters of lipid membranes. It was established that the permeability of lipid and cellular membranes for monovalent cations, as well as for monosugar and other neutral molecules increases under the influence of a levorin of A₂. The biological activity of levorin A₂ and the rate of delivery of molecules to the membranes depend on the surface tension and substrate environment of the membranes. It has been shown that in combination with levorin, dimethyl sulfoxide, and citral, the surface tension of the aqueous solutions surrounding the membrane decreases by half. Comparative data on levorin A₂ effects on lipid membranes and muscle cell membranes are presented. It is assumed that levorin A₂, being a channel-forming compound, can induce the formation of additional permeability channels in the membranes of muscle cells and, with intense muscle activity, enhance the transfer of cation and energy-dependent substrates through the membranes.

Keywords: levorin A₂, dimethyl sulfoxide, lipid membrane, membrane permeability, ionic channels, surface tension.

Введение

Известно, что каналы, функционирующие в мембранах мышечных клеток, избирательно транспортируют ионы Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, а также определённые субстраты, в частности моносахара, для поддержания процесса гликолиза и окислительного фосфорилирования с целью синтеза богатых химической энергией макроэргических со-

единений, таких как АТФ, креатин-фосфат и т. д. [1–3]. Установлено, что при мышечной деятельности в 5–10 раз увеличивается ионная проницаемость мембран мышечных клеток по сравнению с состоянием покоя [4]. При этом ускоряется выход ионов K⁺ и некоторых субстратов из клеток во внеклеточное пространство. При мышечной активности усиливается процесс поглощения глюкозы скелетными мышцами и повышается активность мембраносвязанных ферментов [5, 6]. Становится ясно, что в период интенсивной мышечной деятельности потребность организма в

© Т. П. Таги-Заде, Х. М. Касумов, 2020

*Адрес для корреспонденции: Патандартское шоссе, 40, Институт ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, AZ-1004

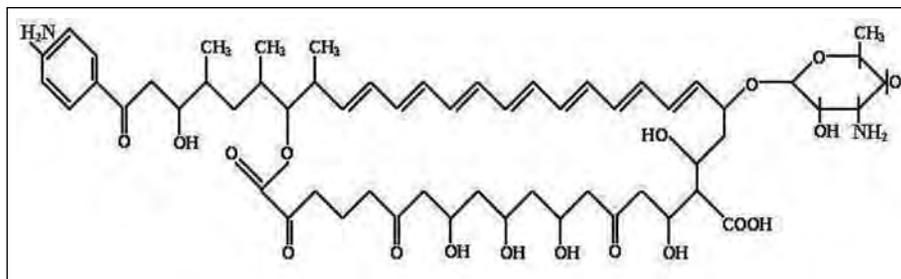


Рис. 1. Химическая структура леворина A_2 [12].

ионах, углеводах и других органических субстратах резко возрастёт. В этот момент каналы мышечных клеток начинают работать с большей интенсивностью. Однако удельная активность работы нативных каналов лимитирована, и поэтому они не обладают способностью в единицу времени поставлять мышечным клеткам органические соединения в необходимом количестве. Энергетика мышечной деятельности постепенно слабеет и быстро наступает период утомления. Здесь возникает необходимость активизации работы нативных клеточных каналов с помощью экзогенных соединений, способных дополнительно формировать в мембранах мышечных клеток катионселективные каналы. Отсюда понятно, что одной из важнейших задач является создание новых систем транспорта, способных избирательно переносить в клетки ионы и энергозависимые субстраты. Здесь необходим был комплексный подход к решению данной задачи с позиции поиска соединений с известным молекулярным механизмом действия, имеющих высокое сродство к мембранам и образующих в них ионные каналы. Речь идет об использовании соединений с установленным механизмом действия в условиях напряженной мышечной активности. К таким веществам относятся мембраноактивные каналобразующие полиеновые антибиотики (ПА) [7, 8]. ПА являются единственным в природе классом соединений, формирующих в липидных и клеточных мембранах структурные каналы молекулярных размеров [9, 10]. Основными представителями класса ПА являются неароматические антибиотики — амфотерицин В, нистатин, микрогептин и антибиотики с ароматической группировкой — леворин, трихомицин, кандицидин и их аналоги, химически модифицированные в различных частях полиеновой молекулы [11, 12]. В работе исследован ароматический антибиотик леворин A_2 , химическая структура которого показана на рис. 1 [12]. Различают леворин А и леворин В [12]. Леворин А обладает высокой биологической активностью [13]. При анализе оказалось, что леворин А представляет собой смесь нескольких компонентов — A_0, A_1, A_2, A_3, A_4 [13, 14]. Леворин A_2 является одним из основных компонен-

тов антибиотической смеси леворина А.

Общим в химической структуре ПА является наличие лактонного кольца, содержащего гидрофобную цепочку с определённым числом двойных связей и гидрофильную цепь, в состав которой входят несколько гидроксильных и карбонильных групп [12]. В

основе биологического действия ПА лежит формирование ими в мембранах в комплексе со стеринами ионных каналов с определённой проводимостью [8]. В отличие от неароматических антибиотиков, антибиотики с ароматической группировкой резко увеличивают проницаемость липидных и клеточных мембран для катионов щелочных металлов [8, 15]. С помощью леворина A_2 , который является каналобразующим соединением, можно индуцировать в клеточных мембранах мышечных волокон образование дополнительных каналов проницаемости.

Основная цель данной работы состоит в сравнительном исследовании действия гептаенового антибиотика леворина A_2 с ароматической группировкой на ионную проницаемость мембран, проницаемость мембран для органических молекул, поверхностное натяжение водных растворов как в бислойных липидных мембранах (БЛМ), так и в клеточных мембранах.

Материал и методы

Бислойные мембраны получали из общих фосфолипидов, выделенных из белого вещества бычьего мозга [16]. Общие фосфолипиды очищали от нейтральных липидов ацетонной промывкой и хранили при 0°C в хлороформ–метанольном растворе (2:1) в концентрации 20–10 мг/мл. Затем к этим липидам добавляли необходимое количество перекристаллизованного холестерина в соответствующих концентрациях. Мембраны формировали на отверстиях в тефлоновой ячейке диаметром 0,3 мм. В работе был использован леворин A_2 , любезно предоставленный нам проф. Вайнштейном В. А. из Санкт-Петербургского Государственного химико-фармацевтического университета. ПА в воде нерастворимы. Лучшим растворителем ПА является диметилсульфоксид (ДМСО) [17]. ДМСО и цитраль были получены от фирмы «Sigma-Aldrich (Merck)». Леворин A_2 растворяли в ДМСО в концентрации 1 мг/мл, который затем использовали в качестве маточного раствора. Из маточного раствора микрошприцом антибиотик вводили в водные растворы, окружающие мембрану. Маточный раствор антибиотика хранили в течение недели. Электрические характеристики БЛМ измеряли с помощью метода фиксации мембранного потенциала и тока, используя электрометрический усилитель постоянного тока Keithley-301 (США) и двухкоординатный самописец «Endim». Методика формирования БЛМ показана на рис. 2.

Потенциалзависимое формирование левориновых каналов наблюдается при потенциале на мембране выше 100 мВ и, поэтому, измерения электрических характеристик мембран проводились при 100 мВ. При образовании БЛМ мембраноформирующие растворы готовились из разных соотношений

фосфолипидов с холестерином. Были использованы перекристаллизованный холестерин, мочевины, ацетамид, глицерин, рибоза, арабиноза, глюкоза, сахароза фирмы Sigma, Saint louis, США. Для стабилизации pH водных растворов использовали буферные системы в концентрации 5×10^{-3} М. Проводимость немодифицированной мембраны составляла величину 2–3 пС в растворах 10^{-1} М и 2 М КСl.

Транспорт неэлектролитов определялся осмотическим методом [18]. С одной стороны мембраны-1 вводился неэлектролит в сравнительно высокой концентрации, так, чтобы осмотическое давление (тоничность) раствора возросло по сравнению с осмотическим давлением с противоположной стороны мембраны-2. В результате этого происходил перенос молекул воды из мембраны 2 в 1 и объём воды в 2 уменьшался. Если исследуемый неэлектролит проникает на сторону 2, то по мере его перехода осмотическое давление по обе стороны мембраны будет выравниваться: вода начнет входить на 2-ю сторону мембраны, уравнивая объём воды по обе стороны мембраны. По скорости восстановления объёма воды в отсеке 2 можно судить о скорости поступления исследуемого электролита в отсек 2. Коэффициент проницаемости для данного вещества определялся из уравнения $P_d = D/x$, где D — коэффициент диффузии вещества в мембране, который для данного типа вещества имеет величину порядка $(2-9) \times 10^{-10}$ см²/с, x — толщина мембраны $\sim 100 \text{ \AA} = 10^{-6}$ см.

Поверхностное натяжение растворов измеряли методом счёта капель при помощи сталагмометра [19]. Образующаяся на конце капиллярной трубки сталагмометра капля удерживается силой поверхностного натяжения. Отрывается капля в тот момент, когда её масса становится равным или превышает силу поверхностного натяжения, удерживающую каплю. Для жидкостей с большим поверхностным натяжением отрыв капель затруднён, и образующиеся капли будут более крупными, чем у жидкостей с меньшим поверхностным натяжением, поэтому и число их будет меньше. Сначала сталагмометр заполняют исследуемой жидкостью и считают число капель n , вытекающих из объёма V . Затем его заполняют дистиллированной водой и считают число капель воды n_0 , вытекающих из этого же объёма V . В момент отрыва капли её масса равна силе поверхностного натяжения. Если из объёма V вытекает n капель жидкости, имеющей плотность ρ , то вес капли определяют по уравнению $P = V \rho g / n$, где g — ускорение свободного падения. Сила поверхностного натяжения, удерживающая каплю, равна $2 \pi r \sigma$, где $2 \pi r$ — длина окружности отверстия капилляра, от которого отрывается капля. Для исследуемой жидкости $V \rho g / n = 2 \pi r \sigma$ (1), а для воды $V \rho_0 g / n_0 = 2 \pi r \sigma_0$ (2), где σ_0 — поверхностное натяжение воды; ρ_0 — её плотность; n_0 — число капель воды. Поделив уравнение (1) на (2) получим $\rho n_0 / \rho_0 n = \sigma / \sigma_0$, откуда $\sigma = \sigma_0 \rho n_0 / \rho_0 n$ (3). Плотность воды ρ_0 и его поверхностное натяжение σ_0 определяется при соответствующей температуре, при которой производится измерение. В работе было исследовано изменение величины поверхностного натяжения водных растворов в сочетании с леворином A_2 , ДМСО и цитралем. ДМСО и цитраль являются дополнительными компонентами, оказывающими влияние на поверхностное натяжение водных растворов.

Результаты

В контрольных опытах было показано, что 1–5% раствор ДМСО практически не влияет на проводимость БЛМ, калиевую проводимость изолированного мышечного волокна и на константу скорости выхода ионов калия из целой мышцы [20, 21].

Введение леворина A_2 и его алкильных производных в водную среду с одной стороны мембраны приводит к резкому увеличению проводимос-

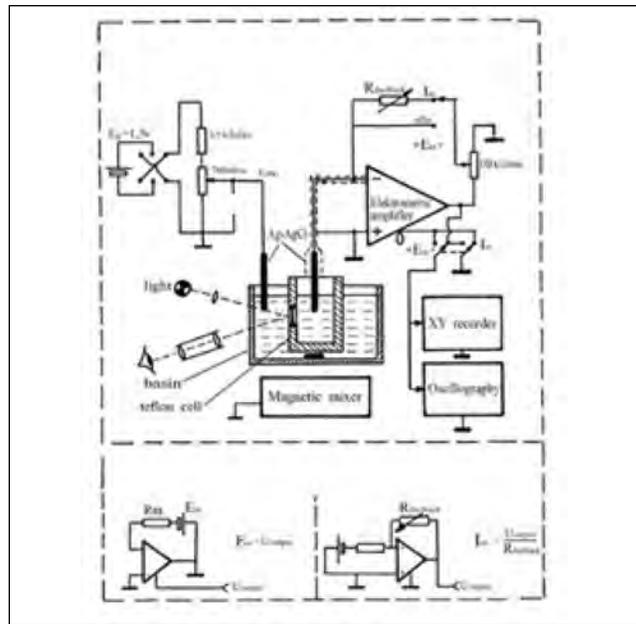


Рис. 2. Принципиальная комбинированная схема измерения электрических характеристик липидных мембран в режиме фиксации тока и напряжения мембраны.

Внизу изображены варианты подключения мембраны к измерительному электрометрическому усилителю. Слева — режим измерения потенциала мембраны (E_m); справа — измерения тока (I_m) мембраны в режиме фиксации напряжения.

ти мембран. На рис. 3 показана зависимость проводимости мембран от концентрации исходного леворина A_2 при односторонней модификации мембран.

Как видно из рис. 3 зависимость проводимости мембран от концентрации леворина A_2 степенная. В отличие от амфотерицина В и нистатина, наблюдается менее крутая зависимость проводимости мембран от концентрации указанных выше антибиотиков. Зависимость проводимости мембран от концентрации леворина A_2 при односторонней модификации имеет тот же угол наклона, что и при симметричной модификации мембран этим антибиотиком. Проводимость мембран при этом пропорциональна 3–4-й степени концентрации антибиотика. Односторонне-модифицированные леворином A_2 мембраны обладают идеальной катионной селективностью. Потенциал на десятикратный градиент проникающего иона 100 КСl:10мМ КСl (100 мМ КСl со стороны антибиотика) составляет величину +54–58 мВ (знак + находится в свободном от антибиотика растворе). Это означает, что мембраны практически идеально проницаемы для ионов калия. Модификация мембран при одной и той же концентрации леворина A_2 сначала с одной стороны мембраны и затем после установления стационарной проводимости с другой стороны мем-

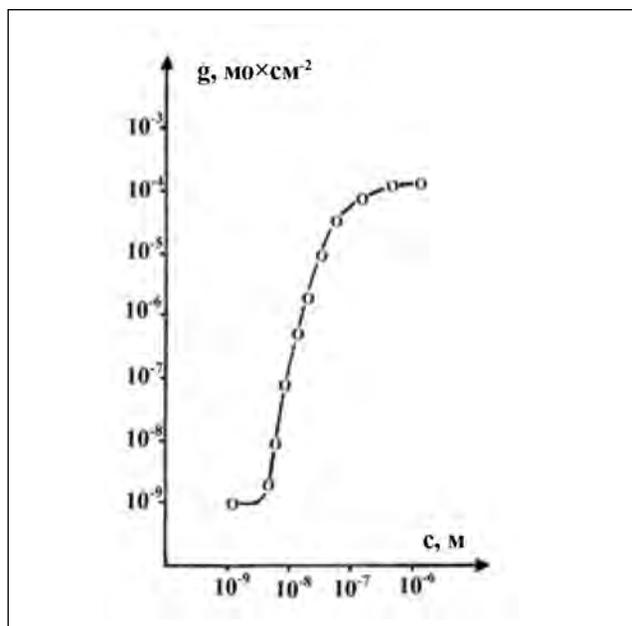


Рис. 3. Зависимость проводимости липидных мембран от концентрации ароматического антибиотика леворина A_2 с одной стороны мембраны.

По оси Y отмечена проводимость мембраны – g в единицах $\text{Om}^{-1} (\text{MO}) \times \text{CM}^{-2}$; а по оси X отмечена концентрация антибиотика (C) в молях (M). Мембраны формировались из смеси фосфолипид:холестерин 20:1 в водных солевых растворах, содержащих 2 М KCl при pH 6,5, $t = 22^\circ\text{C}$.

браны показывает, что суммарная проводимость мембран при этом удваивается. Эти данные говорят о том, что с каждой стороны мембраны формируются независимые левориновые проводящие полупоры. Работа одиночных полупор, формируемых с одной стороны мембраны леворином A_2 , показана на рис. 4, из которого видно, что проводимость каждой полупоры составляет величину $\sim 0,4\text{--}0,5$ пС. Эта величина соответствует проводимости одиночных левориновых каналов, формируемых в мембранах при симметричном введении антибиотика.

Было обнаружено, что при односторонней модификации мембран леворином A_2 наблюдается увеличение проводимости липидных мембран для моносахаров и других нейтральных молекул.

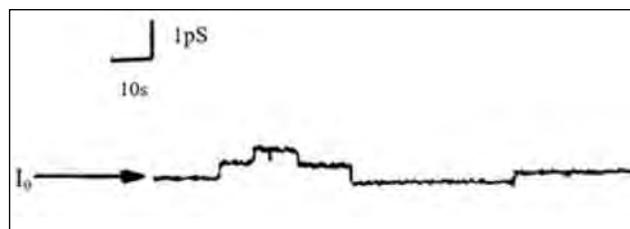


Рис. 4. Запись флуктуаций тока, протекающего через мембрану, при односторонней модификации леворином A_2 при потенциале 100 мВ (+ со стороны антибиотика).

Концентрация антибиотика с одной стороны мембраны 5×10^{-8} М. Водные растворы с обеих сторон мембраны содержат 2М KCl , pH 6,5, $t=22^\circ\text{C}$. Мембраны получали в смеси фосфолипида с холестерином в весовом соотношении 20:1. Стрелкой обозначен уровень проводимости немодифицированной мембраны.

В табл. 1 приведены значения коэффициента проницаемости липидных мембран для различных неэлектролитов в присутствии леворина A_2 с одной стороны мембраны.

Из табл. 1 видно, что проницаемость мембран, модифицированных леворином, увеличивается для нейтральных молекул в порядке возрастания гидродинамического радиуса молекул (r_i) и располагается в порядке проницаемости: вода > мочевины > ацетамид > глицерин > рибоза > арабиноза > глюкоза > сахароза. Через левориновые каналы способны проникать нейтральные молекулы вплоть до молекул глюкозы. Эти данные говорят о том, что эффективный диаметр леворинового канала составляет величину ~ 8 А.

Установлено, что внутривенное введение натриевой соли леворина в дозе 4 000–6 000 ЕД / кг вызывает увеличение коронарного кровотока в среднем на $33 \pm 4\%$ [22]. Эти эксперименты были проведены на кошках, на которых регистрировалось количество крови, оттекающей из коронарного синуса за единицу времени, количество потребляемого сердцем кислорода и определялся тонус венечных сосудов. Показано, что количество потребляемого сердцем кислорода и объём протекающей крови по сосудам за единицу времени возрастал на 20 и 32%, соответственно, по сравнению с исходным [23]. Вышеприведённые

Таблица 1. Коэффициент проницаемости (P_d) липидных мембран для неэлектролитов в зависимости от кристаллического радиуса (r_i) молекул при введении леворина с одной стороны мембраны (C – концентрация антибиотика)

Неэлектролиты	r_i	Число мембран	Леворин A_2 (C) = 0	Число мембран	Леворин A_2 (C) = 1×10^{-5}
			$P_d \text{ см} \times \text{сек}^{-1} \times 10^{-4}$		$P_d \text{ см} \times \text{сек}^{-1} \times 10^{-4}$
H_2O	1,4	10	$9,5 \pm 2,1$	10	$16,7 \pm 2,2$
Мочевина	1,8	10	0,07	10	$11,2 \pm 0,7$
Ацетамид	2,5	11	$0,96 \pm 0,14$	11	$6,64 \pm 1,34$
Глицерин	3,1	12	0,08	12	$4,36 \pm 1,03$
Рибоза	3,6	10	0,08	10	$1,42 \pm 0,12$
Арабиноза	3,8	9	0,08	9	$1,38 \pm 0,11$
Глюкоза	4,2	12	0,08	12	$1,23 \pm 0,04$
Сахароза	5,2	11	0,08	11	$0,08 \pm 0,02$

эксперименты показывают увеличение объёма протекающей крови по сосудам за единицу времени. Отсюда следует тот факт, что леворин, по-видимому, уменьшает значение поверхностного натяжения раствора, и это способствует увеличению текучести крови и ускорению её движения по кровеносным сосудам как в покое, так и при мышечной деятельности.

Для проверки этого предположения было исследовано влияние некоторых поверхностно-активных соединений, обладающих низким поверхностным натяжением по сравнению с водой. В этом аспекте важными являются исследования, проведённые в присутствии леворина A_2 и некоторых органических соединений — ДМСО и цитрала. Все три соединения — леворин, ДМСО и цитраль обладают антигрибковой и антибактериальной активностью [24, 25]. На рис. 5 показана химическая структура цитрала.

Исследования показали, что поверхностное натяжение водного раствора ещё больше уменьшается при введении в раствор цитрала. Цитраль относится к алифатическим терпеновым альдегидам, выделен из лемонграсового масла и является смесью двух геометрических цис-транс-изомеров, в зависимости от расположения двойной связи в структуре молекул различают его α - β -формы [26]. Цитраль существует в основном в виде двух изомеров — α изомера гераниаля и β изомера нерала. В природных эфирных маслах цитраль существует в виде смеси изомеров с преобладанием гераниаля.

В работе было исследовано изменение величины поверхностного натяжения водных растворов в сочетании с ДМСО и цитралем (масса 1 мл ДМСО равен 1 г, а масса 1 мл цитрала соответствует 1,25 г). Особенность этих исследований состоит в том, что поверхностное натяжение чистого раствора ДМСО в 2 раза, а исходного раствора цитрала более чем в 3 раза меньше, чем поверхностное натяжение воды. В табл. 2 приведены основные физико-химические характеристики воды, ДМСО и цитрала.

Установлено, что некоторые водорастворимые формы ПА, например, Na-соль леворина, уменьшают поверхностное натяжение водных растворов [22]. Максимальное изменение поверхностного натяжения составляет 30% по сравнению с натив-

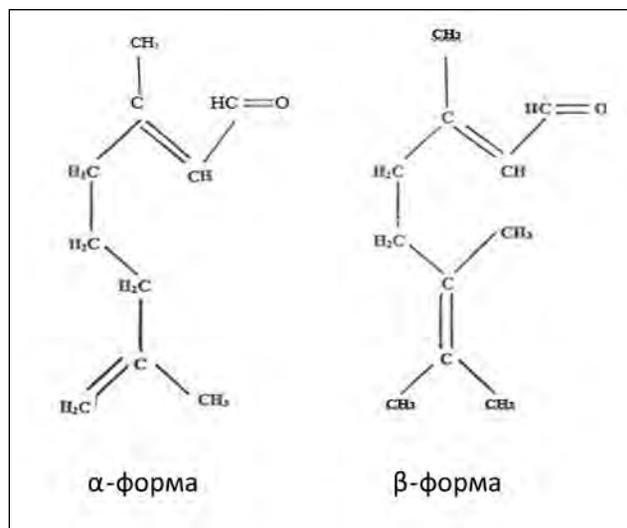


Рис. 5. Структура α и β форм цитрала [26].

ным [19]. Молекуле ДМСО присущи такие свойства, как амфифильность, полярность, высокая реорбция и быстрое проникновение в органы и ткани [28]. Нативный ДМСО хорошо смешивается с водой, эффективно воздействует на стабильность липидного матрикса клеточных мембран, оказывает корректирующее действие на лимфомикроциркуляцию и участвует в восстановлении нарушенных стафилококковым токсином функций лимфатических микрососудов [23]. В химической структуре ДМСО содержатся две метильные группы и сера, соединённая двойной связью с кислородом [29]. ПА в комплексе с ДМСО хорошо растворяются в воде. Из-за высокой разницы диэлектрической постоянной (см. таб. 2) цитраль плохо растворим в воде. Попадая в воду, цитраль образует коллоидно-дисперсную систему и, как показали эксперименты, оказывает влияние на поверхностное натяжение воды. На рис. 6 представлены результаты исследования поверхностного натяжения водных растворов в различных сочетаниях с ДМСО, леворином и цитралем.

Введение леворина в концентрации 1–10 мг/мл в раствор чистого ДМСО слабо влияет на его поверхностное натяжение. Поверхностное натяжение водных растворов существенно уменьшается в зависимости от концентрации вводимых в состав воды соединений (рис. 6). Как видно из рис. 6 независимое и совместное введение индивидуальных

Таблица 2. Основные физико-химические свойства воды, ДМСО и цитрала. Данные для воды и ДМСО взяты из работы [27]

Характеристики	Вода	ДМСО	Цитраль
Молекулярная масса, г/моль	18,02	78,13	152,2
Плотность при 20°C, г/см ³	0,9982	1,1014	0,890
Точка плавления	0,00	18,4	—
Точка кипения, °C	100,00	189,0	95–97
Коэффициент преломления при 20°C	1,3329	1,4770	1,4838
Поверхностное натяжение при 20°C, 10 ⁻³ × Н/м	72,75	46,2	29,4
Вязкость при 20°C, 10 ⁻³ × Па × с	1,002	2,20	3,40
Диэлектрическая постоянная при 20°C	80,20	48,9	4,36

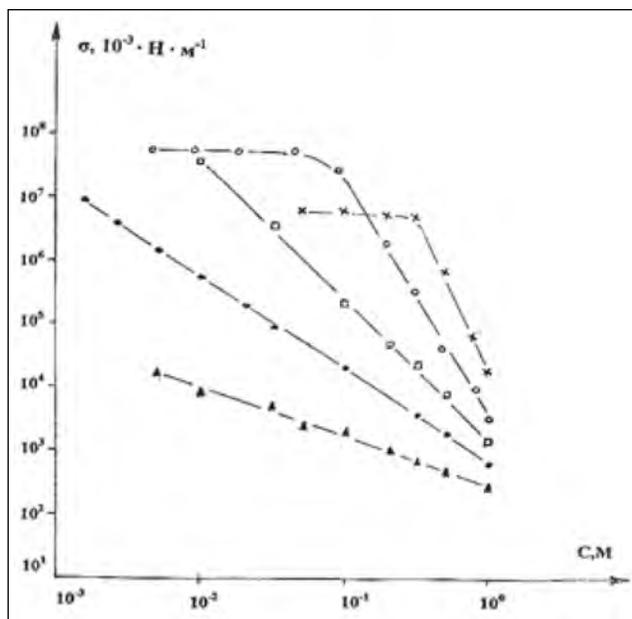


Рис. 6. Зависимость поверхностного натяжения водного раствора от концентрации вводимых поверхностно-активных веществ — цитраля, ДМСО и леворина A_2 в различных комбинациях.

Температура раствора 20°C . ● — цитраль; — ДМСО; ○ — ДМСО в комплексе с леворином A_2 (10 мг/мл); □ — ДМСО в комплексе с леворином A_2 (10 мг/мл) и цитралем (5% цитраля в ДМСО); ▲ — ДМСО в комплексе с цитралем (5% цитраля в ДМСО).

компонентов ДМСО и цитраля в воду специфически влияют на изменение величины поверхностного натяжения водных растворов. Так, например, цитраль более эффективно понижает поверхностное натяжение воды, чем ДМСО в комбинации с леворином. Такое поведение молекул цитраля и ДМСО в комплексе с леворином показывает сложный характер взаимодействия цитраля и ДМСО с молекулами воды.

Как было отмечено ранее, в процессе мышечной деятельности изменяется ряд физико-химических параметров мембран. Это, прежде всего, связано с усилением потока ионов через каналы мембран мышечных клеток, усилением проницаемости мембран для углеводов, изменением скорости доставки субстратов к клеточным мембранам. Мы предполагаем, что с помощью экзогенного мембраноактивного антибиотика леворина A_2 можно оказать влияние на указанные выше параметры.

Обсуждение

Исследования, проведенные с каналоформирующими соединениями, такими как грамицидин А, метилированный амфотерицин В, нистатин, микогеппин и леворин на изолированных скелетных мышечных волокнах показали большое сходство по многим физико-химическим параметрам с БЛМ [30]. Холестеринсодержащие мембраны мышечных клеток оказались такими же чувствительными к

ПА, как и БЛМ. Исследования, проведенные на изолированных мышечных клетках и БЛМ показали, что из всех изученных ПА наибольшей эффективностью взаимодействия с мембранами имеет леворин A_2 [10, 30]. По степени возрастания эффективности взаимодействия антибиотиков с мембранами они располагаются в следующем порядке: нистатин < метиловый эфир амфотерицина В < микогеппин < амфотерицин В < леворин [7]. В такой же ряд располагаются ПА по способности увеличивать ионную проницаемость БЛМ [7, 30]. Действие амфотерицина В с одной стороны мембран мышечных клеток, а также БЛМ и вызванная этим антибиотиком односторонняя проводимость, показало, что проводящие каналы формируются с одной стороны мембраны, что указывает на ассиметричное распределение проводящих каналов в мембране [7, 9]. Одинаковая селективность мембран при односторонней модификации леворином показывает, что возможной проводящей структурой является полупора. Образование ионпроводящих каналов под действием леворина и их относительно быстрая отмывка из мышечных мембран, чем при двухсторонней аппликации липидных мембран этим антибиотиком, предполагает, что односторонняя индукция проводимости в мембранах мышечных клеток и БЛМ связана с формированием полупор, которые способны шунтировать мембрану насквозь. Сравнительная характеристика действия полиенов на мембраны клеток и БЛМ показывает, что формируемые в мембранах мышечных клеток каналы идентичны каналам, наблюдаемым на бислойных мембранах.

Наибольший интерес представляют исследования, связанные с особенностями взаимодействия ПА с БЛМ и клеточными мембранами эритроцитов, лимфоцитов, тимоцитов и мышечных клеток. На изолированном мышечном волокне травяной лягушки *Rana temporaria* изучен индуцированный полиенами ионный транспорт [9]. Было показано, что амфотерицин В, метиловый эфир амфотерицина В, нистатин, микогеппин и леворин усиливают рост проводимости мышечного волокна для катионов щелочных металлов — Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ [9, 20, 21, 30]. Предварительные исследования показали, что при определенных экспериментальных условиях с помощью леворина A_2 при действии его с одной стороны мембраны можно индуцировать трансмембранный перенос двухвалентных ионов Ca^{++} [31]. При этом селективность мембран для ионов кальция в присутствии леворина A_2 оказалась зависимой от концентрации липидов в мембраноформирующем растворе. Усиление транспорта ионов Ca^{++} под действием ПА было показано и в стеринсодержащих липосомах [28]. Результаты экспериментов по изучению проницаемости мембран для органических соединений показывают, что лево-

риновый канал имеет эффективный радиус ~ 4 Å. Эти данные согласуются с данными по определению размера диаметра леворинового канала, встроенного в эритроцитарные мембраны [29].

Эксперименты, проведённые с алкильными производными леворина A_2 , модифицированные по полярным карбоксильным и аминным группам показали, что подобная модификация не влияет на избирательную проницаемость мембран, а только определяет время пребывания антибиотика в мембране [7]. Модифицируя мембраны алкильными производными с разной длиной углеводородной цепи: R-CH₃ — метил; R-C₂H₅ — этил; R-C₃H₇ — пропил; R-C₄H₉ — бутил; R-C₅H₁₁ — амил, можно точно контролировать время нахождения антибиотика в мембране. Проведённые эксперименты на липидных мембранах показали, что с увеличением длины алкильной цепи производных леворина A_2 время нахождения их в мембране по сравнению с исходным леворином A_2 уменьшается [7]. Время пребывания антибиотика в мембране определялось по постоянной времени релаксации проводимости мембран после отмывки антибиотика из окружающего мембрану раствора.

Избирательная проницаемость липидных мембран зависит от структуры гидрофильной цепи полиеновой молекулы. Так, амфотерицин В, нистатин и микогеπτин эффективно увеличивают проницаемость мембран эритроцитов, лимфоцитов, тимоцитов и мышечных клеток при наличии их даже с одной стороны мембраны и при этом на мембранах наблюдается усиление потока для катионов щелочных металлов [15, 17, 30–32]. Изучение механизма избирательной проницаемости мембран для ионов и органических молекул в присутствии леворина является важным аспектом проводимых исследований. В химической структуре леворина A_2 имеются две положительно заряженные группировки (см. рис. 1). Казалось, что мембраны, модифицированные леворином, должны были обладать анионной селективностью. Однако каждый раз в экспериментах наблюдалась практически идеальная проницаемость для катионов щелочных металлов, а также при соответствующих экспериментальных условиях для двухвалентных ионов Ca⁺⁺ [7, 28]. Не наблюдается корреляции избирательной проницаемости мембран с величиной проводимости и внутренним диаметром левориновых каналов. Отсюда следует, что ионная избирательность мембран в присутствии каналотормозящих молекул связана со структурой молекулярных групп, выстилающих внутреннюю полость канала. В молекуле микогеπτина на одну карбонильную группу больше, чем в молекулах амфотерицина В и нистатина. Через микогеπτиновые каналы анионы и катионы проникают примерно одинаково. В молекуле леворина на две карбонильные группы больше, чем в молекулах

амфотерицина В и нистатина, и в присутствии леворина уже наблюдается идеальная проницаемость мембран для катионов [7]. Проведённые исследования показали, что мембраны, модифицированные леворином A_2 с одной стороны мембраны, обладают такой же селективностью, как и при двухстороннем введении антибиотика. Эти данные, а также данные по зависимости проводимости мембран от концентрации леворина A_2 при асимметричной модификации мембран, говорят о том, что проводящей функционирующей единицей в мембране является полупора. Проводимость одиночных полупор примерно такая же, как и проводимость канала, образующаяся при двухстороннем введении антибиотика. Для расшифровки молекулярной природы катионной селективности левориновых каналов требуется синтез новых молекул с изменённой химической структурой молекул. Биологический синтез и химическая трансформация молекул ПА — вот реальный путь получения новых производных ПА с новыми физико-химическими свойствами [33]. Наибольший интерес представляет модификация полиеновой молекулы по гидрофильной цепи, составляющая внутреннюю полость канала, и, как показывают исследования, только эта система в молекулах полиенов отвечает за избирательную проницаемость мембран для ионов и органических соединений [8].

Биологическая активность ПА зависит не только от структуры молекул полиенов, но и от выбора растворителя. Водорастворимые формы ПА примерно в 10 раз менее эффективны, чем при введении в водную фазу антибиотиков в растворах ДМСО [7, 10]. Полиены с ДМСО формируют в водных растворах ассоциаты, состоящие из нескольких молекул антибиотиков, и только в такой форме они обладают высокой мембранной активностью [34]. Частота образования и размер агрегированных ассоциатов возрастает с увеличением концентрации ПА [35, 36]. Использование ПА в комплексе с ДМСО усиливает эффективность биологического действия ПА, увеличивает степень избирательного воздействия на мембраны. Введение ДМСО в водный раствор изменяет поверхностное натяжение мембран и, как показали исследования, одновременно изменяет чувствительность мембран к антибиотику. Результаты проведённых экспериментов на БЛМ показывают, что уменьшение поверхностного натяжения мембран под действием ДМСО оказывает влияние на рост числа каналов в мембране. Здесь с большой вероятностью можно говорить о том, что увеличение числа молекул антибиотика, встроенного в мембрану, связано с совершением работы силами поверхностного натяжения. Благодаря тому, что диэлектрическая проницаемость ДМСО ($\epsilon=48,9$) находится между водой и жирами (см. табл. 2), происходит уменьшение коэффициента распре-

деления ПА между мембраной и водой и, как следствие, резко снижается токсическое действие ПА. Отмывка ПА из мышечных клеток идёт с большей скоростью, чем из БЛМ [15, 21].

Изложенные выше результаты проведённых экспериментов позволяют высказать предположение о том, что путём встраивания в мембраны

гептаенового антибиотика леворина A_2 с установленной химической структурой молекул можно моделировать процесс формирования каналов в клеточных мембранах и экспериментально осуществить трансмембранный перенос ионов и углеводов, необходимых при мышечной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cho M.R., Thatte H.S., Silvia M.T. et al. Transmembrane calcium influx induced by alternating current (ac) electric fields. *FASEB J* 1999; 13: 677–683.
2. Hille B. In book: *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd Edn., Sinauer Associates, Sunderland, MA. 2001.
3. MacKinnon R. Potassium channels. *FEBS Lett* 2003; 555: 62–65.
4. Никольский Н.Н. В кн.: Общие механизмы клеточных реакций на повреждающие воздействия. Науч. труды Института Цитологии АН СССР. Л.: 1977. — Вып. 17. — С. 23–25. / *Nikolskiy N.N.* V kn.: Obshie mexanizmi kletochnix reaktsiy na povrejdayushie vozdeystviya. Nauch. trudi Instituta Tsitologii AN SSSR. L.: 1977; 17: 23–25. [in Russian]
5. Duncan J.M., Hicks A.L., MacDonald J.R. et al. Muscle performance and enzymatic adaptations to sprint interval training. *J Appl Physiol* 1998; 84: 2138–2142.
6. Khassaf M., Child R.B., BmcArdle A. et al. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1031–1035.
7. Касумов Х.М. Структура и мембранная функция полиеновых макролидных антибиотиков. Наука, М.: 2009. / *Kasumov Kh. M.* Struktura i membrannaya funktsiya poliyenovix makrolidnix antibiotikov. Nauka, 2009. [in Russian]
8. Samedova A.A. Tagi-zade T.P., Kasumov Kh.M. Dependence of ion channel properties formed by polyene antibiotics molecules on the lactone ring structure. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2018; 44 (3): 337–345.
9. Shvinka N. Cannel-formation in muscle fibre membrane compared ton artificial bilayer membranes. *Proc Latv Acad Sci* 2001; 56: 57–60.
10. Касумов Х.М. Открытие одиночных полиеновых каналов и изучение их свойств в мембранах. Lambert Academic Publishing. — 2020. — С. 1–541. / *Kasumov Kh.M.* Otkritie odinochnix poliyenovix kanalov i izuchenie ix svoystv v membranax. Lambert Academic Publishing 2020; 1–541. [in Russian]
11. Cybulska B., Bolard J., Seksek O. et al. Identification of the structural elements of amphotericin B and other polyene macrolide antibiotics of the heptaene group influencing the ionic selectivity of the permeability pathways formed in the red cell membrane. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1240: 167–178.
12. Borowski E. Novel approaches in the rational design of antifungal agents of low toxicity. *Farmacol* 2000; 55: 206–208.
13. Filipova A.I., Shenin Yu.D. Physical and chemical properties of levorin components. *Antibiotics* [in Russian], 1974; 19 (1): 32–35.
14. Филиппова А.И., Лашков Г.И., Козел С.П., Шенин Ю.Д. Спектрофотометрическое исследование фотохимической изомеризации полиенового макролидного антибиотика леворина A_2 . Антибиотики и медицинская биотехнология. — 1987. — Т. 32. — С. 749–754. / *Filipova A.I., Lashkov G.I., Kozel S.P., Shenin Yu.D.* Spektrofotometricheskoe issledovanie fotochimicheskoy izomerizatsii poliyenovogo antibiotika levorina A_2 . Antibiotiki i Meditsinskaya Biotekhnologiya 1987; 32: 749–754. [in Russian]
15. Shvinka N., Caffner G. Cation conductance and efflux induced by polyene antibiotics in the membrane of skeletal muscle fiber. *Biophys J* 1994; 67: 143–152.
16. Kates M. Techniques of lipidology. In R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg (ed.), *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology*. Elsevier. Amsterdam. The Netherlands 1986; 3: 100–110, 163–164, 251–253.
17. Yu Z., Quinn P. Dimethyl sulphoxide: a review of its applications in cell biology. *Bioscience Reports* 1994; 14: 259–281.
18. Зенин В.В. Проницаемость модифицированных амфотерицином В бислоиных липидных мембран для неэлектролитов и ионов. Автореф. дис. канд. биол. наук. Л.: 1979. / *Zenin V.V.* Pronisayemost modifitsirovannix amphoterisinom B bisloynix lipidnix membrane dlya neelektroli tov I ionov. Avtoref. dis. kand. boil. Nauk. L.: 1979. [in Russian]
19. Липатников В.Е., Казаков К.М. Физическая и коллоидная химия. Москва. Изд. Высшая школа. — 1981. — С. 60–64. / *Lipatnikov V.E., Kazakov K.M.* Fizicheskaya i kolloidnaya khimiya. Moskva. Izd. Vishshaya shkola. 1981; 60–64. [in Russian]
20. Швинка Н.Э., Кафнер Г. Влияние амфотерицина В и нистатина на транспорт катионов в мембране мышечного волокна. Биологические мембраны. — 1989. — № 6. — С. 1216–1221. / *Shvinka N.E., Kafner G.* Vliyaniye amfoterisina B i nistatina na transport kationov v membrane mishechnogo volokna. Biologicheskiye Membrane 1989; 6: 1216–1221. [in Russian]
21. Швинка Н.Э., Кафнер Г. Исследование кинетики взаимодействия амфотерицина В с мембраной мышечного волокна. Биологические мембраны. — 1991. — № 8. — С. 1292–1303. / *Shvinka N.E., Kafner G.* Issledovaniye kinetiki vzaimodestviya amfoterisina B s membranoy mishechnogo volokna. Biologicheskiye Membrane 1991; 8: 1292–1303. [in Russian]
22. Цыганов В. Леворин и его клиническое применение. Труды ЛНИИА. Вып. V. Санкт-Петербург. 1970. — С. 1–159. / *Tsiganov V.* Levorin i ego klinicheskoe primeneniye. Trudi LNIIA. Vi p. V. Sankt-Peterburg: 1970; 1–159. [in Russian]
23. Бриль Г.Е., Захарова Е.И. Влияние диметилсульфоксида на изменения лимфомикроциркуляции, вызванные стафилококковым токсином. Экспер и клин фармакол. — 1998. — Т. 61. — С. 54–56. / *Brill G.E., Zaxarova E.* Vliyaniye dimetilsulfoksida na izmeneniya limfomikrosirkulyasii, vizvannie stafilokokkovim toksinom. Ekspер i Klin. Farmakol 1998; 61: 54–56. [in Russian]
24. Maria Clerya Alvino Leite, André Parente de Brito Bezerra, Janiere Pereira de Sousa et al. Evaluation of antifungal activity and mechanism of action of citral against *Candida albicans*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014; 1–9.
25. Grela E., Zdybicka-Barabas A., Pawlikowska-Pawlega B. et al. Modes of the antibiotic activity of amphotericin B against *Candida albicans*. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 17029.
26. Горяев М., Плува И. Методы исследования эфирных масел. Изд. АН Казахской ССР. Алма-Ата: 1962. — С. 427–434. / *Goryayev M., Pluva I.* Metodi issledovaniya efirnix masel. Izd. AN Kazaxskoy SSR. Alma-Ata: 1962; 427–434. [in Russian]
27. Lide D. (ed) *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Baton Rou., 1990.
28. Yu Z., Quinn P. The modulation of membrane structure and stability by dimethyl sulphoxide (Review). *Molecular Membrane Biology*. 1998; 15: 59–68.
29. Yu Z., Quinn P. Solvation on effects of dimethyl sulphoxide on the structure of phospholipid bilayers. *Biophysical Chem* 1998; 70: 35–39.
30. Shvinka N., Caffner G. Nystatin — mycoheptin — and levorin-induced conductance in the membrane of frog skeletal muscle fibres. *Eur Biophys J* 1995; 24: 23–30.
31. Ramos H., Attias de Murciano A., Cohen B. et al. The polyene antibiotic amphotericin B acts as a Ca^{++} ionophore in sterol-containing liposomes. *Biochim Biophys Acta* 1989; 982: 303–306.
32. Hartsel S.C., Benz S.K., Ayenew W. et al. Na^+ , K^+ and Cl^- selectivity of the permeability pathways induced through sterol-containing membrane vesicles by amphotericin B and other polyene antibiotics. *Eur Biophys J* 1994; 23: 125–132.
33. Aparicio J.F., Caffrey P., Gil J.A. et al. Polyene antibiotic biosynthesis gene clusters. *Appl Microbiol Biotechnol* 2003; 61: 179–188.
34. Coutinho A., Prieto M. Self-association of the polyene antibiotic nystatin in dipalmitoylphosphatidylcholine vesicles: a time-resolved fluorescence study. *Biophysical Journal* 1995; 69: 2541–2557.
35. Mizerski J., Borowski E. Molecular dynamics of amphotericin B. II. Dimer in water. *Biophysical Chem* 1996; 57: 205–217.
36. Gaboriau F., Cheron M., Petit C. et al. Heat-induced superaggregation of amphotericin B reduces its *in vitro* toxicity: a new way to improve its therapeutic index. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 2345–2351.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Таги-заде Тахмина Парвизовна — к. м. н., доцент кафедры медико-биологических наук Азербайджанской Государственной Академии Физической Культуры и Спортa, Баку, Азербайджан

Касумов Халил Мамедович — д. б. н., профессор, член-корреспондент Национальной Академии Наук Азербайджанской Республики, главный научный сотрудник лаборатории «Биофизика клетки» Института ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

Антибиотикочувствительность и антилизозимная активность штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из крови больных сепсисом

*З. Ф. ХАРАЕВА¹, Д. А. ЭЛГАРОВА¹, Н. О. КАБЛАХОВА², Л. З. БЛИЕВА¹,
Е. Б. БАРОКОВА¹, З. А. КАМБАЧОКОВА¹, Д. А. ЭЛЬМУРЗАЕВА¹

¹ ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик

² ГБУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями МЗ КБР, Нальчик

Antibiotic Sensitivity and Antilysozyme Activity of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from the Blood of Patients with Sepsis

*Z. F. KHARAEVA¹, D. A. ELGAROVA¹, N. O. KABLA KHOVA², L. Z. BLIEVA¹,
E. B. BAROKOVA¹, Z. A. KAMBACHOKOVA¹, D. A. ELMURZAEVA¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik

² Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik

Для проведения эффективной антибактериальной терапии необходимы достоверные данные о динамике изменения чувствительности в каждом регионе. Цель исследования — определение чувствительности к антибиотикам и антилизозимной активности штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из крови больных сепсисом за период 2017–2019 гг. Наблюдается повышение резистентности золотистого стафилококка к цефтриаксону, цефиксиму, ванкомицину, азитромицину, левофлоксацину. Учитывая высокую частоту резистентности, применение данных препаратов должно быть ограничено. В качестве препаратов выбора при эмпирической терапии септических заболеваний стафилококковой этиологии может рассматриваться цефтазидим, тигециклин, даптомицин, линезолид. Антилизозимной активностью (АЛА) обладала большая часть выделенных штаммов. Наиболее часто встречались культуры со средними и высокими показателями АЛА.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, сепсис, антибиотикорезистентность, антилизозимная активность.

Effective antibiotic therapy requires reliable data on the dynamics of sensitivity changes in each region. The aim of the study was to determine the sensitivity to antibiotics and antilysozyme activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the blood of patients with sepsis over the period from 2017 to 2019. An increase in the resistance of *Staphylococcus aureus* to ceftriaxone, cefixime, vancomycin, azithromycin, and levofloxacin was noted. Given the high incidence of resistance, the use of these drugs should be limited. Ceftazidime, tigecycline, daptomycin, and linezolid can be considered drugs of choice in empiric therapy of septic diseases of staphylococcal etiology. Most of the isolated strains exhibited antilysozyme activity (ALA). Most commonly the cultures had medium to high ALA scores.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, sepsis, antibiotic resistance, antilysozyme activity.

Проблема бактериальных инфекционных заболеваний актуальна во всем мире, так как, несмотря на активные разработки химиотерапевтических групп антибиотиков, процент больных остаётся прежним [1, 2]. Снижение общей иммунологической реактивности населения, изменение экологических условий жизни приводит в последние десятилетия к изменениям в структуре и характере патогенеза инфекционных заболеваний. Одной из характерных черт современного течения целого ряда бактериальных инфекций является атипичная клиническая картина: гипо-

или гиперергические варианты, закономерным следствием чего является развитие тяжёлых осложнений, таких как острый сепсис, вторичные септические процессы, а также развитие хронических форм инфекций, высокий процент формирования бактерионосительства [3, 4].

Штаммы золотистого стафилококка продолжают оставаться основными возбудителями многих локальных форм бактериальных инфекций, независимо от региона эпидемиологических исследований [5–8]. В настоящее время в разных регионах мира отмечается возрастание числа случаев гнойно-воспалительных процессов, вызванных метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [9, 10]. Более 90% штаммов *S. aureus*, выделенных у больных сепсисом, явля-

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: ул. Чернышевского, д. 173, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, КБР, г. Нальчик, 360004

ются метициллинорезистентными [11, 12]. Мультирезистентность, наблюдаемая у бактерий, свидетельствует о том, что при эволюционном изменении в направлении устойчивости к одному препарату происходит отбор по резистентности ко многим лекарствам. Резистентность продолжает распространяться не только среди внутрибольничных патогенов, но и среди некоторых видов микроорганизмов, заражение которыми происходит при обычных социальных контактах [13].

Известно, что развитию осложнений и последующей хронизации инфекционного заболевания способствует наличие у микроба целого арсенала защитных ферментов и структур [14]. Колонизация метициллинорезистентными штаммами бактерий различных экологических ниш является фактором риска развития инфекции у носителя и играет существенную роль в эпидемиологии нозокомиальных и внебольничных инфекций [15–17].

Оценка персистентного потенциала возбудителей заболеваний имеет значение не только для изучения адаптационных закономерностей взаимодействия с макроорганизмом, но и представляет клиническое значение, так как более полное понимание особенностей патогенеза заболевания является основой для оценки факторов риска, прогнозирования осложнений и подбора методов профилактики и терапии. Была выявлена связь рецидивов бактериальных инфекций с наличием высокоперсистентных условно-патогенных и патогенных штаммов в различных экобиотопах [18].

Цель исследования — определение чувствительности к антибиотикам и антилизоцимной активности штаммов *S.aureus*, выделенных из крови больных сепсисом за период 2017–2019 гг.

Материал и методы

Исследовали штаммы *S.aureus*, выделенные из крови больных сепсисом в период 2017–2019 гг. Всего изучено 89 штаммов, из них 30 было выделено в 2017 г., 27 штаммов — в 2018 г., 32 штамма — в 2019 г. Выделение бактерий из исследуемого материала и их идентификацию производили общепринятыми методами бактериологического исследования на базе бактериологической лаборатории ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» МЗ КБР. Оценка чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам проводилась в соответствии с МУК 4.2.1890.-04 [19]. Была исследована чувствительность к оксациллину, амоксициллину, цефуроксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефиксиму, цефепиму, ванкомицину, линезолиду, амикацину, кларитромицину, азитромицину, меропенему, тигециклину, левофлоксацину, клиндамицину, даптомицину. Полирезистентными штаммами считали бактериальные культуры, устойчивые одновременно более чем к пяти антимикробным препаратам. Антилизоцимная активность (АЛА) бактерий изучалась по методу О. В. Бухарина [20]. Для оценки уровня АЛА были приняты следующие критерии: низкий уровень АЛА — 1–2 мкг/мл, средний — 3–5 мкг/мл, высокий — свыше 5 мкг/мл. При статистической обработке результатов исследований были использованы следующие методы: расчёт средних значений и доверительный интервал, рассчитанные по данным n измерений. Доверительный интервал оценивали с использованием критерия Стьюдента для $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проблема бактериальных инфекционных заболеваний многогранна и разнопланова и, несмотря на постоянно разрабатываемые методы терапии, остаётся актуальной. Механизмы устойчивости к антимикробным препаратам могут быть связаны с ферментативной инактивацией антибиотика, активным выведением препарата из бактериальной клетки, модификацией мишени действия антибиотика. Известны некоторые из особенностей формирования полирезистентных штаммов за счёт горизонтального переноса плазмид и мутаций на фоне длительной и/или нерациональной антибиотикотерапии. Для проведения эффективной антибактериальной терапии необходимы достоверные данные о динамике изменения чувствительности в каждом регионе. В качестве препаратов выбора при эмпирической терапии стафилококковых инфекций в последние годы рассматривались фторхинолоны III и IV поколений и аминогликозиды [21, 22]. Анализ представленных данных в табл. 1 свидетельствует о неуклонном снижении чувствительности *S.aureus* к различным группам антибиотиков. Наибольшее выражена устойчивость у штаммов к следующим препаратам: азитромицину (40,6%), цефепиму (68,8%), оксациллину (43,8%), что соответствует данным, представленным в литературе [23]. Наибольшая чувствительность *S.aureus* наблюдалась и сохраняется к цефтазидиму, тигециклину, даптомицину, линезолиду (см. табл. 1). Некоторые штаммы микроорганизмов проявляют тенденцию к постепенному ежегодному повышению резистентности: к меропенему, азитромицину, к ванкомицину, левофлоксацину.

Число полирезистентных штаммов, выделенных из крови в 2017 г. составило 20% (6 штаммов из 27 изученных), в 2018 г. — 22,2% (6 штаммов из 27), в 2019 г. каждый третий штамм был не чувствителен более чем к пяти антимикробным препаратам (31,3%, 10 штаммов из 30).

Антилизоцимной активностью (АЛА) обладала большая часть выделенных штаммов. Как следует из представленных в табл. 2 данных, наиболее часто встречались культуры со средними и высокими показателями АЛА. Сохраняется высокий процент антилизоцимоактивных культур, что говорит, скорее всего, о других механизмах развития персистенции, длительном пребывании штаммов в первоначальном очаге инфекции.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высоком проценте пациентов с бактериальными инфекциями, росте процента выделения мультирезистентных штаммов, значительном количестве осложнений за счёт неэффективности проводимой терапии [24].

Стафилококковые инфекции имеют свои характерные особенности, так как коагулазопози-

Таблица 1. Чувствительность штаммов золотистого стафилококка, выделенных из крови к антимикробным препаратам (за период с 2017–2019 гг.)

Антимикробный препарат	Год	Число штаммов	Доля устойчивых штаммов	
			абс.	%
Оксациллин	2017	30	4	13,3
	2018	27	3	11,1
	2019	32	5	15,6
Амоксициллин	2017	30	5	16,7
	2018	27	5	18,5
	2019	32	5	15,6
Цефуроксим	2017	30	4	13,3
	2018	27	5	18,5
	2019	32	4	12,5
Цефтазидим	2017	30	2	6,7
	2018	27	1	3,7
	2019	32	2	6,3
Цефтриаксон	2017	30	9	30,0
	2018	27	8	29,6
	2019	32	10	31,3
Цефексим	2017	30	7	23,3
	2018	27	6	22,2
	2019	32	7	21,9
Цефепим	2017	30	21	70,0
	2018	27	20	74,1
	2019	32	22	68,8
Ванкомицин	2017	30	6	20,0
	2018	27	5	18,5
	2019	32	7	21,9
Линезолид	2017	30	2	6,7
	2018	27	3	11,1
	2019	32	4	12,5
Амикацин	2017	30	6	20,0
	2018	27	5	18,5
	2019	32	6	18,8
Кларитромицин	2017	30	7	23,3
	2018	27	6	22,2
	2019	32	8	25,0
Азитромицин	2017	30	11	36,7
	2018	27	9	33,3
	2019	32	13	40,6
Меропенем	2017	30	6	20,0
	2018	27	5	18,5
	2019	32	7	21,9
Тигециклин	2017	30	2	6,7
	2018	27	2	6,3
	2019	32	4	12,5
Левифлоксацин	2017	30	6	20,0
	2018	27	8	29,6
	2019	32	13	40,6
Клиндамицин	2017	30	4	13,3
	2018	27	5	18,5
	2019	32	5	15,6
Даптомицин	2017	30	—	0
	2018	27	1	3,7
	2019	32	2	6,3

тивные и коагулазонегативные штаммы политропны, обладают высокими адгезивными характеристиками, осложняя ситуацию с приме-

нением медицинского пластика, материалов для имплантации различного рода. Генерализованные формы стафилококковых инфекций наиболее часто развиваются из первичных хронических очагов и дают осложнения в виде септикопиемии с поражением костей, суставов, клапанов сердца, лёгких [25].

Анализ данных по антибиотикочувствительности штаммов золотистого стафилококка, выделенных из крови больных сепсисом, выявил продолжающуюся тенденцию к росту устойчивости к цефтриаксону, цефексиму ванкомицину, азитромицину, левофлоксацину. Наибольшая чувствительность *S.aureus* выявлена к цефтазидиму, тигециклину, даптомицину, линезолиду. Доля полирезистентных штаммов, выделенных из крови, также имеет тенденцию к росту, если в 2017 г. их доля составила 20% (6 штаммов из 27 изученных), то в 2019 г. каждый третий штамм был не чувствителен более чем к пяти антимикробным препаратам (31,3%, 10 штаммов из 30). Несомненно, что часть из выделенных при сепсисе штаммов относились к возбудителям внутрибольничных инфекций, в связи с чем стоит задуматься о циркуляции госпитальных штаммов и носительстве антибиотикорезистентных стафилококков медицинским персоналом, чаще проводить микробиологический контроль с целью предотвращения риска распространения полирезистентных штаммов.

Высокий персистентный потенциал всех штаммов золотистого стафилококка, выделенных из крови больных сепсисом, является дополнительным доказательством необходимости учёта этой группы свойств при бактериологическом исследовании различных образцов биоматериала в лабораториях. При лечении локальных форм инфекций целесообразно применять препараты, снижающие факторы персистенции, понимая, тем самым, что подобное влияние на патогенную микрофлору снижает риск развития септических осложнений.

Выводы

1. Наблюдается повышение резистентности золотистого стафилококка к цефтриаксону, цефексиму, ванкомицину, азитромицину, левофлоксацину, что говорит о необходимости контроля за применением антимикробных лекарственных средств и постоянного мониторинга антибиотикорезистентности. Учитывая высокую частоту резистентности, применение данных препаратов должно быть ограничено.

Таблица 2. Уровень антилизоцимной активности штаммов, выделенных из крови больных сепсисом

Год	Число штаммов с АЛА	Число штаммов с различным уровнем АЛА, мкг/мл			
		1–2	3–4	5–6	7 и >7
2017	73,4% (22 штамма)	—	15 (68,2%)	5 (22,7%)	2 (9,1%)
2018	70,4% (19 штаммов)	—	9 (47,4%)	5 (26,3%)	5 (26,3%)
2019	71,8% (23 штамма)	—	3 (13,0%)	12 (52,2%)	8 (34,7%)

2. В качестве препаратов выбора при эмпирической терапии септических заболеваний стафилококковой этиологии может рассматриваться цефтазидим, тигециклин, даптомицин, линезолид.

3. Антилизоцимной активностью (АЛА) обладала большая часть выделенных штаммов. На-

иболее часто встречались культуры со средними и высокими показателями АЛА.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ, мнемокод 0669-2020-0008.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Попенко Л.Н., Черненко Т.В., Науменко З.С., Ворошилова Т.М., Захарова Ю.А., Хохлова О.Е., Круглов А.Н., Ериова М.Г., Молчанова И.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия. — 2015. — Т. 60. — № 1–2. — С. 3–9. / Gostev V.V., Kalinogorskaya O.S., Popenko L.N., Chernenkaya T.V., Naumenko Z.S., Voroshilova T.M., Zakharova Y.A., Khokhlova O.E., Kruglov A.N., Ershova M.G., Molchanova I.V., Sidorenko S.V. Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation. Antibiotiki i Khimioter 2015; 60 (1–2): 3–9. [in Russian]
2. Самуйло Е.К. Резистентность к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2013. — Т. 15. — № 2. — С. 106–114. / Samuilov E.K. Reziestnost' k antibiotikam bakteriial'nykh vozбудitelei infektsionnykh zabolevaniy glaz v Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya 2013; 15: 2: 106–114. [in Russian]
3. Дурново Е.А., Артифксцова А.А., Ораинская М., Фурман И.В. Патогенетические особенности острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Стоматология. — 2005. — № 3. — С. 12–14. / Durново E.A., Artifekstsova A.A., Orainskaya N.Yu., Furman I.V. Patogeneticheskie osobennosti ostrykh gnoinovospalitel'nykh zabolevaniy chelyustno-litsevoi oblasti. Stomatologiya 2005; 3: 12–14. [in Russian]
4. Хохлова О.Е., Перьянова О.В., Владимиров И.В., Мацкевич В.А., Поткина Н.К., Капшук Д.Н., Копытко Л.Н., Гостев В.В., Сидоренко С.В., Ивао Я., Ямамото Т. Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у ожоговых больных и молекулярно-генетические особенности метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA). Антибиотики и химиотерапия. — 2017. — Т. 62. — № 9–10. — С. 27–33. / Khokhlova O.E., Peryanova O.V., Vladimirov I.V., Matskevich V.A., Potkina N.K., Kapshuk D.N., Kopytko L.N., Gostev V.V., Sidorenko S.V., Iwao Y., Yamamoto T. Microbiological monitoring of purulent complications in burn patients and molecular genetic features of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Antibiotiki i Khimioter 2017; 62 (9–10): 27–33. [in Russian]
5. Попова Л.П., Уткина Т.М., Карташова О.Л. Фенотипическая и генетическая характеристика *Staphylococcus aureus*, выделенных от бактерионосителей разных типов. Вестник ОГУ. — 2014. — № 13 (174). — С. 81–84. / Popova L.P., Utkina T.M., Kartashova O.L. Fenotipicheskaya i geneticheskaya kharakteristika *Staphylococcus aureus*, vydelennykh ot bakterionositelei raznykh tipov. Vestnik OGU 2014; 13 (174): 81–84. [in Russian]
6. Альмурзаева С.И., Фадеев С.Б., Шуплова Е.А., Соболева Ю.В. Видовой состав и биологические свойства стафилококков, изолированных от детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах города Актобе. Вестник ОГУ. — 2014. — № 14. — С. 6–9. / Al'murzaeva S.I., Fadeev S.B., Shchuplova E.A., Soboleva Yu.V. Vidovoiy sostav i biologicheskie svoystva stafilocokkov, izolirovannykh ot detei, prozhivayushchikh v ekologicheskii neblagopriyatnykh raionoakh goroda Aktobe. Vestnik OGU 2014; 14: 6–9. [in Russian]
7. Иванова М.Р., Каблахова Н.О., Хакунова М.Х., Хараева З.Ф., Эльмурзаева Д.А. Антибиотикочувствительность и факторы персистенции штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных при острых кишечных заболеваниях у детей и взрослых. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — № 4. — С. 45–48. / Ivanova M.R., Kablakhova N.O., Khakunova M.Kh., Kharayeva Z.F., El'murzaeva D.A. Antibiotikochuvstvitel'nost' i faktory persistentsii shtammov *Staphylococcus aureus*, vydelennykh pri ostrykh kishcheynykh zabolevaniyakh u detei i vzroslykh. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy 2018; 4: 45–48. [in Russian] doi:10.18565/epidem.2018.4.45-48
8. Липатов К.В., Комарова Е.А., Хрупкий В.И., Черкасов Ю.Е., Мирская М.А., Дехисси Е.И. Характеристика возбудителей у пациентов с карбункулами и особенностями антибактериальной химиотерапии. Антибиотики и химиотерапия. — 2019. — Т. 64. — № 5–6. — С. 39–43. / Lipatov K.V., Komarova E.A., Khрупкий V.I., Cherkasov Y.E., Mirskaya M.A., Dekhissi E.I. Characteristic of pathogens in patients with carbuncles and features of antibacterial chemotherapy. Antibiotiki i Khimioter 2019; 64 (5–6): 39–43. [in Russian] doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10029
9. Горелова Л.А., Царева В.В., Витович М.В. Цефтаролин против стафилококка и других супербактерий. Журнал микробиологии. — 2017. — № 5. — С. 113–119. / Gorelova L.A., Tsareva V.V., Vitovich M.V. Ceftarolin against staphylococcus and other super-bacteria. Zh.Microbiol 2017; 5: 113–119. [in Russian]
10. Szczuka E., Urbanska K., Pierika M., Kaznowski A. Biofilm density and detection of biofilm-producing genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. FoliaMicrobiol 2013; 58 (1): 47–52.
11. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Деметтиенко М.В., Нестерова Е.Е., Лашенкова Н.Н., Замятин М.Н. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у хирургических больных как результат мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре. Медицинский вестник Юга России. — 2017. — Т. 8. — № 1. — С. 51–59. / Gusarov V.G., Karpov O.E., Dementienko M.V., Nesterova E.E., Lashenkova N.N., Zamyatin M.N. Izmenenie etiologicheskoi struktury i klinicheskikh iskhodov bakteriemi i upravleniya antibiotikoreziestnost'yu v mnogoprofil'nom stationare. Meditsinskii vestnik Yuga Rossii 2017; 8 (1): 51–59. [in Russian] doi:10.21886/2219-8075-2017-1-51-59
12. Носкова О.А., Агапова Е.В., Гвак Г.В., Савилов Е.Д. Сепсис: вопросы терминологии, классификации и этиологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — Т. 17. № 3. — С. 80–84. / Noskova O.A., Anganova E.V., Gvak G.V., Savilov E.D. Sepsis: voprosy terminologii, klassifikatsii i etiologii. Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika 2018; 17 (3): 80–84. [in Russian] doi:10.31631/2073-3046-2018-17-3-80-84
13. Ефименко Т.А., Терехова Л.П., Ефременкова О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. Антибиотики и химиотерапия. — 2019. — Т. 64. — № 5–6. — С. 64–68. / Efimenko T.A., Terekhova L.P., Efrementkova O.V. Current state the problem of antibiotic resistance of pathogens. Antibiotiki i Khimioter 2019; 64 (5–6): 64–68. [in Russian] doi:10.24411/0235-2990-2019-10033
14. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Черкасов С.В. Персистентный потенциал условно-патогенных микроорганизмов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 4. — С. 43–48. / Bukharin O.V., Valyshev A.V., Cherkasov S.V. Persistentnyi potentsial uslovno-patogennykh mikroorganizmov. Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika 2005; 4: 43–48. [in Russian]
15. Кафтырева Л.А., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Егорова С.А., Макарова М.А., Светличная Ю.С., Кузин А.А., Свистунов С.А. Принципы организации мониторинга устойчивости ведущих возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к антибактериальным препаратам в лечебно-профилактических медицинских организациях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. — 2014. — 36 с. / Kaftyreva L.A., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N., Egorova S.A., Makarova M.A., Svetlichnaya Yu.S., Kuzin A.A., Svistunov S.A. Printsipy organizatsiiy monitorirovaniya ustoychivosti vedushchikh vozбудitelei infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi, k antimikrobnym preparatam v lechbeno-profilakticheskikh meditsinskikh organizatsiyakh zdравоохранения. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. 2014; 36. [in Russian]
16. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Юдин С.М., Дмитренко О.А., Кудрявцева А.В., Сидоренко С.В. Полиморфизм генов, участвующих в сборке клеточной стенки у метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Антибиотики и химиотерапия. — 2018. — Т. 63. — № 7–8. — С. 11–16. / Gostev V.V., Kalinogorskaya O.S., Yudin S.M., Kudryavtseva A.V., Sidorenko S.V. Cell wall biosynthesis genes variability in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. Antibiotiki i Khimioter 2018; 63 (7–8): 11–16. [in Russian]
17. Коленчукова О.А., Сарматова Н.И. Механизмы воздействия устойчивых к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus* на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов. Антибиотики и химиотерапия. — 2014. — Т. 59. — № 11–12. — С. 20–23. / Kolenchukova O.A., Sarmatova N.I. Mechanisms of influence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on functional state of neutrophilic granulocytes. Antibiotiki i Khimioter 2014; 59 (11–12): 20–23. (in Russian)
18. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина; 1999. / Bukharin O.V. Persistentsiya patogennykh bakterii. Moskva: Meditsina; 1999 [in Russian]
19. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Н.Ю., Тимохова А.В., Дехич А.В. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Клинические рекомендации. — 2015. — 152 с. / Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Eidel'shtein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova N.Yu., Timokhova

- A.V., Dekhnich A.V.* Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. *Klinicheskie rekomendatsii* 2015. — 152. [in Russian]
20. *Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Малышкин А.П., Немцева Н.В.* Метод определения антилизотимной активности микроорганизмов. *Журнал микробиологии*. — 1984. — № 2. — С. 27–29. / *Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Malyshekin A.P., Nemtseva N.V.* Metod opredeleniya antilizotsimnoi aktivnosti mikroorganizmov. *Zhurnal Mikrobiologii* 1984; 2: 27–29. [in Russian]
 21. *Казанова А.М., Ченкуроев М.С., Копайло А.А., Ивжиц М.А., Зырянов С.К.* Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга. *Антибиотики и химиотерапия*. — 2020. — Т. 65. — № 3–4. — С. 29–33. / *Kazanova A.M., Chenkurov M.S., Kopylo A.A., Ivzhits M.A., Zyryanov S.K.* Determination of the effectiveness of antibiotic therapy by conducting therapeutic drug monitoring. *Antibiotiki i Khimioter* 2020; 65 (3–4): 29–33. [in Russian] doi:10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-29-33.
 22. *Фоминых С.Г., Данилов А.И., Гонношенко В.Н., Кальченко Е.В.* Интервальный прогноз величины долей доминирующих раневых патогенов в этиологической структуре раневых инфекций и оценка потенциальной эффективности антимикробных препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. — 2019. — Т. 64. — № 7–8. — С. 24–30. doi:10.24411/0235-2990-2019-100040 / *Fominykh S.G., Danilov A.I., Gonnoshenko V.N., Kalchenko E.V.* Interval Prediction of the proportion of dominant wound pathogens in the etiological structure of wound infections and evaluation of the potential effectiveness of antimicrobial agents. *Antibiotiki i Khimioter* 2019; 64 (7–8): 24–30. [in Russian] doi:10.24411/0235-2990-2019-10040.
 23. *Алиева К.Н., Голикова М.В., Портной Ю.А., Фирсов А.А.* Комбинированная терапия как путь к предотвращению антибиотикорезистентности бактерий: линезолид–даптомицин против *Staphylococcus aureus*. *Антибиотики и химиотерапия*. — 2019. — Т. 64. — № 9–10. — С. 8–13. doi:10.24411/0235-2990-2019-10050 / *Alieva K.N., Golikova M.V., Portnoy Y.A., Firsov A.A.* Antibiotic combinations preventing bacterial resistance: studies on an *in vitro* model with *Staphylococcus aureus* EXPOSED to Linezolid–Daptomycin. *Antibiotiki i Khimioter* 2019; 64 (9–10): 8–13. [in Russian] doi:10.24411/0235-2990-2019-10050.
 24. *Рябкова Н.Л., Везикова Н.Н., Марусенко И.М., Москвина Е.Б.* Особенности микробного спектра бактериальных инфекций в хирургических отделениях ГБУЗ «Республиканская больница им. В. А. Баранова». *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2019. — № 3. — С. 99–103. / *Ryabkova N.L., Vezikova N.N., Marusenko I.M., Moskvina E.B.* Osobennosti mikrobnogo spektra bakterial'nykh infektsii v khirurgicheskikh otdeleniyakh GBUZ «Respublikanskaya bol'nitsa im.V.A.Baranova». *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni* 2019; 3: 99–103. [in Russian] doi:10.18565/epidem.2019.9.3.99-103
 25. *Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А.* Причины иммуносупрессии в развитии неонатального сепсиса. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2014. — № 6. — С. 47–51. / *Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Boichuk S.V., Rizvanov A.A.* Prichiny immunosupressii v razvitiit neonatal'nogo sepsisa. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni* 2014; 6: 47–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хараева Заира Феликсовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова», Нальчик. ORCID: 0000-0003-2302-2491; eLIBRARY SPIN-код: 3563-7649, Author ID 59631m; Scopus Author ID: 6507016789

Эльгарова Дисана Аскеровна — студентка 3 курса ЛД, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Каблахова Наталья Олеговна — заведующая бактериологической лабораторией, ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» МЗ КБР, Нальчик

Алиева Лариса Заурбековна — к. б. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КБГУ, Феде-

ральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик. eLIBRARY SPIN-код: 6817-4684, Author ID 275592

Барокова Елена Беталовна — к. х. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова», Нальчик. ORCID: 0000-0002-4807-4186; eLIBRARY SPIN-код: 4380-1276 Author ID 675522

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Эльмурзаева Жаннет Ануаровна — к. м. н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик. ORCID 0000-0002-5640-6638; eLIBRARY 7284-3749

Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2

К. В. КАСЬЯНЕНКО, О. В. МАЛЬЦЕВ, К. В. КОЗЛОВ, И. И. ЛАПИКОВ,
Н. И. ЛЬВОВ, В. С. СУКАЧЕВ, К. В. ЖДАНОВ, *П. В. СОРОКИН, А. К. РАТНИКОВА

Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection

K. V. KASYANENKO, O. V. MALTSEV, K. V. KOZLOV, I. I. LAPIKOV, N. I. LVOV,
V. S. SUKACHEV, K. V. ZHDANOV, *P. V. SOROKIN, A. K. RATNIKOVA

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность этиотропных противовирусных препаратов с прямым механизмом действия (Риамиловира, Рибавирина, Умифеновира) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести. **Материал и методы.** Материалом исследования являлись истории болезни 59 пациентов с лабораторно подтверждённой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести. Опытная группа состояла из 29 пациентов, получавших Риамиловир в режиме «off-label» в дозировке 1250 мг в сутки в течение 5 дней (по схеме 250 мг × 5 раз в день), группа сравнения — 30 пациентов, получавших комбинацию Рибавирина и Умифеновира в режиме 800 мг в сутки для каждого препарата на протяжении 5 дней. Эффективность лекарственных препаратов оценивалась по длительности и выраженности общеинфекционных и респираторных синдромов, anosmia и ageusia, а также содержанию кислорода в крови, срокам элиминации вируса SARS-CoV-2 из организма, по результатам контрольных исследований мазков из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и динамики некоторых показателей крови на протяжении заболевания. Безопасность препаратов оценивалась по наличию нежелательных явлений в период проводимой терапии. **Результаты.** Выявлено статистически значимое снижение длительности лихорадки, кашля, anosmia и более быстрая элиминация вируса из организма в группе пациентов, получавших Риамиловир. На фоне проводимой терапии Риамиловиром также наблюдали снижение уровня неспецифических маркеров воспаления в сыворотке крови и нормальные показатели активности печёночных ферментов на протяжении лечения, в отличие от группы пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию. Нежелательных явлений при использовании препарата выявлено не было. **Заключение.** Препарат из группы нуклеозидных аналогов Риамиловир продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность в терапии пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, Риамиловир, нуклеозидные аналоги, лечение, эффективность.

Aim. The study evaluates clinical effectiveness and safety of etiotropic antiviral medications with a direct mechanism of action (Riamilovir, Ribavirin, Umifenovir) for the treatment of moderate SARS-CoV-2 infection in adults. **Materials and methods.** The study used the data from 59 health records of patients with moderate PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection. Control group included 29 patients treated with 1250 mg Riamilovir off-label per day for 5 days (250 mg 5 times a day), comparison group consisted of 30 patients, who received 800 mg Ribavirin and Umifenovir per day for 5 days. The effectiveness of the medications was assessed by the duration and severity of general infectious and respiratory syndromes, anosmia and ageusia, as well as the oxygen content in the blood, the timing of SARS-CoV-2 virus elimination from the body according to the results of control studies of nasopharyngeal swabs using the PCR method and dynamics of blood tests results. **Results.** A statistically significant decrease in the duration of fever, cough, and anosmia and a more rapid elimination of the virus from the body were noted in the group of patients receiving Riamilovir. Decreased levels of non-specific inflammatory markers in blood serum, as well as normal values of liver enzymes were observed in control group during therapy, as opposed to the comparison group. No serious adverse events were noted when using the medication. **Conclusion.** Nucleoside analogue medication Riamilovir showed good effectiveness and safety profile in adult patients with moderate SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, new coronavirus disease, COVID-19, Riamilovir, nucleoside analogues, treatment, effectiveness.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная бета-коронавирусом SARS-CoV-2, была

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: E-mail: pavel.sorokin@azolpharma.com

впервые зарегистрирована в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй, Китай. В связи с глобальным распространением инфекции, охватившей более 165 стран мира, в марте 2020 г. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия. По состоянию на декабрь текущего года, заболеваемость новой коронавирусной инфекцией

превысила 72,3 млн случаев, а число летальных исходов приближается к 1,7 млн. На территории Российской Федерации ежедневно регистрируется более 27 тыс. новых случаев заболевания, из которых в среднем 480 заканчиваются летальным исходом [1].

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции варьирует от лёгкого течения (70% случаев), с типичными для острого респираторного заболевания проявлениями, до тяжёлого острого респираторного синдрома (15% случаев), требующего немедленной респираторной поддержки и проведения дальнейшего лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [2]. Причиной большинства летальных исходов у пациентов с COVID-19 тяжёлой степени тяжести является развитие неуправляемого «цитокинового шторма» в ответ на активную репликацию вируса в организме-хозяине. Многие работы показали, что у пациентов с тяжёлым течением заболевания наблюдались повышенные концентрации провоспалительных цитокинов, в особенности интерлейкина-6 (IL-6) [3]. Именно это стало основой введения в тактику лечения пациентов с COVID-19 противовоспалительных препаратов [4, 5]. При этом этиотропных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, влияющих на клиническое течение заболевания и сроки элиминации вируса, на сегодняшний день нет.

Ускоренное создание и оценка клинической эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов, целенаправленно подавляющих репликацию вируса SARS-CoV-2, в условиях быстро нарастающей заболеваемости и смертности существенно затруднены ввиду того, что требуют значительных временных затрат. В связи с этим по инициативе ВОЗ было запущено одно из крупнейших международных клинических исследований по поиску потенциальных препаратов против COVID-19 «Solidarity», осуществляемое с участием почти 12 000 пациентов в 500 больницах более 30 стран [6]. Одной из перспективных стратегий поиска стал подбор эффективных и безопасных противовирусных препаратов с прямым механизмом действия, которые уже успешно использовались для лечения пациентов с другими острыми респираторными заболеваниями. Наиболее изученными в этом отношении являются препараты из группы нуклеозидных аналогов.

Нуклеозидные аналоги — это синтетические аналоги пуринов и пиримидинов с изменённым гетероциклическим кольцом или остатком сахара, которые выполняют роль прекурсоров и метаболизируются до активных трифосфатов с помощью вирусных киназ уже внутри клетки хозяина. В исследованиях *in vitro* вирусы из семейства *Coronaviridae* демонстрируют высокую восприимчивость к этим соединениям в связи с низкой изменчивостью аминокислотных последовательностей их РНК-зависимой РНК полимеразы [7].

На сегодняшний день лекарственные препараты из этой группы (Фавипиравир, Ремдесивир) проходят клинические испытания при лечении пациентов с COVID-19 различной степени тяжести и показывают противоречивые результаты, не позволяющие сделать однозначный вывод об их эффективности.

Так, по результатам мультицентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования лечебной эффективности Ремдесивира среди взрослых пациентов из десяти госпиталей провинции Хубэй с подтверждённой SARS-CoV-2 инфекцией не выявлено статистически значимое более быстрое клиническое выздоровление пациентов, получавших исследуемый препарат, по сравнению с группой плацебо. При этом приём препарата в контрольной группе был прекращён досрочно в связи с появлением нежелательных эффектов [8].

Данные, полученные Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США с участием 1000 пациентов с верифицированной коронавирусной инфекцией, показывают статистически значимое более быстрое купирование проявлений заболевания у пациентов, получавших Ремдесивир (11 дней против 15 дней, соответственно) по сравнению с группой плацебо. Однако различия в количестве летальных исходов в сравниваемых группах обнаружено не было [9].

Фавипиравир, синтезированный в Японии в 2014 г., к настоящему моменту одобрен в ряде стран для лечения гриппа, геморрагической лихорадки Эбола, коронавирусной инфекции [10, 11]. Первые результаты, свидетельствующие о его эффективности в отношении SARS-CoV-2, были получены после сравнения скорости нормализации изменений в лёгких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) на 14-й день лечения у пациентов, получавших Фавипиравир по сравнению с группой Лопинавир/Ритонавир (91,4% против 62,2%, соответственно, $p=0,004$). Элиминация вируса в контрольной группе происходила в среднем на 4-й день болезни по сравнению с 11-м днём у группы сравнения [12]. В проспективном клиническом исследовании на базе Центра клинических исследований Чжуншаня (Китай) показано статистически значимое снижение длительности лихорадки и кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, получавших Фавипиравир, по сравнению с группой пациентов, получавших Умифеновир. При этом скорость выздоровления пациентов из обеих групп не отличалась [13]. Сегодня Фавипиравир используется в качестве экспериментального препарата для лечения COVID-19 в 43 странах мира, в Российской Федерации его применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке в случаях, ес-

ли потенциальная польза для пациента превышает риск от его применения [14].

В 2015 г. в Российской Федерации был зарегистрирован отечественный нуклеозидный аналог Риамиловир, который уже показал клиническую эффективность в отношении вирусов гриппа и других ОРВИ. По результатам второй фазы клинического исследования применения Риамиловира для лечения пациентов с гриппом, наблюдалось статистически значимое сокращение длительности основных симптомов гриппа (общей инфекционной интоксикации, лихорадки, синдромов поражения респираторного тракта), а также снижение частоты развития осложнений [15]. Для оценки терапевтической эффективности Риамиловира в терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, было проведено мультицентровое плацебо-контролируемое исследование с вовлечением 56 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в длительности течения заболевания у сравниваемых групп, наблюдалось снижение выраженности воспалительных изменений в лёгких по данным КТ ОГК у пациентов, получавших исследуемый препарат. Наряду с этим, отмечалось снижение потребности в кислородной поддержке, применении гипотензивной и бронхолитической терапии у пациентов с сопутствующей соматической патологией в исследуемой группе по сравнению с плацебо [16].

С целью оценки клинической эффективности и безопасности применения нуклеозидных аналогов, используемых в лечении пациентов с COVID-19, нами проведено ретроспективное сравнительное исследование с использованием препаратов прямого противовирусного действия у данных пациентов в условиях инфекционного стационара.

Материал и методы

В исследование были включены 59 пациентов мужского и женского пола с новой коронавирусной инфекцией, поступивших на стационарное лечение в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Все пациенты были лицами молодого возраста (средний возраст составил 34,2 года). Степень тяжести заболевания на момент госпитализации у пациентов в обеих группах была сопоставимой и соответствовала среднетяжелому течению.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- инфекция, вызванная SARS-CoV-2, подтверждённая методом ПЦР;
- наличие изменений на КТ ОГК, соответствующих вирусному поражению лёгких минимального или среднего объёма (КТ 1-2);
- наличие у пациентов на момент госпитализации признаков общей инфекционной интоксикации, синдромов поражения респираторного тракта, аносмии и/или агевзии, лихорадки $>37^{\circ}\text{C}$;
- длительность симптомов болезни на момент включения в исследование не превышает 72 ч;
- подписанное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования были:

- участие пациента в исследовании иных лекарственных препаратов в течение последних трёх месяцев;
- наличие у пациентов острых и хронических заболеваний почек, печени и сердца по результатам анамнеза жизни и выполненных скрининговых результатов исследования перед началом терапии;
- наличие у пациента аллергии на компоненты исследуемого лекарственного препарата.

Опытную группу составили 29 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии, патогенетической и симптоматической терапии установленным порядком по решению врачебной комиссии был назначен этиотропный противовирусный препарат Риамиловир в режиме «off-label» в дозировке 1250 мг в сутки (250 мг 5 раз в день) в течение 5 дней.

Контрольную группу составили 30 пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии комбинацию Умифеновира с Рибавирином по 200 мг 4 раза в сутки для каждого препарата в течение 5 дней.

Исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, являлось открытым, ретроспективным и сравнительным.

Клиническая эффективность оценивалась по следующим критериям:

- длительность синдрома общей инфекционной интоксикации;
- длительность лихорадки;
- длительность синдромов и симптомов поражения респираторного тракта (ринит, фарингит, трахеит, бронхит, кашель);
- длительность аносмии и агевзии;
- уровень насыщения крови кислородом ($\text{SpO}_2\%$) в динамике;
- значения параметров общеклинического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ) на контрольных точках;
- некоторые показатели биохимического статуса пациента (уровень СРБ, ферритина, прокальцитонина) на контрольных точках;
- скорость элиминации вируса по результатам ПЦР назофарингеальных и орофарингеальных мазков.

В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления — любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие во время или после приёма исследуемых препаратов, степень тяжести которых оценивалась по стандартизированной шкале СТСАЕ и динамике уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови [10].

Длительность общеинфекционных синдромов, продолжительность синдромов и симптомов поражения респираторного тракта оценивались в сутках. Уровень насыщения крови кислородом оценивался ежедневно в течение всего периода пребывания пациента в стационаре.

Общеклинические и биохимические исследования крови осуществлялись на двух контрольных точках: при поступлении пациентов на стационарное лечение и на 7-е сутки госпитализации. Молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) выполнялось в период с 6-го по 14-й день госпитализации.

Анализ собранных данных выполнен с использованием статистических методов. Выбор *t*-критерия Стьюдента обоснован тем, что исследование проводилось в двух независимых группах со статистическими показателями, распределёнными по нормальному закону. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода меньшая или равная 0,05 ($p \leq 0,05$). Обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с использованием библиотеки SciPy из состава дистрибутива для научных исследований Anaconda 3.

Результаты и обсуждение

В ходе работы изучены особенности клинического течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у больных, получавших Риамилловир по сравнению с пациентами, которым проводилась комбинированная противовирусная терапия Умифеновиром и Рибавирином. Результаты представлены в табл. 1.

Как видно из приведённых в табл. 1 данных, в опытной группе наблюдалось статистически значимое уменьшение общей длительности лихорадки ($5,88 \pm 1,71$ сут), длительности фебрильной лихорадки ($2,6 \pm 1,05$ сут), кашля ($3,08 \pm 1,78$ сут), аносмии ($3,28 \pm 1,66$ сут), а также более быстрая элиминация вируса из верхних отделов респираторного тракта по результатам ПЦР ($7,11 \pm 2,26$ сут, $12,92 \pm 3,95$ сут, соответственно). Необходимо отметить, что при этом средние значения уровня насыщения артериальной крови кислородом на контрольных точках у пациентов из обеих групп достоверно не различались и соответствовали нормальному уровню содержания кислорода в крови ($97,36 \pm 0,59\%$ для опытной группы, $96,44 \pm 0,18\%$ для группы сравнения).

Анализ влияния различных схем лечения пациентов с применением противовирусных препаратов на динамику исследуемых показателей крови показал, что в опытной группе среднее значение СОЭ на 7-й день госпитализации нормализовалось и было статистически значимо ниже ($15,95 \pm 13,71$ мм/ч), чем в группе сравнения ($32,89 \pm 14,32$ мм/ч). В то же время необходимо отметить, что в момент поступления в стационар исходный уровень СОЭ изначально был выше у пациентов группы сравнения ($24,86 \pm 12,67$ мм/ч против $14,03 \pm 5,61$ мм/ч).

Оценка результатов биохимического исследования крови отражена в табл. 2.

По результатам статистического анализа установлено, что значение ферритина в опытной группе было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения к 7-м суткам госпитализации ($40,21 \pm 12,82$ против $149,12 \pm 68,27$), при этом на момент поступления значения данного показателя были сопоставимы у пациентов в обеих группах и превышали значения нормы (до 150 мкг/л).

Изучение динамики показателей трансаминаз на протяжении периода терапии пациентов в ста-

Таблица 1. Длительность основных клинических синдромов и симптомов заболевания в зависимости от проведённого лечения (сутки) ($M \pm SD$)

Клинический синдром (симптом)	Риамилловир	Умифеновир+
	$n=29$	Рибавирин $n=30$
Общая длительность лихорадки	$5,88 \pm 1,71^*$	$7,75 \pm 1,68^*$
Фебрильная лихорадка	$2,6 \pm 1,05^*$	$5,82 \pm 1,11^*$
СОИИ	$6,72 \pm 2,37$	$7,84 \pm 2,67$
Кашель	$3,08 \pm 1,78^*$	$6,46 \pm 2,83^*$
Ринит	$3,66 \pm 0,44$	$4,5 \pm 1,21$
Фарингит	$3,75 \pm 0,22$	$6,01 \pm 1,87$
Трахеит	—	$1,5 \pm 0,4$
Аносмия	$3,28 \pm 1,66^*$	$10,0 \pm 2,14^*$
Агевзия	—	$8,5 \pm 3,5$
Элиминация вируса (день)	$7,11 \pm 2,26^*$	$12,92 \pm 3,95^*$

Примечание. * — $p < 0,05$.

ционаре показало, что активность АЛТ в группе сравнения на 7-е сутки госпитализации была статистически значимо выше, чем на момент назначения лечения ($25,27 \pm 23,06$ Ед/л против $163,03 \pm 45,47$ Ед/л) и значительно превышала границы нормы (референсные значения 8–20 Ед/л). Активность АСТ также статистически значимо отличалась в сравниваемых группах на 7-й день болезни и составили для опытной и контрольной группы $28,08 \pm 2,12$ Ед/л и $86,65 \pm 25,55$ Ед/л, соответственно (референсные границы для данного показателя 8–20 Ед/л).

Нежелательных явлений в опытной группе во время приёма пациентами противовирусного препарата Риамилловир выявлено не было. В группе сравнения дополнительных жалоб также отмечено не было.

Отсутствие убедительных данных об эффективности этиотропной терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, приводит к тому, что многие пациенты получают лишь патогенетическую и симптоматическую терапию, направленную на поддержание организма и снижение риска декомпенсации функций жизненно важных органов [17].

В связи с этим мировым медицинским сообществом одобрено использование лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск от их применения. Нуклеозидные аналоги уже рекомендованы к применению во многих странах, но клинических данных об их бесспорной эффективности и безопасности

Таблица 2. Значения некоторых биохимических показателей анализа крови у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от проводимого лечения ($M \pm SD$)

Показатель	0-й день		7-й день	
	Риамилловир, $n=29$	Умифеновир+ Рибавирин, $n=30$	Риамилловир, $n=29$	Умифеновир+ Рибавирин, $n=30$
Ферритин, нг/мл	$271,58 \pm 149,31$	$247,78 \pm 198,95$	$40,21 \pm 12,82^*$	$149,12 \pm 68,27^*$
Прокальцитонин, нг/мл	$0,09 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,03$	$0,06 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,02$
С-реактивный белок, мг/л	$32,45 \pm 15,81$	$43,24 \pm 33,64$	$21,58 \pm 1,66$	$17,46 \pm 2,04$
АЛТ, Ед/л	$30,82 \pm 12,09$	$25,27 \pm 23,06$	$48,91 \pm 11,47^*$	$163,03 \pm 45,47^*$
АСТ, Ед/л	$27,81 \pm 7,43$	$30,21 \pm 13,65$	$28,08 \pm 2,12^*$	$86,65 \pm 25,55^*$

Примечание. * — $p < 0,05$.

для терапии пациентов с COVID-19 на сегодняшний день так и не предоставлено.

Первые данные о практическом опыте применения Риамиловира, полученные на территории Российской Федерации, продемонстрированы в работе А. У. Сабитова и др. (2020). Исследователи показали, что среднее время наступления улучшения состояния пациентов на фоне лечения препаратом составило 6–7 дней. Первый отрицательный результат ПЦР-анализа на вирус SARS-CoV-2 зафиксирован на 10–11-й день лечения, два подряд отрицательных результата ПЦР — к 14–19-м дням лечения у 63±4,28% пациентов. Температура у большей части заболевших (75%) нормализовалась к 4-му дню лечения, отмечен регресс КТ-картины лёгких, вплоть до полного исчезновения очагов инфильтрации у 10±3% обследованных [18].

Проведённое в нашей клинике исследование расширяет имеющийся опыт. Нами была представлена не только характеристика клинической картины заболевания в зависимости от проводимой противовирусной терапии, но и динамика основных гематологических показателей до и после проведённого лечения, а также влияние новой схемы дозирования Риамиловира на его клиническую эффективность, безопасность и длительность вирусывыделения. Основным результатом проведённой работы является установление связи применения Риамиловира и сроков получения отрицательного результата ПЦР-тестирования (7,11±2,26 сут против 12,92±3,95 сут у группы сравнения). Отметим, что в результате анализа биохимических показателей крови пациентов наблюдалось статистически значимое снижение уровня ферритина в сыворотке пациентов, получавших Риамилон (271,58±149,31 нг/мл при поступлении и 40,21±12,82 нг/мл на 7-е сутки госпитализации). Данные исследований свидетельствуют, что повышение уровня сывороточного ферритина коррелирует с выраженностью вос-

палительного ответа, и при неконтролируемом течении инфекции он превращается из звена защитной реакции в мощный провоспалительный фактор. Контроль уровня ферритина в этих условиях может играть важнейшую роль для предотвращения развития цитокинового шторма.

В настоящем исследовании Риамилон впервые применялся в режиме дозирования 1250 мг в сутки, при этом в опытной группе показатели печёночных трансаминаз после терапии сохранялись на низком уровне и незначительно превышали верхнюю границу нормы на 7-е сутки госпитализации (48,91±11,47 Ед/л для АЛТ, 28,08±2,12 для АСТ), что указывает на низкую гепатотоксичность Риамиловира.

Заключение

Поиск противовирусных препаратов прямого действия в условиях пандемии имеет особое значение. Раннее назначение (не позднее трёх суток от начала заболевания) этиотропной противовирусной терапии, в том числе с использованием нуклеозидного аналога Риамиловира, позволяет предотвратить риск развития осложнённого течения, обусловленного гипервоспалительным иммунным ответом на фоне активной, длительно текущей репликации вируса. Ускорение санации организма от вируса SARS-CoV-2 при применении противовирусных препаратов позволяет достичь не только определённых положительных клинических эффектов и эпидемиологической безопасности пациентов, но и тем самым уменьшить количество дней пребывания пациентов в стационаре, что в условиях высокой заболеваемости способствует более рациональному использованию коечного фонда и повышает доступность стационарной медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Accessed December 1, 2020 [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus disease \(COVID-19\). Situation Report](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus_disease_COVID-19_Situation_Report) — 132.
2. Bose S., Adapa S., Aeddula N.R., Roy S., Nandikanti D., Vupadhyayula P.M., Naramala S., Gayam V., Muppidi V., Konalai V.M. Medical Management of COVID-19: Evidence and Experience. *J Clin Med Res* 2020 Jun; 12 (6): 3290150343. doi: 10.14740/jocmr4201
3. Tang Y., Liu J., Zhang D., Xu Z., Ji J., Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunol* 2020; 11: 1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708
4. Жданов К. В., Козлов К. В., Касьяненко К. В., Захаренко С. М., Лапуков И. И., Сукачев В. С., Львов Н. И., Мальцев О. В., Лавренчук Д. В., Шарабханов В. В., Мухтаров Р. М., Булыгин М. А., Потанин В. Г., Маликова Е. А., Непомнящих М. Н., Мурсалов Б. Б., Шералиев А. Р., Перакова М. Ю., Лапин С. В. Клиническая эффективность и безопасность применения ингаляционного простациклина у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (проспективное сравнительное исследование). *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12. — № 3. — С. 34–41. / Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Kas'janenko K.V., Zakharenko S.M., Sukachev V.S., Lvov N.I., Mal'tsev O.V., Lavrenchuk D.V., Lapikov I.I., Sharabhanov V.V., Mukhtarov R.M., Bulygin M.A., Potapenko V.G., Malikova E.A., Nepomnjashchikh M.N., Mursalov B.B., Sheraliev A.R., Pervakova M.Yu., Lapin S.V. Clinical efficacy and safety

- of nebulized prostacyclin in patients with SARS-CoV-2 (prospective comparative study). *Zhurnal Infektologii* 2020; 12 (3): 34–41. [in Russian] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-34-41
5. «Solidarity» clinical trial for COVID-19 treatments. Accessed December 1, 2020 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
6. Зайцев А. А., Чернов С. А., Крюков Е. В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. — 2020. — № 6. — С. 74–79. URL: <https://www.ivrach.ru/2020/06/15437595/> (дата обращения 24.06.2020). doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014. — Текст: электронный. / Zajtsev A. A., Chernov S. A., Kryukov E. V. i dr. Prakticheskij opyt vedeniya patsientov s novoj koronavirusnoj infektsiej COVID-19 v stacionare (predvaritel'nye itogi i rekomendatsii). *Lechashchij Vrach* 2020; 6: 74–79. URL: <https://www.ivrach.ru/2020/06/15437595/> (data obrashcheniya 24.06.2020). doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014. Tekst: elektronnyj.
7. Pruijssers A.J., Denison M.R. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections *Curr Opin Virol* 2019 Apr; 35: 57–62. doi: 10.1016/j.coviro.2019.04.002.
8. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y, Fu S., Gao L., Cheng Z., Lu Q., Hu Y., Luo G., Wang K., Lu Y., Li H., Wang S., Ruan S., Yang C., Mei C., Wang Y., Ding D., Wu F., Tang X., Ye X., Ye Y., Liu B., Yang J., Yin W., Wang A., Fan G., Zhou F., Liu Z., Gu X., Xu J., Shang L., Zhang Y., Cao L., Guo T., Wan Y., Qin H., Jiang Y., Jaki T., Hayden F. G., Horby F. G., Cao B., Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a ran-

- domised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16; 395 (10236): 156901578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
9. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. Accessed December 1, 2020 <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
 10. McKee D.L., Sternberg A., Stange U., Laufer S., Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19 *Pharmacol Res*. 2020 Jul; 157: 104859. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104859.
 11. Wu R., Wang L., Kuo H.D., Shannar A., Peter R., Chou P.J., Li S., Hudlikar R., Liu X., Liu Z., Poiani G.J., Amorosa L., Brunetti L., Kong A. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19 *Curr Pharmacol Rep* 2020 May; 11: 1–15. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7
 12. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study *Engineering (Beijing)* 2020 Mar 18. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
 13. Chen C., Zhang Y., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu J., Chen S., Zhang Y., Chen B., Lu M., Luo Y., Ju L., Zhang J., Wang X. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial *medRxiv* 2020.03.17.20037432. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
 14. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9 (26.10.2020) / Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) V. 9 (26.10.2020) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097
 15. Киселев О. И., Деева Э. Г., Мельникова Т. И., Козелецкая К. Н., Киселев А. С., Русинов В. Л., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопросы вирусологии*. — 2012. — № 57 (3): 9–12. / Kiselev O.I., Deeva E.G., Mel'nikova T.I., Kozeletskaia K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. A new antiviral drug Triazavirin: results of phase II clinical trial. *Vopr Virusol* 2012 Nov-Dec; 57 (3): 9–12. [in Russian]
 16. Wu X., Yu K., Wang Y., Xu W., Ma H., Hou Y., Li Y., Cai B., Zhu L., Zhang M., Hu X., Gao J., Wang Y., Qin H., Wang W., Zhao M., Wu X., Zhang Y., Li L., Li K., Yang B. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing, China)*, 2020 Sep 8. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011
 17. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Accessed December 1, 2020 <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
 18. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., Олейниченко Е.В., Гладунова Е.П., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С., Сорокин П.В. Практический опыт применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Антибиотики и химиотерапия. — 2020. — Т. 65. — № 708. — С. 27–30. / Sabitov A.U., Belousov V.V., Edin A.S., Oleinichenko E.V., Gladunova E.P., Tikhonova E.P., Kuzmina T.Yu., Kalinina Yu.S., Sorokin P.V. Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter* 2020; 65 (708): 27–30. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Касьяненко Кристина Валерьевна — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0001-9294-7346

Мальцев Олег Вениаминович — к. м. н., старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Козлов Константин Вадимович — д. м. н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Лапиков Игорь Игоревич — к.т.н., доцент Института физико-математических наук и информационных технологий Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта (236041, Россия, г. Калининград. ORCID: 0000-0002-2185-3198

Львов Николай Иванович — д. м. н., доцент; профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург
Жданов Константин Валерьевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург.

Сукачев Виталий Сергеевич — к. м. н., преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург
Сорокин Павел Владимирович — к. фарм. н., генеральный директор ООО «Азол Фарма», Свердловская область, Новоуральск. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Ратникова Анна Константиновна — врач ультразвуковой диагностики 2-ой кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-003-3279-6448.

Особенности предоперационной подготовки пациентов с ожогами и хроническими язвами различной этиологии к аутодермопластике

*М. В. ВАРГАНОВ, А. А. МИКЛИЧЕВ, К. Д. БОГДАНОВ

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», Ижевск

Features of Preoperative Preparation of Patients with Burns and Chronic Ulcers of Various Etiology for Autodermoplasty

*M. V. VARGANOV, A. A. MIKLCHEV, K. D. BOGDANOV

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk

Проанализировано влияние различных схем предоперационной подготовки к аутодермопластике на показатели приживаемости кожного лоскута и длительность госпитализации у пациентов с ожогами и ранами различной этиологии. В зависимости от схемы подготовки пациенты были разделены на группы и подгруппы: I группа (22 пациента) получала в предоперационном периоде NPWT-терапию в течение 5 дней в комплексном лечении с препаратом Реамберин — внутривенно капельно со скоростью 40–60 кап./мин, 500 мл, 1 раз в день в течении 5 суток. В свою очередь пациенты были разделены на подгруппы: 1А подгруппа (17 человек) получала комплексное лечение без антибиотикотерапии, 1В подгруппа (5 человек) получали антибиотикотерапию. Во II группу вошли 30 пациентов, получающих в подготовительный период вакуум-терапию. Пациенты также были разделены по подгруппам: 2А (16 человека) получали NPWT-терапию без антибиотиков, 2В (14 человек) — вакуум-терапию совместно с антибиотикотерапией. В III группу (сравнения, $n=52$) были включены пациенты, которым подготовку проводили традиционными способами с применением антибактериальной терапии и местного использования различных вариантов повязок и мазей. В динамике проведено морфогистологическое исследование биоптатов ран с определением площади фибробластов, площади ядра фибробластов и количества сосудов. После проведения аутодермопластики определялась приживаемость кожного лоскута с учётом сроков госпитализации. При сравнении схем предоперационной подготовки пациентов с ожогами и хроническими язвами различной этиологии площадью 1–5% к аутодермопластике наиболее эффективной показала себя схема, включающая NPWT-терапию и Реамберин курсом 5 дней: на её фоне отмечено улучшения фибробластогенеза и кровоснабжения раны что сопровождалось улучшением приживаемости кожного лоскута до $90,0 \pm 9,9\%$, что сократило сроки госпитализации пациентов — средняя продолжительность предоперационного периода оказалась меньше в 2,5 раза, постоперационного — в 1,9 раза, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Полученные результаты позволяют рекомендовать применение данной схемы в предоперационной подготовке к аутодермопластике пациентов с ожогами и хроническими язвами различной этиологии площадью 1–5%.

Ключевые слова: предоперационная подготовка, NPWT-терапия, фибробластогенез, койко/дни, Реамберин.

The influence of various schemes of preoperative preparation for autodermoplasty on the rates of skin graft survival and the duration of hospitalization in patients with burns and wounds of various etiologies was analyzed. Patients were divided into groups and subgroups depending on the preparation scheme. Group I (22 patients) received negative pressure wound therapy (NPWT) during the preoperative period for 5 days in combination with reamberin — intravenous drip at a rate of 40-60 drops/min, 500 ml, once a day for 5 days. Those patients were divided into subgroups: subgroup 1A (17 people) received complex treatment without antibiotic therapy, subgroup 1B (5 people) received antibiotic therapy. Group II consisted of 30 patients, who received vacuum therapy during the preparatory period. Group II patients were also divided into subgroups: 2A (16 people) received NPWT without antibiotics, 2B (14 people) — vacuum therapy together with antibiotic therapy. Group III (comparison, $n=52$) included patients who were treated using traditional methods, including antibiotic therapy and topical use of various dressings and ointments. Follow-up morphohistological study of wound biopsies was carried out in order to determine the area of fibroblasts, the area of fibroblast nucleus, and the number of vessels. After skin autografting, skin flap survival rate was determined, taking the time of hospitalization into account. Upon comparison of preoperative preparation schemes used for patients with burns and chronic ulcers of various etiologies with a surface area of 1–5% appropriate for skin autografting, the scheme that included NPWT and reamberin for 5 days proved to be the most effective: an improvement in fibroblastogenesis and blood flow to the wound was noted in this group of patients, which was accompanied by an improvement in the skin flap survival rate up to $90.0 \pm 9.9\%$, which, in turn, reduced the duration of patient's hospital stay — the average duration of the preoperative period was 2.5 times shorter, postoperative — 1.9 times shorter than in the comparison group ($p < 0.05$). The results obtained make it possible to recommend the use of this scheme in the preoperative preparation for skin autografting for patients with burns and chronic ulcers of various etiologies with the surface area of 1–5%.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: ул. Коммунаров, 281, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, 426034.
E-mail: varganov_mixail@mail.ru

Keywords: preoperative preparation, NPWT, fibroblastogenesis, bed-days, reamberin.

Введение

В настоящее время одной из главных задач как в хирургии, так и в комбустиологии является подготовка раны к аутодермопластике. Использование стандартных методов подготовки с применением различных вариантов повязок и мазей в комбинации с антибактериальной терапией приносит недостаточную эффективность.

С одной стороны, длительное применение антибиотиков может привести к нарушению перфузионных свойств ткани, что в свою очередь влечёт за собой лизис и отторжение кожного лоскута. Так же применение антибиотикотерапии способствует появлению антибиотикорезистентных штаммов и, как следствие, снижение иммунитета. С другой стороны, традиционные методы лечения помимо практической неэффективности влекут за собой и экономическую как для всего здравоохранения, так и для отдельной больницы [1]. Длительная подготовка раны к аутодермопластике, продолжительный послеоперационный период и неудачные пересадки кожного лоскута вследствие неэффективной подготовки раны — экономические недостатки метода, которые увеличивают сроки госпитализации и, как следствие, расходы бюджета стационара, в связи с чем актуальным является поиск более эффективных схем лечения.

Одним из них является метод лечения ран отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Treatment — NPWT). Его принцип действия основывается на поддержании контролируемого отрицательного давления в области раны, что способствует созданию условий для очищения раневого ложа и созревания грануляционной ткани. Показано, что влияние вакуума снижает парциальное давление в раневой поверхности и стимулирует образование новых сосудов, что проявляется увеличением объёма грануляционной ткани [2]. Включение в схемы предоперационной подготовки раны к аутодермопластике NPWT способствует подготовке раневого ложа, что проявляется «сочными» грануляциями, снижением объёмов отделяемого и уменьшением перифокального воспаления и отёка, при этом возможно ухудшение кровотока в тканях с и так обеднё-

ным кровоснабжением, которое может приводить к развитию ишемии [3–6]. Решить проблему может включение в лечение Реамберина (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург) — препарата с антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывающего положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшающего продукцию свободных радикалов и способствующего восстановлению энергетического потенциала клеток. Реамберин способствует активизации ферментативных процессов цикла Кребса и утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, тем самым нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови [7].

Цель работы — анализ влияния различных схем предоперационной терапии на показатели приживаемости кожного лоскута и длительность госпитализации.

Материал и методы

Проведён анализ 104 историй болезни пациентов (50 мужчин и 54 женщины) с ожогами и хроническими язвами различной этиологии площадью 1–5%, находившихся на стационарном лечении в комбустиологическом отделении БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» в период с 2014 по 2019 гг.

У большинства 70 (67,4%) пациентов были гранулированные раны, у 25 (24%) — трофические язвы и у 9 (8,6%) пациентов — гнойно-некротические раны. Всем больным после предоперационной подготовки было проведено оперативное лечение ран.

В зависимости от схемы терапии сопровождения в предоперационный период пациенты были поделены на 3 группы. Первая группа (22 пациента), получала в предоперационном периоде NPWT-терапию в течение 5 дней в комплексном лечении с препаратом Реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург). Препарат вводился внутривенно капельно со скоростью 40–60 кап./мин, 500 мл, 1 раз в день в течение 5 суток. В свою очередь пациенты были разделены на подгруппы: 1А подгруппа (17 человек) получала комплексное лечение без антибиотикотерапии, 1В подгруппа (5 человек) получали антибиотикотерапию (табл. 1).

Во вторую группу вошли 30 пациентов, получающих в подготовительный период NPWT-терапию. Пациенты так же были разделены по подгруппам: 2А (16 человек) получали вакуум-терапию без антибиотикотерапии, 2В (14 человек) — вакуум-терапию совместно с антибиотикотерапией. В группу сравнения вошли 52 пациента, которым подготовку проводили традиционными способами с применением антибактериальной терапии и местного использования различных вариантов повязок и мазей.

Таблица 1. Спектр антибиотиков, использованных в терапии пациентов в предоперационный период (абс, %)

Группа	Антибактериальные препараты		Число пациентов, получавших данных препарат	
	МНН		абс. число	% от общего числа назначений
Цефалоспорины	Цефазолин		5	4,9
	Цефтриаксон		26	25,4
	Цефатаксим		5	4,9
	Цефепим		11	10,8
	Цефеперазона сульбактам		7	9,8
Аминогликозиды	Амикацин		22	21,6
Гликопептиды	Ванкомицин		19	18,6
Карбапенемы	Меронем		2	2,0
	Тиенам		2	2,0
Защищённый пенициллины	Тигициклин		1	1,0
	Пиперациллина тазобактам		2	2,0

Таблица 2. Поло-возрастное распределение пациентов в зависимости от схем терапии (абс., %)

Возраст	Подгруппы пациентов										Всего
	IA (n=17)		IB (n=5)		IIA (n=16)		IIB (n=14)		III (n=52)		
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
≤40 лет	2	2	—	—	2	—	2	1	8	6	23 (22,1%)
41-60 лет	2	2	—	1	2	4	2	1	11	6	31(29,8%)
61-70 лет	3	3	1	1	1	4	1	1	4	4	23 (22,1%)
≥71 год	—	3	1	1	—	3	2	4	6	7	27 (26%)
Всего	7	10	2	3	5	11	7	7	29	23	104

Группы были однородными по полу и возрасту (табл. 2).

Дизайн исследования был согласован на совещании Кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «ИГМА» МЗ РФ (Протокол № 7 от 25 декабря 2017 г.). От всех пациентов, включённых в исследование, было получено информированное согласие.

У пациентов групп I и II до наложения аппарата NPWT-терапии и после его снятия перед операцией в операционной в процессе некрэктомии раневой поверхности были взяты биоптаты: по два образца размером 1×1 мм с края раны с захватом краевого эпидермиса и из центра раны.

Полученный материал был отправлен в БУЗ УР Республиканское патологоанатомическое бюро МЗ УР (426039 г. Ижевск, Воткинское шоссе, 85), где проведена его обработка и подготовка к исследованию: фиксация в 10% растворе формалина с последующей проводкой через спирты восходящей концентрации (30–96%) и заливкой в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, исследовали методами световой микроскопии (на микроскопе Биолам Р11 (Россия)) при увеличении ×400 в десяти полях зрения для каждого препарата. Снимки были получены с помощью цифровой камеры микроскопа PCE-ME 100 Micro-ocular на увеличении 50 мкм в формате *.jpg.

Морфометрию проводили с помощью программы ImageJ, основанной на Java. Проводился подсчёт: площади фибробластов, площади ядра фибробластов, количества сосудов, диаметра сосудов.

После аутодермопластики проводилась оценка приживаемости кожного лоскута. Оценку эффективности лечения выполняли ежедневно. Определяли площадь раны и высчитывали индекс заживления по следующей формуле:

$$\text{Индекс заживления} = \frac{(S - S_n) \times 100}{S \times 100}$$

где: S — площадь ожога при предыдущем измерении, мм²; S_n — площадь ожога при данном измерении, мм²; T — интервал между измерениями, сут, выражался в % [8].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 23.0. Для оценки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. В случае, если распределение признака не отличалось от нормального, для описания использовали среднее и стандартную ошибку средней ($M \pm m$), сравнение проводили с помощью параметрических методов статистики. В случае отличия распределения от нормального использовали непараметрические критерий Н Круаскала Уолеса для независимых выборок и Уилкоксона для зависимых выборок. Равенство дисперсий оценивалось по критерию Ливиня. Для выявления статистически значимых различий между группами использовали однофакторный, многофакторный и многомерный дисперсионный анализы с апостериорной оценкой значимых различий между группами попарно с использованием критерия Шеффе и Бонферони при равенстве дисперсий и Геймс-Хоуэлл и Тамхейна T2 при предположении о неравенстве дисперсий, также использовался критерий Стьюдента (*t*). Корреляционные связи между показателями выявляли с использованием критерия Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов приживаемости кожного лоскута у пациентов после аутодермопластики

выявил различия в зависимости от схемы предоперационной подготовки (табл. 3).

Выявлено, что включение в схемы предоперационной подготовки пациентов сочетания NPWT-терапии и Реамберина оказывает положительное влияние на фибробластогенез, что выражается в увеличении площади фибробластов в 1,8 раза ($64,66 \pm 1,87$ до $116,63 \pm 6,63$ мкм²).

При этом среднее количество сосудов увеличилось в 3,3 раза: с $1,19 \pm 0,18$ до $3,94 \pm 0,66$ мкм² против $0,98 \pm 0,30$ и $3,22 \pm 0,5$ мкм² — в группе сравнения, $p \leq 0,05$. Наряду с этим отмечено, что при включении в схему предоперационной подготовки антибиотиков (группы IB и IIB) кровоснабжение раневой поверхности восстанавливалось медленнее: с $1,60 \pm 0,73$ до $4,2 \pm 0,67$ мкм² и с $0,83 \pm 0,27$ до $1,58 \pm 1,08$ мкм², соответственно ($p > 0,05$).

Кроме того, выявлено более выраженное положительное влияние схем предоперационной терапии без включения антибиотиков на динамику увеличения среднего количества сосудов: у пациентов из IA и IIA групп в 3,3 раза (с $1,19 \pm 0,18$ до $3,94 \pm 0,66$ мкм² и с $0,98 \pm 0,30$ до $3,22 \pm 0,5$ мкм², соответственно), в то время как у пациентов, получивших в схеме антибиотики на фоне NPWT-терапии и Реамберина — в 2,6 раза (с $1,60 \pm 0,73$ до $4,2 \pm 0,67$ мкм²), антибиотики и NPWT-терапию — в 1,9 раза (с $0,83 \pm 0,27$ до $1,58 \pm 1,08$ мкм²). Выявленные особенности зависимости ангиогенеза от включения в терапию антибиотиков требуют дальнейшего изучения.

Улучшение фибробластогенеза и кровоснабжения раны на фоне NPWT-терапии и Реамберина, способствует повышению приживаемости кожного лоскута — $90,0 \pm 9,9\%$ и более эффективно, чем при присоединении антибактериальной терапии — $78,75 \pm 4,38\%$ и при моно NPWT-терапии — $88,82 \pm 10,7\%$, соответственно, $p > 0,05$ (табл. 4).

Анализ эффективности предоперационной подготовки с точки зрения сроков госпитализации показал, что наиболее эффективной (и короткой по срокам) была схема, включающая NPWT-терапию и Реамберин (группа IA), составившая в среднем $7,94 \pm 3,33$ койко/дней, что было в 2,5 раза быстрее, чем у пациентов, получивших традиционную подготовку к операции — $19,81 \pm 9,44$ койко/дней, соответственно, $p < 0,05$ (табл. 5).

Таким образом, при сравнении нескольких схем предоперационной подготовки пациентов к

Таблица 3. Показатели приживаемости кожного лоскута у пациентов в зависимости от схемы предоперационной подготовки ($M \pm m$)

Показатель	Схема терапии	Группы пациентов			
		IA (n=17)	IB (n=5)	IIA (n=16)	IV (n=14)
Площадь фибробластов, мкм ²	До PRWT-терапии	64,66±1,87	63,02±5,75	65,78±3,10	67,02±9,07
	После PRWT-терапии	116,63±6,63*	112,71±9,75	109,36±6,01	108,65±6,02
Площадь ядра фибробластов, мкм ²	До PRWT-терапии	27,59±3,9	25,87±2,14	26,46±1,74	28,87±8,05
	После PRWT-терапии	46,06±5,10	41,98±4,29	44,28±5,93	47,21±3,73
Среднее количество сосудов в предл. поле зрения, мкм ²	До PRWT-терапии	1,19±0,18	1,60±0,73	0,98±0,30	0,83±0,27
	После PRWT-терапии	3,94±0,66*	4,2±0,67	3,22±0,5	1,58±1,08

Примечание. * – сравнение показателя в динамике, достоверность $p \leq 0,05$.

Таблица 4. Приживаемость кожного лоскута у пациентов в зависимости от схемы предоперационной подготовки ($M \pm m$, %)

Показатель	Группы пациентов				
	IA (n=17)	IB (n=5)	IIA (n=16)	IV (n=14)	III (n=52)
Приживаемость кожного лоскута	90,0±9,9	78,75±4,38	88,82±10,7	77,14±19,49	80,55±11,13

Таблица 5. Длительность госпитализации в зависимости от схемы предоперационной терапии ($M \pm m$, койко/дни)

Показатель	Группы пациентов				
	IA (n=17)	IB (n=5)	IIA (n=16)	IV (n=14)	III (n=52)
Предоперационный период	7,94±3,33	12,6±6,32	9,81±7,12	14,69±8,44	19,81±9,44*
Постоперационный период	9,39±2,63	9,8±3,44	11,19±5,66	14,38±7,24	18,0±12,26*

Примечание. * – $p < 0,05$, при сравнении между IA III.

аутодермопластике наиболее эффективной показала себя схема, включающая NPWT-терапию и Реамберин курсом 5 дней: на фоне улучшения фибробластогенеза и кровоснабжения раны приживаемость кожного лоскута составила $90,0 \pm 9,9\%$ и как следствие, средняя продолжительность предоперационного периода оказалась меньше в 2,5 раза, постоперационного — в 1,9 раза, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

Процесс заживления ран включает в себя непрерывные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия и состоит из взаимно перекрывающихся фаз: воспаление, сокращение раны, реэпителизация и ремоделирование. При нарушениях последовательности механизмов возможна хронизация процесса и формирование язв и рубцов.

За счёт повышения клеточной пролиферации, усиления синтеза коллагена и протеинов, активации местного кровотока и снижения выраженности раневой экссудации NPWT-терапия оказывает положительное влияние на все стадии процесса [2]. Основные клетки дермы фибробласты определяют морфофункциональное состояние кожи при восстановительных процессах в зоне раневого дефекта. Они участвуют в реорганизации и уплотнении межклеточного матрикса, продуцируют белки внеклеточного матрикса (коллагены I — V типов, проэластин, фибронектин и др.), различные факторы роста (фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-A, B, C, D) и др.), ферменты (матриксные

металлопротеиназы (ММП-1, 2, 3, 9) и др.), а также ряд цитокинов [3]. Полученные в исследовании данные о достоверном увеличении площади фибробластов коррелируют с приживаемостью кожного лоскута.

Общеизвестно, что янтарная кислота оказывает опосредованное положительное влияние на уровень микрокровотока, что связано со снижением выраженности внутриклеточного ацидоза за счёт ускорения оборота дикарбоновой части цикла Кребса в эндотелиоцитах и снижения уровня пирувата и лактата [9, 10]. Увеличение количества АТФ и активация окислительного фосфорилирования приводит к нормализации функционального состояния эндотелиального русла (купированию внутриклеточной гипоксии). Установлено, что под действием Реамберина, в состав которого входит янтарная кислота, снижается интенсивность процессов перекисного окисления липидов, повышаются антиоксидантные и антигипоксантные возможности организма, в том числе за счёт индукции HIF-1 α (гипоксией индуцированного фактора 1 α), который в свою очередь ответственен за формирование основы долговременной адаптации тканей к гипоксии [11, 12]. Эти данные косвенно подтверждены результатами настоящего исследования — у пациентов, получивших Реамберин, отмечено выраженное увеличение количества сосудов, что также положительно повлияло на приживаемость кожного лоскута.

Таким образом, схема, включающая NPWT-терапию и Реамберин курсом 5 дней, обусловила улучшение фибробластогенеза и кровоснабжения

раны и, следовательно, ускорение приживаемости кожного лоскута до $90,0 \pm 9,9\%$. Как следствие, средняя продолжительность предоперационного периода у пациентов этой группы оказалась меньше в 2,5 раза, постоперационного — в 1,9 раза, чем у больных группы сравнения ($p < 0,05$).

Выводы

При сравнении схем предоперационной подготовки пациентов с ожогами и хроническими язвами различной этиологии площадью 1–5% к аутодермопластике наиболее эффективной показала себя схема, включающая NPWT-терапию и Реамберин курсом 5 дней: на её фоне отмечено

улучшения фибробластогенеза и кровоснабжения раны что сопровождалось улучшением приживаемости кожного лоскута до $90,0 \pm 9,9\%$

Применение схемы, включающей NPWT-терапию и Реамберин курсом 5 дней, сократило сроки госпитализации пациентов: средняя продолжительность предоперационного периода оказалась меньше в 2,5 раза, постоперационного — в 1,9 раза, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение данной схемы в предоперационной подготовке к аутодермопластике пациентов с ожогами и хроническими язвами различной этиологии площадью 1–5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бесчастнов В.В., Павленко И.В., Багрянцев М.В., Кичин В.В., Перетягин П.В., Орищенко А.В., Рыбков М.Г. Современные подходы к техническим аспектам свободной аутодермопластики. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2018. — Т. XI. — № 1. — С. 59–69. / Beschastnov V.V., Pavlenko I.V., Bagryantsev M.V., Kichin V.V., Peretyagin P.V., Orishhenko A.V., Ryabkov M.G. Modern approaches to the technical aspects of free autodermoplasty. Vestnik Eksperimental'noj i Klinicheskoy Khirurgii 2018; XI (1): 59–69. [in Russian]
2. Бесчастнов В.В., Измайлов С.Г., Багрянцев М.В., Орлинская Н.Ю., Лукоянычев Е.Е., Миронов А.А. Активность процессов репаративной регенерации в условиях локальной циркуляторной гипоксии окологораневой области. Новости хирургии. — 2015. — Т. 23. — № 6. — С. 612–618. / Beschastnov V.V., Izmailov S.G., Bagryantsev M.V., Orlinskaya N.YU., Lukoyanychev E.E., Mironov A.A. The activity of the processes of reparative regeneration in the conditions of local circulatory hypoxia of the near-cranial region. Novosti Khirurgii 2015; 23 (6): 612–618. doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.612 [in Russian]
3. Оболенский В. Н., Ермолов А.А., Аронов Л.С., Родоман Г.В., Серов Р.А. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2012. — № 1. — С. 50–55. / Obolenskij V. N., Ermolov A.A., Aronov L.S., Rodoman G.V., Serov R.A. Application of the method of local negative pressure in the complex treatment of acute purulent-inflammatory diseases of soft tissues. Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2012; 1: 50–55. [in Russian]
4. Morykwas M.J., Argenta L. C., Shelton-Brown E.I., Vc Guirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control end treatment animal studies an basic foundation. Ann Plast Surg 1997; 38 (6): 553–562.
5. Часнойть А.Ч., Жилинский Е.В., Серебряков А.Е., Леценко В.Т. Механизмы действия вакуумной терапии ран. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. — 2015. — № 4. — С. 25–35. / Chasnoj't' A.Ch., Zhilinskij E.V., Serebrjakov A.E., Leshhenko V.T. Mechanisms of action of vacuum therapy of wounds. Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaja Praktika i Zdorov'e 2015; 4: 25–35. [in Russian]
6. Часнойть А.Ч., Подгайский В.Н., Кошельков Я.Я. Мазолева Д.М., Жилинский Е.В. Вакуумная терапия ран с использованием генератора

- «WaterLily»: учеб.-метод.пособие. Минск: БелМАПО, 2014. — 59 с. / Chasnoj't' A.Ch., Podgajskij V.N., Koshe'kov Ja.Ja. Mazolevskij D.M., Zhilinskij E.V. Vacuum therapy of wounds using the generator «WaterLily»: studies.-method. allowance Minsk: BelMAPO, 2014; 59. [in Russian]
7. Sano H., Ichioka S., Sekiya N. Influence of oxygen on wound healing dynamics: assessment in a novel wound mouse model under a variable oxygen environment PloS One 2012; 7 (11): 502–512. doi: 10.1371/journal.pone.0050212.
 8. Реамберин: клинические и экспериментальные исследования. Реферативный сборник научных работ, процитированных в PubMed. Под ред. Белова В.Г., СПб.: 2013. — 288 с. / Reamberin: clinical and experimental studies. Abstract collection of scientific papers cited in PubMed. Pod. red. Belova V.G., SPb.: 2013; 288. [in Russian]
 9. Песчанский В.С., Шнейдер А.Б., Бондаренко В.Д. Математическое моделирование скорости заживления кожных ран в эксперименте. Механические повреждения мягких тканей. Под ред. С.Д. Попова. Вып. 76. Горький: 1976. — С.100–103. / Peschanskij V.S., SHejder A.B., Bondarenko V.D. Mathematical modeling of the healing speed of skin wounds in the experiment. Mechanical damage to soft tissues. Pod red. S.D. Popova. Vyp. 76. Gor'kij: 1976; 100–103. [in Russian]
 10. Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation Trends Cell Biol. 2014 May; 24 (5): 313–320. doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.008. Epub 2013 Dec 19.
 11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2014. — № 2. — С. 135–145. / Levchenkova O.S., Novikov V.E. Inductors of the regulatory factor for adaptation to hypoxia. Rossijskij Mediko-Biologicheskij Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova 2014; 2: 135–145. [in Russian]
 12. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2013. — Т. 11 (2). — С. 8–16. / Novikov V. E., Levchenkova O. S. Hypoxia induced factor (HIF-1 α) as a target of pharmacological effects. Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoj Terapii 2013; 11 (2): 8–16. [in Russian].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Варганов Михаил Владимирович — д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «ИГМА» МЗ РФ. Orcid.org/0000-0002-8858-3890

Микличев Алексей Александрович — ФГБОУ ВО «ИГМА» МЗ РФ, Санкт-Петербург. Orcid.org/0000-0001-8326-3567

Богданов Кирилл Дмитриевич — ФГБОУ ВО «ИГМА» МЗ РФ, Санкт-Петербург. Orcid.org/0000-0003-3422-1883

Цитокиновый шторм при новой коронавирусной инфекции и способы его коррекции

А. В. ЕРШОВ^{1,2}, В. Д. СУРОВА¹, *В. Т. ДОЛГИХ², Т. И. ДОЛГИХ³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Москва

³ Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований, Москва

Cytokine Storm in the Novel Coronavirus Infection and Methods of its Correction

A. V. ERSHOV^{1,2}, V. D. SUROVA¹, *V. T. DOLGIKH², T. I. DOLGIKH³

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

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow

³ Center for External Quality Control of Clinical Laboratory Research, Moscow

Цель — на основании анализа 80 источников литературы, из которых отечественных 17,4% и зарубежных 82,6%, со средним импакт-фактором 11,94 (максимальное значение — 74,699), за 2014–2020 гг. выявить роль цитокинового шторма при новой коронавирусной инфекции, возникшей в конце 2019 г. В данном обзоре подробно рассмотрены возможные причины и патогенетические факторы развития синдрома цитокинового шторма при новой коронавирусной инфекции. Раскрыты результаты исследований по использованию различных принципов коррекции цитокинового шторма. Установлено, что причиной поражения лёгких и летального исхода при данной болезни является не само действие вируса, а гиперреакция иммунной системы организма в ответ на него. Ведущая роль в этом процессе принадлежит цитокиновому шторму, в том числе действию ИЛ-6.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, шиповидный белок, S-белок, ИЛ-6, антителозависимое усиление инфекции, ADE.

The aim of the study was to identify the role of cytokine storm in COVID-19, that emerged at the end of 2019, based on the analysis of 80 publications, including 17.4% Russian and 82.6% foreign publications for 2014–2020 with an average impact factor of 11.94 and a maximum of 74.699. This review includes an in-depth discussion of the possible causes and pathogenetic factors of cytokine storm syndrome development caused by COVID-19. The results of research on the use of various principles of cytokine storm correction are provided. It has been established that lung damage and the development of a fatal outcome are caused not by the virus itself, but by the hyperreaction of the body's immune system. The leading role in this process belongs to the cytokine storm, including the action of IL-6.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, spike protein, S-protein, IL-6, antibody-dependent infection enhancement, ADE.

Введение

В конце 2019 г. был обнаружен новый коронавирус SARS-CoV-2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила заболевание, вызываемое им, как коронавирусную болезнь 2019 г. (от англ. COronaVirus Disease 2019 — COVID-19), а 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии, охватившей весь мир. COVID-19 был включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с особо опасными инфекциями (Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66). Существенный рост числа новых случаев заражения

данным вирусом демонстрирует актуальность поиска оптимального способа лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции исходя из понимания патогенеза болезни.

Цель исследования — выявление роли цитокинового шторма при COVID-19 и поиск способов его предотвращения.

Возбудителем новой коронавирусной болезни является оболочечный РНК-вирус SARS-CoV-2. Он относится к царству *Riboviria*, отряду *Nidovirales*, подотряду *Cornidovirineae*, семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, виду SARS [1]. К этому же роду относятся вирусы SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), которые вызвали вспышки острых респираторных заболеваний в 2003 и 2013–2015 гг., соответственно.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: E-mail: prof_dolгих@mail.ru

Отличие вируса SARS-CoV-2 от SARS-CoV и MERS-CoV состоит в том, что он характеризуется меньшим уровнем летальности (2,96%) [2], но большим уровнем контагиозности и вирулентности для человека [3].

Материал и методы

Нами было проанализировано 80 источников литературы, из которых отечественных 15,6% и зарубежных 84,4%, со средним импакт-фактором 12,182 (максимальное значение — 74,699), за 2014–2020 гг. На основании этих данных нами был описан и визуализирован патогенез новой коронавирусной инфекции, выявлена роль цитокинового шторма, в том числе IL-6, рассмотрены причины антителозависимого усиления иммунного ответа. А также удалось найти точки приложения терапии для предотвращения гиперактивации иммунной системы и провести оценку статистических данных по эффективности применения рассматриваемой терапии.

Результаты исследования

Вирус SARS-CoV-2 обладает тропизмом к клеткам человека, экспрессирующим ангиотензинпревращающий фермент-2 (angiotensin converting enzyme, ACE2). Этот фермент главным образом находится на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток сосудов, а также гладкомышечных клеток многих органов. ACE2 не экспрессируется иммунными клетками [4, 5]. Однако иммунные клетки тоже могут быть потенциально инфицированы вирусом SARS-CoV-2, что наблюдалось при таких коронавирусных инфекциях, как SARS-CoV и MERS-CoV [6, 7]. Таким образом, весьма вероятно, что существуют и другие рецепторы для проникновения вируса в различные типы клеток.

Весной 2020 г. было выяснено, что аналогично ситуации с SARS-CoV, рецептор-CD147 (cluster of differentiation 147), называемый также базигином (BSG) или индуктором внеклеточной матрицы металлопротеиназы (EMMPRIN), также выступает в роли рецептора для SARS-CoV-2 [8]. Он относится к иммуноглобулинам суперсемейства, присутствующих в крови человека в физиологических условиях. Интересно, что этот же рецептор используют для проникновения и репликации некоторые другие вирусы, такие как ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека-1) и вирус кори, а также плазмодии малярии [9].

На основании экспериментальных данных было выявлено, что CD147 играет важную роль в регуляции работы таких систем организма, как сердечно-сосудистая [10], нервная [11] и иммунная. Дальнейшие исследования подтвердили гипотезу о том, что CD147 является рецептором для SARS-CoV-2: противовирусные тесты *in vitro* показали, что меплазумаб (анти-CD147 гуманизованное антитело) значительно ингибирует проникновение вирусов в клетки хозяина [12]. Меплазумаб способствовал клиренсу вируса, а также

снижал уровень лимфоцитов и С-реактивного белка (СРБ) до нормы [12]. Процент выздоровления при лечении меплазумабом пациентов с тяжёлыми и критическими проявлениями COVID-19 был выше по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение [12].

Процесс развития цитокинового шторма при COVID-19 происходит следующим образом. Проникая в ACE2-позитивные клетки, SARS-CoV-2 начинает реплицироваться [6]. Репликация вируса оказывает сильное цитопатическое действие на клетки-мишени, вызывая их пироптоз, индуцирующий синтез интерлейкина-1 β (IL1 β) и IL 18 [6]. Высвобождающиеся при гибели заражённых клеток эндогенные «сигналы опасности» (danger-associated molecular patterns, DAMPs) вносят дополнительный вклад в развитие гиперактивации иммунной системы, в так называемый цитокиновый шторм.

Синдром цитокинового шторма или гиперцитокинемии — это потенциально опасная патологическая активация иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и НК-клеток (natural killer cells) с высвобождением ими различных воспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, колониестимулирующих факторов (Г-КСФ — гранулоцитарный, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный), факторов некроза опухоли (ФНО α) и других медиаторов воспаления [13–18]. Суть цитокинового шторма состоит в неконтролируемой выработке огромного количества этих медиаторов, активирующих иммунные клетки, тем самым способствуя высвобождению последними новой порции медиаторов вследствие наличия положительной обратной связи между этими процессами. Таким образом, формируется порочный круг, вызывающий разрушение тканей в очаге воспаления и распространение воспалительного процесса на соседние ткани, и по мере развития, приобретая системный характер.

Цитокиновый шторм неизбежно сопровождается повышенной генерацией активных форм кислорода (АФК) иммунными клетками и развитием окислительного стресса. Причиной усиления свободнорадикальных процессов при стрессе является гипоксия тканей, вызываемая гиперкатахоламинемией. Гипоксия нарушает структуру и функции митохондриальной ДНК, что инициирует сдвиги синтеза компонентов дыхательной цепи, приводящие к нарастанию уровня супероксид-анион радикала [19, 20]. Дополнительная стимуляция данного процесса связана с деятельностью эндонуклеаз, инициируемых увеличением внутриклеточной концентрации кальция при развитии оксидативного стресса [19, 20].

Воспалительные цитокины и АФК воздействуют на клетки лёгочного эпителия и эндотелия,

что приводит к разрушению межклеточных контактов, заполнению интерстициального пространства альвеол жидкостью и нарушению газообмена в лёгких [21], и, как следствие, к развитию дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [21]. В лёгких вследствие воспалительной реакции наблюдается массивная инфильтрация лимфоцитами, нейтрофилами и макрофагами, происходит диффузное повреждение альвеол с формированием гиалиновых мембран, капиллярных микротромбов, микроинфарктов и геморрагий [22, 23].

Наряду с активацией иммунных клеток SARS-CoV-2 подавляет интерфероновый ответ клетки [24]. Основываясь на исследованиях по SARS-CoV, можно предположить, что множественные структурные и неструктурные белки вируса SARS-CoV-2 также выступают в роли антагонистов интерфероновых реакций, как и белки вируса SARS-CoV [24, 25]. Антагонизм возникает на различных стадиях интерфероновой сигнальной цепи. Во-первых, путём предотвращения PRR-распознавания (pattern recognition receptors) вирусной РНК через ТВК1-ингибитор (TANK Binding Kinase 1) субъединицы ядерного фактора $IKK\epsilon$ (I-kappa-B kinase epsilon), TRAF3 (TNF (tumor necrosis factor) Receptor Associated Factor 3) и IRF3 (Interferon regulatory factor 3) [24, 25]. Во-вторых, путём предотвращения нисходящей интерфероновой сигнализации через STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) [24]. В-третьих, путём содействия деградации мРНК хозяина и ингибирования трансляции белка хозяина [24]. Весьма вероятно, что по крайней мере некоторые из этих путей имеют место быть при действии SARS-CoV-2. Антагонизм интерфероновой ответа способствует репликации вируса, усилению его цитопатического действия, повышенному высвобождению продуктов пироптоза, которые в дальнейшем индуцируют aberrантные воспалительные реакции.

В спектре цитокинов, участвующих в патогенезе синдрома цитокинового шторма при COVID-19, ключевое значение имеет IL-6, который по механизму положительной обратной связи активизирует Th17-клетки, Tfh-клетки (T follicular helper cells), CD8⁺ Т-лимфоциты и другие иммунные клетки, вызывая гиперреакцию иммунной системы [24]. IL-6 является плеiotропным цитокином. Он функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных биологических процессов, связанных с локальным и системным воспалением, метаболизмом и туморогенезом.

Своей плеiotропностью IL-6 обязан уникальной сигнальной системе, состоящей из IL-6-рецептора (IL-6R) и нисходящих сигнальных молекул. IL-6R состоит из двух цепей: IL-6-связы-

вающей цепи (IL-6R α) и трансмембранного белка gp130 (130 kDa glycoprotein; IL-6R β), являющегося сигнальным рецептором [24]. Нисходящая сигнальная трансдукция опосредуется, в свою очередь, JAKs (Janus kinases) и STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) [24].

IL-6 может передавать сигналы по двум основным путям: через цис-передачу (классический вариант) и транс-передачу (рис. 1) [26]. При передаче цис-сигналов IL-6 связывается с мембраносвязанным рецептором IL-6 (mIL-6R) в комплексе с gp130. Мембранный IL-6R α экспрессируется лишь на некоторых клетках (макрофагах, нейтрофилах, CD4 Т-клетках, гепатоцитах, пододцитах, мегакариоцитах и специализированных клетках эпителия кишечника) в отличие от gp130 (IL-6R β), который экспрессируется практически всеми клетками организма. Однако в кровяном русле и тканях присутствует растворимая форма этой цепи (sIL-6R α). Её функция состоит в предохранении IL-6 от ферментного расщепления, увеличении продолжительности его жизни, а также связывании и активации клеток, не экспрессирующих мембранный IL-6R α , в комплексе с IL-6 и gp130. Этот процесс называется транс-сигнализацией [24].

Активация передачи сигналов в рамках цис-передачи приводит к плеiotропным эффектам на приобретённый иммунитет (В- и Т-клетки), а также врождённую иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры (NK)), которые вносят вклад в возникновение цитокинового шторма [27, 28].

Помимо классической сигнализации и транс-сигнализации, при исследовании коронавирусной инфекции был открыт новый механизм сигнализации IL-6, транс-презентация, суть которого заключается в том, что IL-6 связывается с IL-6R α на мембране специализированных дендритных клеток и «презентируется» гомодимеру gp130, экспрессирующемуся на поверхности близко расположенных Т-клеток [24]. Именно этот механизм предположительно играет ключевую роль в реализации потенциала IL-6 относительно формирования «патогенной» субпопуляции Th17-клеток [24].

Положение о ключевой роли IL-6 в патогенезе COVID-19 подтверждается данными многочисленных исследований, свидетельствующими об увеличении концентрации этого цитокина в сыворотке крови пациентов при тяжёлой форме заболевания [29–31]. По данным метаанализа, у пациентов ($n=1302$) с тяжёлым течением COVID-19 уровень IL-6 был выше в 3 раза по сравнению с пациентами с лёгким или умеренным течением заболевания: его базальная концентрация коррелировала с развитием двустороннего поражения лёгких и степенью выраженности лихорадки [32].

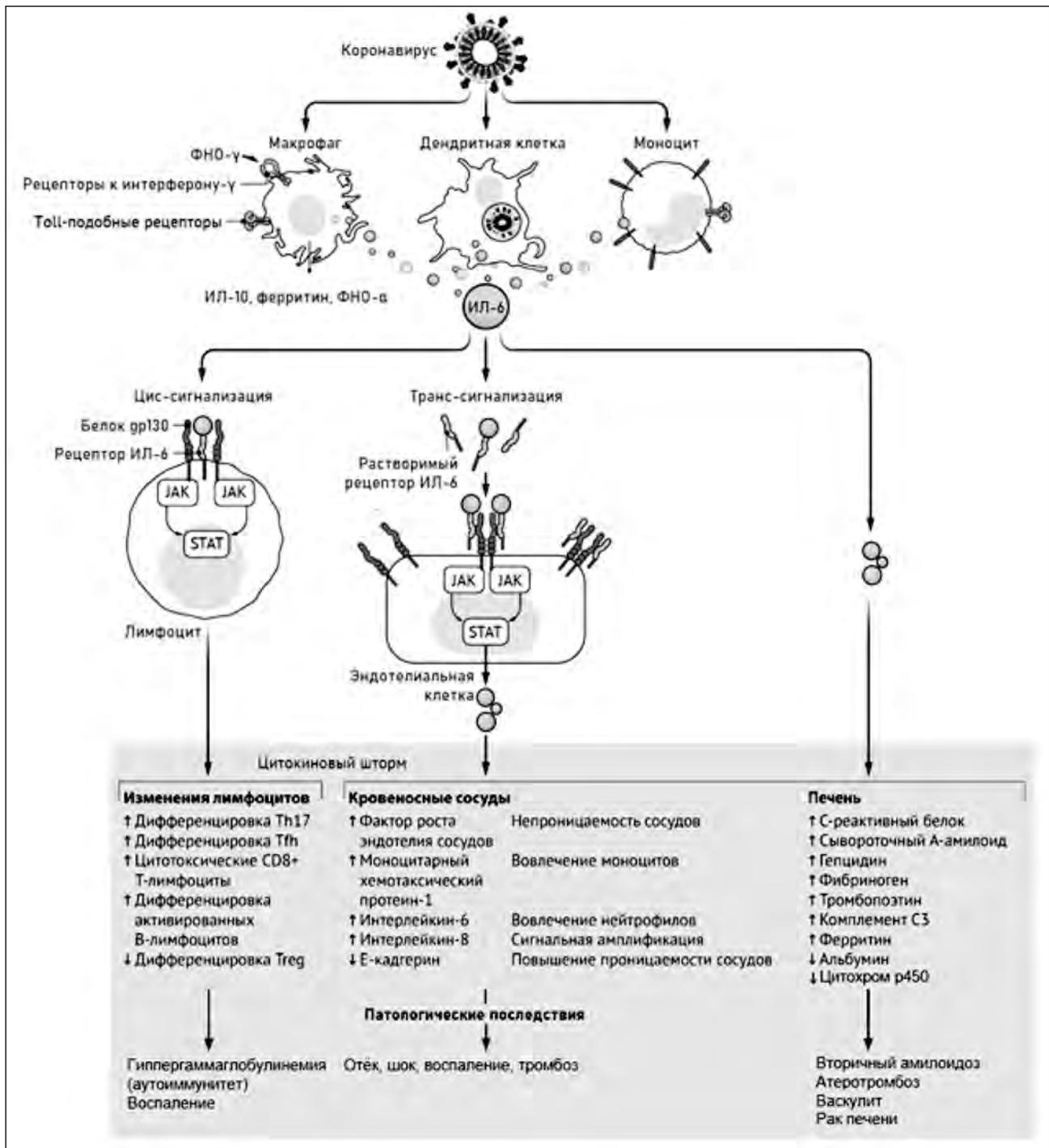


Рис. 1. Пути передачи сигналов IL-6 и патологические последствия (на основании данных литературы) [26–28].

Примечание. JAK – janus-kinase; STAT – signal transducer and activator of transcription.

В других исследованиях было показано, что увеличение концентрации IL-6 ассоциируется с прогрессированием ОРДС и высоким риском летального исхода [33].

Риск развития тяжёлого течения COVID-19 возрастал при уровне IL-6 более 55 пг/мл, а летальности — при его уровне более 80 пг/мл [24]. У пациентов, находившихся в критическом состоя-

нии, увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови коррелировало с распространённостью воспаления лёгких (более 50%), по данным компьютерной томографии (КТ), и выраженным снижением числа CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, В-клеток, NK-клеток, моноцитов, эозинофилов и базофилов в периферической крови [34]. Ещё в одном исследовании было установлено, что повы-

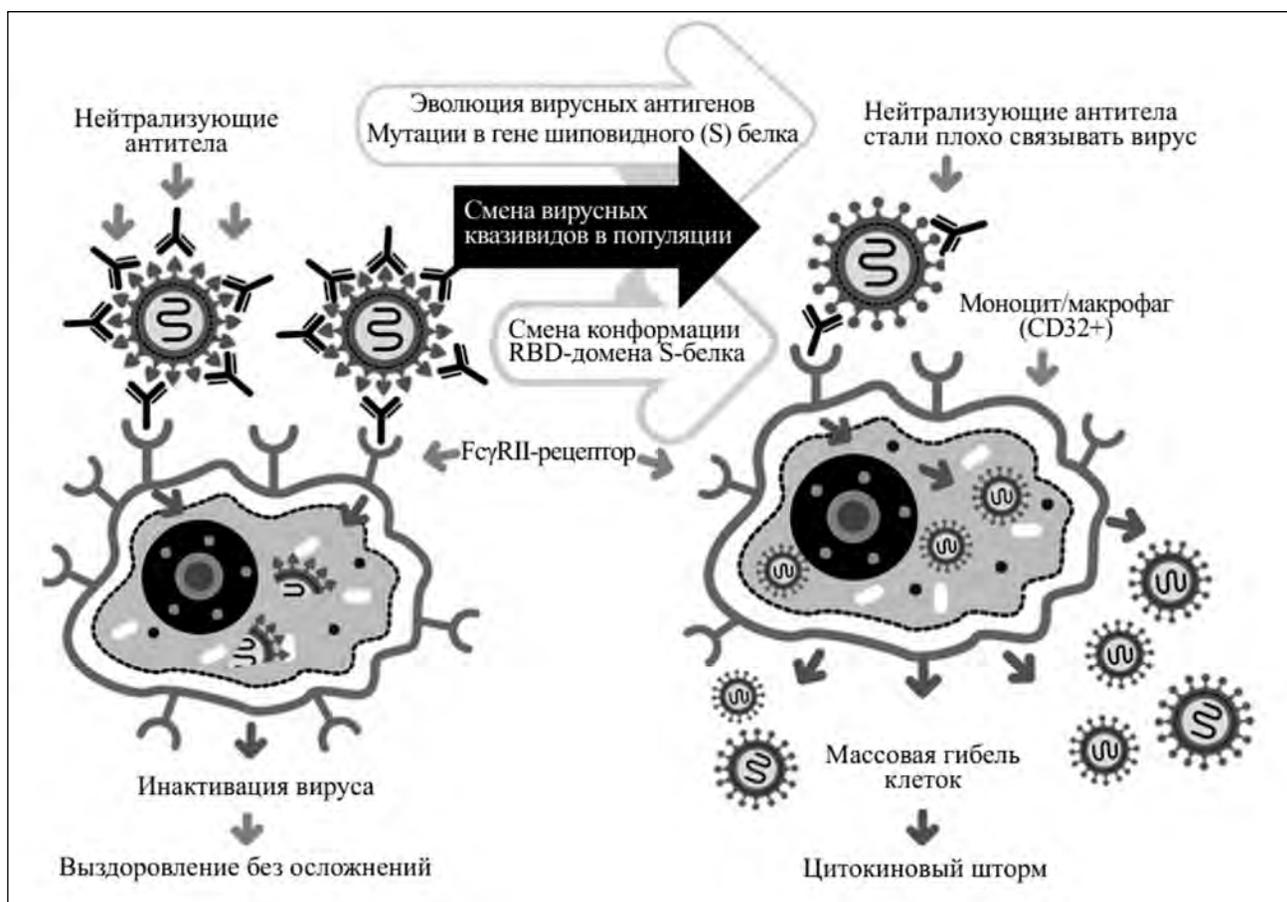


Рис. 2. Схема антителозависимого усиления иммунного ответа для коронавируса SARS-CoV [36].

Примечание. Слева представлен сценарий «правильного» иммунного ответа на коронавирус: нейтрализующие антитела способствуют элиминации вируса из организма. Справа – сценарий «иммунопатологии», возникающей при изменении антигенных детерминант S-белка коронавируса.

шение концентрации IL-6 ассоциировалось с потребностью в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и являлось предиктором развития дыхательной недостаточности (IL-6 > 80 пг/мл; AUC (от англ. Area Under the Curve) = 0,98) [35].

Существует гипотеза, согласно которой цитокиновый шторм, будучи осложнением у больных COVID-19, является следствием антителозависимого усиления иммунного ответа (от англ. antibody dependent enhancement — ADE). Это явление характерно для коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV. Суть явления заключается в том, что связывание вируса происходит не с нейтрализующими антителами, а с субоптимальными (не нейтрализующими), что индуцирует проникновение вируса в иммунные клетки, и вызывает их массовую гибель (рис. 2) [36]. Нейтрализующие антитела прочно связывают вирус, и, оказавшись внутри лейкоцита, он не может освободиться от данных антител и подвергается разрушению протеазами и РНК-азами, а неустойчивый комплекс с субоптимальными антителами разрушается внутри иммунной клетки — вирус легко освобождается от незначительного количества данных антител и

реплицируется, вызывая усиление иммунного ответа и, как следствие, цитокиновый шторм.

При ADE специфические антитела (IgG) формируют несовершенные, недостаточно прочные комплексы с вирусом, помогая ему заражать лейкоциты, экспрессирующие FcγRII (Fcγ-рецептор, он же CD32) [37–39]. Комплекс антитела с вирусом связывается с FcγRII-рецептором лейкоцитов и поглощается этими клетками. В физиологических условиях этот процесс должен приводить к разрушению вируса внутри лейкоцита (левая часть рис. 2). Однако при ADE вирус, освободившись от субоптимальных антител, начинает репликативный цикл внутри лейкоцита (правая часть рис. 2) [37–45].

Этот процесс характерен для вируса SARS-CoV, однако можно предположить, что SARS-CoV-2 тоже вызывает ADE и делает это по сходному механизму [36], поскольку степень гомологии геномов SARS-CoV-2 и SARS-CoV составляет 79% [6].

Для того чтобы лучше понять разницу между SARS-CoV и SARS-CoV-2, обратимся к строению их шиповидных белков (S-белков). Важно отметить, что в процессе своего созревания и функци-

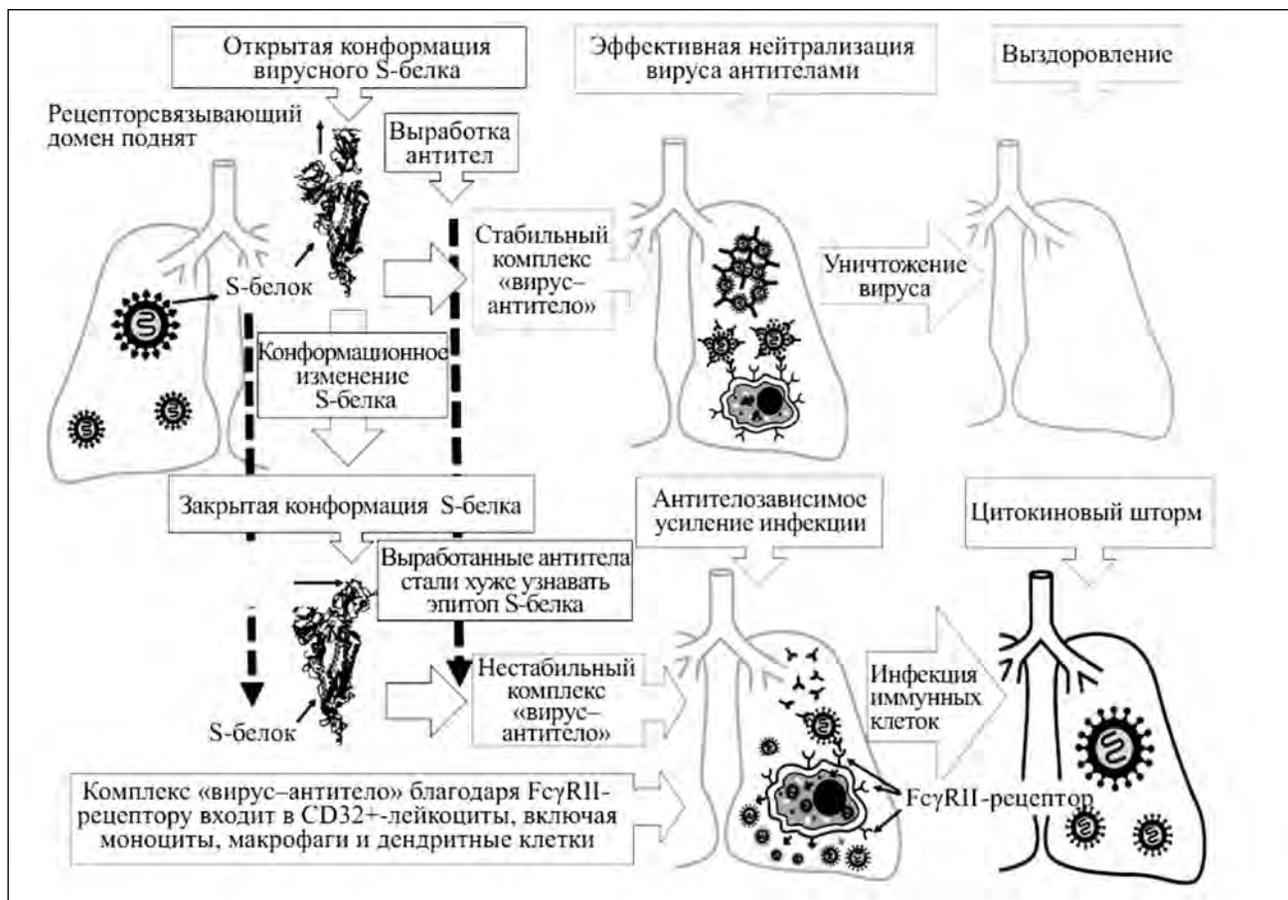


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая гипотезу о взаимосвязи молекулярных характеристик S-белка и патогенеза заболевания COVID-19 (на основании источников литературы) [36].

онирования S-белок может претерпевать ряд трансформаций в виде конформационных изменений. S-белок вируса SARS-CoV-2 функционирует в виде тримера: он образован тремя одинаковыми молекулами, которые кодируются одним и тем же геном. Каждая из таких молекул распадается на две субъединицы S1 и S2 [36]. S1-субъединица может находиться в двух конформациях — открытой и закрытой: рецепторсвязывающий домен (RBD-домен), содержащийся в S-белке, или поднят, или опущен. В работе Y. Jia и соавт. [46] показано, что RBD-домен S-белка вируса SARS-CoV-2 большую часть времени находится в закрытом состоянии. Такая форма белка является слабо иммуногенной и приводит к связыванию вируса с субоптимальными антителами, и, как следствие, к ADE. При приближении к рецептору ACE2 RBD-домен поднимается и связывается с ним, причём связывание это характеризуется более высокой константой, чем для RBD-домена S-белка вируса SARS-CoV-1.

По мнению Y. Jia и соавт., для вируса SARS-CoV-1 более характерна открытая конформация RBD-домена, а для SARS-CoV-2 — закрытая [36]. Таким образом, одна из субъединиц шиповидного

белка способна к значительным конформационным перестройкам и может существовать по меньшей мере в двух конформационных состояниях. Есть данные, свидетельствующие в пользу того, что только в открытой конформации (с открытым RBD-доменом) вирус провоцирует выработку нейтрализующих антител [36]. Если вирус с открытой формой S-белка быстро элиминируется антителами, то вирус с закрытой формой S-белка хуже связывается с антителами, и, согласно данной гипотезе, может провоцировать ADE [6] (рис. 3) [36].

Существует ещё одна гипотеза, связанная с антителозависимым усилением иммунного ответа. Согласно этой гипотезе, ADE может быть обусловлено антигенным дрейфом, происходящим за счёт мутаций кодирующего S-белок гена [36], которые приводят к изменению как конформационных, так и линейных антигенных детерминант. На основании тщательного анализа изменчивости аминокислот в разных белках вируса SARS-CoV-2 в массиве данных, состоящем из нескольких тысяч последовательностей [36], была выявлена взаимосвязь между вариабельностью аминокислот и их пространственным расположением на поверхностных антигенных детерминантах вируса.

Более доступная для антител часть молекулы S-белка, а именно S1-субъединица, включающая RBD-домен, имеет большее количество вариабельных аминокислот [47], в то время как белки, скрытые внутри капсида вируса, или белки, не попадающие в капсид, состоят из более консервативных аминокислот [36]. По мнению Ю. Д. Нечипуренко, А. А. Анашкиной и др., эта изменчивость объясняется антигенным дрейфом [36]. Вирус меняет аминокислоты, чтобы изменить антигенные эпитопы и ускользнуть от нейтрализующих антител организма. Меняясь в определённых позициях S-белка, эти аминокислоты могут сдвигать равновесие, делая открытую, либо закрытую конформацию S-белка термодинамически более выгодной и преобладающей. Каждая такая замена будет приводить к сменам антигенных детерминант с вытекающими последствиями.

Раскрытие механизмов развития и прогрессирования болезни, ассоциированной с SARS-CoV-2, привело к разработке и внедрению средств и подходов её терапии и профилактики. Терапия при цитокиновом шторме принципиально подразделяется на этиотропную и патогенетическую. Первая подразумевает предотвращение активации гиперреакции иммунной системы, вторая — к её минимизации.

К этиотропной терапии можно отнести методы использования плазмы реконвалесцентов, нейтрализующих моноклональных антител, химерного белка ACE2-IgG, и вакцины против S2-субъединицы S-белка вируса.

Использование гипериммунной плазмы реконвалесцентов с содержанием высокоаффинных противовирусных антител — распространённый метод лечения особо опасных инфекций, применяемый многие десятилетия. Об эффективности такого способа лечения больных COVID-19 было впервые заявлено учёными В. Zhang и соавт. из Китая [48]. В рамках их исследования была введена аллогенная плазма реконвалесцентов четырём пациентам, в том числе беременной женщине, находившихся в критическом состоянии, в результате чего удалось спасти всех четверых. К. Дуан и соавт. [49] вводили плазму реконвалесцентов, содержащую противовирусные антитела, десятерым пациентам в тяжёлом состоянии в титре, превышающем 1:640, и получили положительный клинический результат у всех десятерых: повышение сатурации кислорода в течение 3 сут и снижение концентрации C-реактивного белка.

Использование нейтрализующих моноклональных антител продолжает методологию лечения с помощью плазмы реконвалесцентов, однако доля нейтрализующих антител в генно-инженерном препарате составляет 100% по сравнению с плазмой, где их содержание незначительно. В дополнение к этому, отсутствуют риски, возни-

кающие при переливании компонентов крови переболевших доноров, что делает терапию более безопасной. Многие учёные отмечают, что получение такого рекомбинантного нейтрализующего агента станет поворотной точкой в терапии больных COVID-19 [50, 51], поэтому усилия большого числа исследователей направлены на разработку именно в данной области.

В качестве альтернативы моноклональным антителам высокоперспективным выглядит разработка и использование нейтрализующих агентов на основе наноантител — однодоменных антител, имеющих в своей структуре только тяжёлую цепь, которые были обнаружены у семейства верблюжьих [52]. Преимущества наноантител перед классическими антителами состоят в их небольшом размере (~15кДа) и других структурных особенностях, что обеспечивает лучшее проникновение в ткани и распознавание необычных эпитопов, недоступных для классических антител [53]. Наноантитела активно применяются для разработки нейтрализующих препаратов при различных инфекциях, включая SARS-CoV и MERS-CoV. Было выявлено, что специфичные в отношении SARS-CoV и MERS-CoV наноантитела могут обладать выраженной кросс-нейтрализацией и в отношении SARS-CoV-2, что может способствовать существенному ускорению разработки нейтрализующего агента для лечения больных COVID-19 [51].

Использование ингибирующей активность ИЛ-6 моноклональных антител (мАТ) (например, тоцилизумаб — ТЦЗ, сарилумаб — САР) является крупным достижением в лечении синдрома цитокинового шторма [54], в том числе при COVID-19 [55, 56]. Уже на следующий день после инфузии ТЦЗ у пациентов отмечалось улучшение состояния: температура тела нормализовывалась, тяжесть общих симптомов снижалась, уменьшалась потребность в ИВЛ (у 75% пациентов в течение 5 дней), исчезали признаки «матового стекла», по данным КТ, а также нормализовались уровень лимфоцитов и концентрация СРБ (84,2%). Причём лечение ТЦЗ следует начинать, по мнению авторов, как можно раньше при наличии признаков трансформации умеренной формы заболевания в тяжёлую, при появлении диффузных очагов «матового стекла» на КТ-снимках, а также при повышении концентрации ИЛ-6.

Ещё один метод этиотропной терапии — использование химерного белка ACE2-IgG [57]. В результате исследований *in vitro* была выявлена высокая способность химерного белка, состоящего из внеклеточного ACE2-домена и Fc-части IgG1, нейтрализовать вирус [35]. ACE2-IgG связывает свободный вирус путём блокировки его S-белка и предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Преимуществом такого

терапевтического агента перед моноклональными антителами является устойчивость к мутации вируса и ускользанию его тем самым от антител. Взаимодействие химерного белка с вирусом происходит тем же участком, что и ACE2 на клетках, в связи с чем у вируса отсутствует возможность инфицировать клетки с помощью ускользания от растворимого ACE2-IgG.

И последний из рассматриваемых методов этиотропной терапии — применение вакцины против S2-субъединицы S-белка. Есть вероятность, что вакцина, нацеленная на вирусы с открытой формой S-белка, также может провоцировать ADE при появлении в организме человека вируса с закрытой формой этого белка. Закрытая форма может появиться в результате инфекции вирусом, у которого эта форма стабилизирована генетически. Испытания именно такой вакцины, нацеленной исключительно на открытую форму S-белка, проводит компания «Модерна» (Moderna Inc., Кембридж, США) и ряд других разработчиков [36]. Однако вакцины, нацеленные на S1-субъединицу шиповидного белка, предположительно могут провоцировать ADE. Это явление проявится с большой вероятностью при попадании вируса с преобладающей закрытой конформацией S-белка в организм, провакцинированный вирусом или генетическим материалом, с преобладающей открытой формой. Если гипотеза относительно антителозависимого усиления иммунного ответа верна [36], то для общего решения проблемы очень важно, чтобы вакцина не была нацелена на RBD-домен и на S1-субъединицу в целом. Вакцина с меньшей вероятностью спровоцирует ADE, если будет нацелена на S2-субъединицу S-белка или другие консервативные антигенные детерминанты вирусных белков [58].

Методы, относящиеся к патогенетической терапии, включают в себя блокаду провоспалительных цитокинов, применение клеточной терапии, связанной с мезенхимальными стволовыми клетками и с НК-клетками, а также метод активации транскрипционного фактора Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2).

На данный момент для лечения COVID-19 ведутся клинические испытания средств, блокирующих цитокины или их рецепторы, относительно IL-6 (сарилумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб) [55–61], IL-1 β (анакинра) [62, 63], IFN- γ (эмапалумаб) [63], TNF- α (адалimumаб) [64], GM-CSF (намилумаб) [65], CCR5 (леронлимаб) [66]. С учётом того, что время полувыведения ТЦЗ из организма составляет более 7 дней, целесообразным является введение данного препарата пациентам до начала проявления симптомов цитокинового шторма. Вместе с тем, ведутся исследования по использованию ингибиторов янус-киназ (janus-kinase, JAK), например, барицитиниба, федрати-

ниба и руксолитиниба [60, 67–72]. Однако следует отметить, что ингибиторы JAK могут быть противопоказаны при смешанных инфекциях по причине снижения иммунореактивности [73]. Также, по мнению китайских исследователей, потенциальным средством для смягчения цитокинового шторма является мелатонин, обладающий противовоспалительными свойствами [74].

Использование клеточной терапии, связанной с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), широко распространено в регенеративной медицине благодаря иммуномодулирующему и противовоспалительному действию. В проведённых ранее исследованиях [75] было обнаружено, что инфузия аллогенных МСК влияет на степень выраженности интерстициального фиброза лёгких, способствуя его уменьшению. МСК мигрируют в очаг воспаления и экскретируют экзосомы, содержащие противовоспалительные цитокины, факторы роста и микроРНК, способствующие уменьшению интерстициального воспаления [6]. Это нашло применение в лечении ОРДС [76]. Таким образом, можно предположить, что применение МСК при тяжёлой пневмонии, ассоциированной с COVID-19, может являться эффективным средством лечения и профилактики, предотвращающим постпневмонический фиброз и хроническую дыхательную недостаточность у тяжёлых коморбидных пациентов.

Другой вид клеточной терапии основан на применении адаптивной иммунотерапии с помощью аллогенных НК-клеток. Препарат «СЫНК-001» на основе НК-клеток, полученных из гемопоэтических стволовых клеток плаценты, был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения пневмонии при COVID-19 [77]. Особое внимание привлекает ещё одно клиническое испытание генно-модифицированных НК-клеток с химерными рецепторами на основе NKG2D и ACE2. Ожидается, что внутриклеточная часть вызовет цитотоксическую реакцию, тем самым специфически уничтожив инфицированные клетки, а внеклеточная часть химерных рецепторов за счёт ACE2 либо NKG2D вступит во взаимодействие с поверхностью клеток, инфицированных SARS-CoV-2. Помимо этого, генно-модифицированные НК-клетки будут выделять суперагонист IL-15 для стимуляции обычных НК-клеток и блокатор GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) для купирования цитокинового шторма [78].

Последний из представленных методов патогенетической терапии — метод активации транскрипционного фактора Nrf2, обеспечивающего функционирование клеток в условиях электрофильного и окислительного стресса [27]. Nrf2 управляет экспрессией генов, участвующих в антиоксидантном ответе, редоксгомеостазе, биогенезе митохондрий и других про-

цессах. Активация этих генов защищает клетки от развития воспаления [79]: повышается экспрессия гемоксигеназы (HO1), ответственной за деградацию провоспалительных свободных гемов и образование противовоспалительных соединений, таких как СО и билирубин; НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы (NQO1), обладающей антиоксидантной активностью; а также ключевых ферментов биосинтеза глутатиона — основного клеточного антиоксиданта. Nrf2 также выступает в роли транскрипционного репрессора, снижающего количество мРНК и белков (цитокинов воспаления IL-1 β , IL-6 и TNF) в макрофагах [80]. Защитная роль активации Nrf2 при различных воспалительных реакциях продемонстрирована во многих экспери-

ментах на клетках эпителия дыхательных путей и сосудистого эндотелия [27].

Заключение

Таким образом, цитокиновый шторм играет ведущую роль в высоком уровне летального исхода, с ним связывают повреждение ткани и в некоторых случаях именно на него можно опираться при постановке диагноза COVID-19 при отрицательных тестах ПЦР. Новая коронавирусная инфекция опасна именно эффектами, вызываемыми гиперактивацией иммунной системы организма, а не самим вирусом. В связи с этим терапия должна быть направлена главным образом на купирование цитокинового шторма или минимизацию его действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z.
- who.int [Internet]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-37. Geneva: World Health Organization. [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20201005-weekly-epi-update-8.pdf>
- Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *The New England journal of medicine* 2020; 382 (13): 1199–1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
- Ziegler C., Allon S., Nyquist S., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020; 181(5): 1016–1035. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035.
- Wu C., Zheng M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor for COVID-2019, has significant expression in nasal and mouth tissue and is co-expressed with TMPRSS2 and not co-expressed with SLC6A19 in the tissues. *Research Square* 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-16992/v1.
- Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. — 2020. — Т. 11. — № 1. — С. 7–20. / Baklaushv V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubaliyeva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical Practice* 2020; 11 (1): 7–20. [in Russian]. doi:10.17816/clinpract26339.
- Chu H., Zhou J., Wong B.H., Li C., Chan J.F., Cheng Z-S. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T Lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis* 2016; 213 (6): 904–914. doi:10.1093/infdis/jiv380.
- Wang K., Chen W., Zhou Y-S., Lian J-Q., Zhang Z., Du P. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.14.988345.
- Zhang M.Y., Zhang Y., Wu X.D., Zhang K., Lin P., Bian H-J. et al. Disrupting CD147-RAP2 interaction abrogates erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Blood* 2018; 131(10): 1111–1121. doi:10.1182/blood-2017-08-802918.
- Seizer P., Gawaz M., May A.E. Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Res* 2014; 102 (1):17–23. doi:10.1093/cvr/cvu035
- Kanyenda L.J., Verdile G., Martins R., Meloni B.P., Chieng J., Mastaglia F. et al. Is cholesterol and amyloid- β stress induced CD147 expression a protective response? Evidence that extracellular cyclophilin A mediated neuroprotection is reliant on CD147. *J Alzheimer's Dis* 2014; 9 (3): 545–556. doi:10.3233/JAD-131442
- Bian H., Zheng Z-H., Wei D., Zhang Z., Kang W-X., Hao C-Q. et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *MedRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.21.20040691.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumo-
- nia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wang Z., Yang B., Li Q., Wen L., Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (15): 769–777. doi:10.1093/cid/ciaa272.
- Liu Y., Zhang C., Huang F., Yang Y., Wang F., Yuan J. et al. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Nat Sci Rev* 2020; 7 (6): 1003–1011. doi:10.1093/nsr/nwaa037.
- Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Whang H. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102789. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763.
- Xu B., Fan C.Y., Wang A.L., Zou Y.L., Yu Y.H., He C. et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infection* 2020; 81 (1): 51–60. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.012.
- Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Плотников Е.Ю., Лихванцев В.В. Молекулярные механизмы окислительного стресса. *Вестник интенсивной терапии*. — 2016. — № 3. — С. 13–21. / Grebenchikov O.A., Zabelina T.S., Filippovskaya Z.S., Gerasimenko O.N., Plotnikov E.Y., Likhvantsev V.V. Molekulyarnye mekhanizmy oksiditel'nogo stressa. *Vestnik Intensivnoi Terapii* 2016; 3: 13–21. [in Russian]
- Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А. Окислительный стресс и его коррекция карнозином. *Успехи современного естествознания*. — 2015. — № 4. — С. 106–113. / Yarygina E.G., Prokop'eva V.D., Bokhan N.A. Oxidative stress and its correction by carnosine. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya* 2015; 4: 106–113 [in Russian]
- Шошкин Р.А., Гребенчиков О.А. Активация транскрипционного фактора NRF2 как подход к предотвращению цитокинового шторма при COVID19. *Биохимия*. — 2020. — Т. 85. — № 4. — С. 978–983. / Zinovkin R.A., Grebenchikov O.A. Aktivatsiya transkriptsiionnogo faktora NRF2 kak podkhod k predotvrashcheniyu tsitokinovogo shthora pri COVID19. *Biochemistry* 2020; 85 (4): 978–983. [in Russian] doi:10.31857/S0320972520070118.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (4): 420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Heide R.S. et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (7): 681–686. doi:10.1101/2020.04.06.20050575.
- Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. — 2020. — Т. 58. — № 3. — С. 245–261. / Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2020; 58 (3): 245–261 [in Russian] doi:10.14412/1995-4484-2020-245-261.
- Siu K.L., Chan C.P., Kok K.H., Woo P.C., Jin D.Y. Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain. *Cellul Mol Immunol* 2014; 11: 141–149. doi:10.1038/cm.2013.61.
- biochemmack.ru [интернет]. Цитокиновый шторм при различных вариантах течения COVID-19 [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: https://www.biochemmack.ru/news/tsitokinovyy_sh torm_pri_razlichnykh_variantakh_techeniya_covid_19/ biochemmack.ru [internet].

- Tsitokinovyy shtorm pri razlichnykh variantakh techeniya COVID-19 [dostup ot 04.10.2020]. Dostup po sсылке: https://www.biochemmack.ru/news/tsitokinovyy_shtorm_pri_razlichnykh_variantakh_techeniya_covid_19/ [in Russian]
27. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-03111-8.
 28. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490): 473–474. doi: 10.1126/science.abb8925.
 29. Lui T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med* 2020; 12 (7): e12421. doi: 10.15252/emmm.202012421.
 30. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Inten Care Med* 2020; 46 (5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991.
 31. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
 32. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *MedRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.200448058.
 33. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180 (1): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 34. Wenjun W., Xiaqing L., Wu S., Chen S., Li Y., Nong N. et al. The definition and risk of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19 infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *J Infect Dis* 2020; 222 (9): 1444–1451. doi: 10.1093/infdis/jiaa387.
 35. Herold T., Jurinovic V., Annreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., Bergwelt-Baildon M. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 128–136. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
 36. Нечипуренко Ю.Д., Анашкина А.А., Матвеева О.В. Изменение антигенных детерминант S-белка вируса SARS-CoV-2 как возможная причина антителозависимого усиления инфекции и цитокинового шторма 2020 г. *Биофизика*. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 824–832. / *Nechipurenko Y.D., Anashkina A.A., Matveeva O.V.* Change of antigenic determinants of SARS-CoV-2 virus S-protein as a possible cause of antibody-dependent enhancement of virus infection and cytokine storm. *Biophysics* 2020; 65 (4): 824–832. [in Russian] doi: 10.31857/S0006302920040262.
 37. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q. et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virology* 2020; 94 (5): 2015–2019. doi: 10.1128/JVI.02015-19.
 38. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z. et al. Retracted article: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular & Molecul Immunol* 2020; 17 (8): 1–3. doi: 10.1038/s41423-020-0424-9.
 39. Bosteels C., Neyt K., Vanheerswynghels M., van Helden M.J., Sichien D., Debeuf N. et al. Inflammatory type 2 cDCs acquire features of cDC1s and macrophages to orchestrate immunity to respiratory virus infection. *Immunity* 2020; 52 (6): 1039–1056. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.005.
 40. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q. et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 2020; 94 (5): 2015–2019. doi: 10.1128/JVI.02015-19.
 41. Сунотницкий М. В. Слепые пятна вакцинологии. М.: Русская панорама, 2016. / *Supotnitskii M.V.* Слепые пятна вакцинологии. Moscow: Russkaya Panorama, 2016. [in Russian]
 42. Сунотницкий М. В. Неудобная иммунология. Актуальная инфектология. — 2016. — № 2 (11). — С. 73–93. / *Supotnitskii M.V.* Unwanted immunology. *Actual Infectol* 2016; 2 (11): 73–93. [in Russian]
 43. Yip M.S., Leung H.L., Li P.H., Cheung C.Y., Dutry I., Li D. et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Medical Journal* 2016; 22 (3): 25–31.
 44. Wang Q., Zhang L., Kuwahara K., Li L., Liu Z., Li T. et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates. *ACS Infect Dis* 2016; 2 (5): 361–376. doi: 10.1021/acinfed.6b00006.
 45. Jaume M., Yip M.S., Leung N.L., Cheung C.Y., Li H.P., Yeung Lee H.H. et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology J* 2014; 11 (82).
 46. Jia Y., Shen G., Zhang Y., Huang K-S., Ho H-Y., Hor W.S. et al. Analysis of the mutation dynamics of SARS-CoV-2 reveals the spread history and emergence of RBD mutant with lower ACE2 binding affinity. *BioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.04.09.034942.
 47. Зайчук Т.А., Нечипуренко Ю.Д., Адзубей А.А., Оникенко С.Б., Черешнев В.А., Зайнутдинов С.С. и др. Проблемы создания вакцин против бетакоронавирусов: антителозависимое усиление инфекции и вирус сендай как возможный вакцинный вектор. Молекулярная биология. — 2020. — Т. 54. — № 6. — С. 922–938. / *Zaichuk T.A., Nechipurenko Y.D., Adzubei A.A., Onikienko S.B., Chereshevnev V.A., Zainutdinov S.S.* et al. The challenges of vaccine development against beta-coronaviruses: antibody dependent enhancement and sendai virus as a possible vaccine vector. *Journal of Molecular Biology* 2020; 54 (6): 922–938. [in Russian]
 48. Zhang B., Liu S., Tan T., Huang W., Dong Y., Chen L. et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020; 158 (1): 9–13. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
 49. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2020; 117 (17): 9490–9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
 50. Jiang S., Hillyer C., Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Science & Society* 2020; 41 (5): 355–359. doi: 10.1016/j.it.2020.03.007.
 51. Wrapp D., de Vlieger D., Corbett K.S., Torres G.M., Wang N., van Breedam W. et al. Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-domain Camelid Antibodies. *Cell Press* 2020; 181 (5): 1004–1015. doi: 10.1101/2020.03.26.010165.
 52. Горшкова Е.Н., Василенко Е.А., Тиллиб С.В., Астраханцева И.В. Однодоменные антитела и биоинженерные препараты на их основе: новые возможности для диагностики и терапии. Медицинская иммунология. — 2016. — Т. 18. — № 6. — С. 505–520. / *Gorshkova E.N., Vasilenko E.A., Tillib S.V., Astrakhanseva I.V.* Single domain antibodies and bioengineering drugs on their basis: new opportunities for diagnostics and therapy. *Meditsinskaya Immunologiya* 2016; 18(6): 505–520. [in Russian] doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-505-520.
 53. Krah S., Schröter C., Zielonka S., Empting M., Valldorf B., Kolmar H. Single-domain antibodies for biomedical applications. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2016; 38 (1): 21–28. doi: 10.3109/08923973.2015.1102934.
 54. Koch C., Barrett D., Teachey T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15 (8): 813–822. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904.
 55. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (6): 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
 56. Liu B., Li M., Zhou Z., Guan X., Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmunity* 2020; 111: 102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
 57. helpricks.org [Internet] Химерные белки [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: <https://helpricks.org/4-9030.html>
 58. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England J Med* 2014; 371 (16): 1507–1517. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.
 59. Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04315298.
 60. Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04321993.
 61. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry: ChiCTR2000029765*. ChiCTR; 2020.
 62. Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COV-AID). *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04330638.
 63. Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients With COVID-19 Infection. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04324021.
 64. A clinical study for the efficacy and safety of Adalimumab Injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chin Clin Trial Registry: ChiCTR2000030089*. ChiCTR; 2020.
 65. Izana starts compassionate use study of potential Covid-19 drug. [Интернет]. — [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/izana-namilumab-covid-19-study/>
 66. Cytodyn.com [Internet]. Novant Health operates a fully integrated health-care system throughout four states. [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.cytodyn.com/newsroom/press-releases/detail/411/novant-health-initiatesphase-2-covid-19-trial-with>
 67. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Sissall R.S., Manson J.J. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 68. Stebbing J., Phelan A., Griffin I., Tucker C., Oechsle O., Smith D. et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet* 2020; 20 (4): 400–402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
 69. Wu D., Yang X.O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53 (3): 368–370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
 70. Safety and Efficacy of Baricitinib for COVID-19. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04340232.

71. Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study. (BARI-COVID). ClinicalTrials.gov; 2020. Identifier: NCT04320277.
72. Study of the Efficacy and Safety of Ruxolitinib to Treat COVID-19 Pneumonia. ClinicalTrials.gov; 2020. Identifier: NCT04331665.
73. Praveen D., Chowdary P.R., Aanandhi M.V. Baricitinib — a janusase kinase inhibitor — not an ideal option for management of COVID 19. Intern J Antimicrob Agents 2020; 55 (5): 105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.
74. Zhang R., Wang X., Ni L., Di X., Ma B., Niu S. et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. Life Sciences 2020; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
75. Averyanov A., Koroleva I., Konoplyannikov M., Revkova V., Lesnyak V., Kalshin V. et al. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline. STEM CELLS Translat Med 2020; 9 (1): 6–16. doi: 10.1002/sctm.19-0037.
76. Wilson J.G., Liu K.D., Zhuo H., Caballero L., McMillan M., Fang X. et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. The Lancet Respir Med 2015; 3 (1): 24–32. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70291-7.
77. globenewswire.com [Internet]. Sorrento to provide manufacturing support to celularity as CYNK-001 NK cell trial for COVID-19 begins enrolling patients. 2020. [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: globenewswire.com/news-release/2020/04/02/2010998/0/en/Sorrento-to-provide-manufacturing-support-to-celularity-as-cynk-001-NK-cell-trial-for-covid-19-begins-enrolling-patients.html.
78. A Phase I/II Study of Universal Off-the-shelf NKG2D-ACE2 CAR-NK Cells for Therapy of COVID-19. ClinicalTrials.gov; 2020. Identifier: NCT04324996.
79. Ahmed S.M., Luo L., Namani A., Wang X.J., Tang X. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. Biochimica et Biophysica Acta 2017; 1863 (2): 585–597. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.11.005.
80. Kobayashi E.H., Suzuki T., Funayama R., Nagashima T., Hayashi M., Sekine H. et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. Nat Commun 2016; 7: 11624. doi: 10.1038/ncomms11624.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ершов Антон Валерьевич — д. м. н. профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФГБНУ ФНКЦ РР, Москва. ORCID 0000-0001-5758-8552

Сурова Василиса Дмитриевна — студентка 3-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва. ORCID 0000-0002-1700-7757

Долгих Владимир Терентьевич — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Москва

Долгих Татьяна Ивановна — д. м. н., профессор, ведущий эксперт Центра внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований, Москва

Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*

*Т. С. КОМЕНКОВА, Е. А. ЗАЙЦЕВА

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Владивосток

Modern View on *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Resistance Mechanisms to Antibiotics

*T. S. KOMENKOVA, E. A. ZAITSEVA

Pacific State Medical University, Vladivostok

В настоящее время энтерококки всё чаще становятся этиологическими агентами разнообразных инфекционных патологий. Наиболее распространёнными видами, вызывающими большинство энтерококковых инфекций являются *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*. Оба вида демонстрируют природную низкоуровневую устойчивость к аминогликозидам, цефалоспорином, хинолонам, клиндамицину и ко-тримоксазолу. Кроме того, особенности их генома позволяют легко приобретать резистентность к другим, широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам, посредством мутаций или путём горизонтального переноса генетических детерминант устойчивости. В обзоре изложены современные знания о механизмах резистентности энтерококков к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, антибактериальные препараты, устойчивость, механизмы резистентности, гены резистентности.

Enterococci are currently becoming one of the major causative agents of various infectious diseases. *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* are the most common species causing enterococcal infections. Both species exhibit natural low-level resistance to aminoglycosides, cephalosporins, quinolones, clindamycin, and co-trimoxazole. In addition, the peculiarities of their genome make it easy to acquire resistance to other antibiotics widely used in clinical practice, through mutations or by horizontal gene transfer. The review represents current knowledge about the mechanisms of enterococcal resistance to the most commonly used antibiotics.

Keywords: *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; antibiotics; resistance; resistance mechanisms; resistance genes.

В настоящее время энтерококки всё чаще становятся этиологическими агентами инфекций кровотока, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей и др. [1–4]. Наиболее распространёнными видами, вызывающими заболевания человека, главным образом среди пожилых, мультиморбидных пациентов и/или пациентов с ослабленным иммунитетом, являются *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* [5, 6]. Энтерококки обладают способностью быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды. При этом высокая скорость рекомбинации ДНК помогает им формировать устойчивость ко многим антимикробным препаратам (АМП), используемым в клинической практике, и приводит к селекции высоковирулентных штаммов [7, 8]. Поэтому знание основных механизмов формирования резистентно-

сти у клинически значимых энтерококков поможет врачам выбрать правильную тактику ведения пациентов с инфекциями, ассоциированными с *E. faecalis* и *E. faecium*.

Формирование резистентности к антимикробным препаратам — генетически обусловленный процесс, ассоциированный с приобретением новой генетической информации при помощи одного из трёх процессов горизонтального переноса генов (horizontal gene transfer — HGT) или посредством модификации собственного генома (мутациями или изменением уровня экспрессии генов) [9–13].

Подвижные генетические элементы (mobile genetic elements, MGE) способны самостоятельно перемещаться как между бактериями (конъюгативные плазмиды и конъюгативные транспозоны), так и в пределах бактериальной клетки (транспозоны, генные кассеты, интегроны и др.) [9–11]. При этом происходит распространение генов, кодирующих ферменты, вовлечённые в инактивацию АМП и синтез модифицированных

© Т. С. Коменкова, Е. А. Зайцева

*Адрес для корреспонденции: пр-т Острякова, 2 пр-т Острякова, 2, Тихоокеанский ГМУ, г. Владивосток, Приморский край, 690002. E-mail: elza200707@mail.ru

мишеней действия [10, 11]. Приобретение подвижных детерминант резистентности посредством горизонтального переноса является одним из важнейших факторов эволюции бактерий и отвечает за возникновение и распространение устойчивости ко многим часто используемым противомикробным препаратам.

Известно, что бактерии способны приобретать чужеродный генетический материал с помощью трёх основных процессов: трансформации, трансдукции и конъюгации [14]. Конъюгация — наиболее эффективный механизм для горизонтального переноса генов в больничной среде, которая с высокой частотой происходит у бактерий в желудочно-кишечном тракте человека при воздействии АМП [14]. Перенос генетического материала при конъюгации обеспечивается мобильными генетическими элементами [10, 15]. Конъюгация является наиболее описанным и изученным процессом передачи ДНК у энтерококков. Их способность к конъюгации, как представителей нормальной кишечной флоры, делает энтерококки основным резервуаром генетической информации и тем самым приводит к передаче разнообразных признаков, в том числе антибиотикорезистентности, другим видам и родам микроорганизмов [16].

На данный момент появилась информация об изменении генетической информации у энтерококков с помощью трансдукции с участием бактериофагов [16].

Существенный вклад в формирование устойчивости к антибактериальным препаратам вносят мутации собственных генов бактерий, которые кодируют: 1) мишень антимикробного препарата, 2) системы эффлюкса и пориновые каналы, 3) регуляторы, подавляющие экспрессию транспортёров [9, 10]. Бактерии, характеризующиеся наличием мутаций в данных генах, приобретают значительное преимущество при селективном воздействии противомикробных средств [9, 10]. Формирование резистентности посредством мутации в бактериальной хромосоме в большей степени характерно для химиопрепаратов (сульфаниламидов, фторхинолонов и др.) [9, 10].

Энтерококки обладают природной устойчивостью (резистентностью низкого уровня) к действию широкого спектра антибактериальных препаратов, таких как хинолоны, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды [17]. Гены резистентности к АМП у них могут локализоваться на бактериальной хромосоме и мобильных генетических элементах (плазмидах или транспозонах) [16].

Бета-лактамы АМП. Бензилпенициллин и ампициллин — наиболее активные бета-лактамы в отношении энтерококка, являются пре-

паратами выбора для лечения энтерококковых инфекций [17].

Механизм действия бета-лактамов связан с ингибированием пенициллин-связывающих белков (ПСБ), ответственных за образование наиболее распространённого типа поперечных связей пептидогликана ($4 \rightarrow 3$), основного полимера бактериальной клеточной стенки, придающего микроорганизмам постоянную форму [18]. Угнетение данных структур приводит к нарушению формирования клеточной стенки и гибели бактерий.

По последним данным у *E. faecalis* имеются шесть предполагаемых генов, ингибирующих ПСБ, три из которых класса А (*ponA*, *pbpF*, *pbpZ*) и три — класса В (*pbp5*, *pbpA*, *pbpB*) [19].

Формирование резистентности энтерококков к АМП класса бета-лактамов обусловлена механизмами «модификации мишени действия» (за счёт продукции низкоаффинного ПСБ) и «инактивации антибиотика» (продукции фермента бета-лактамазы) [19–21].

Механизм резистентности к пенициллинам через продукцию β -лактамаз чаще встречается у *E. faecalis*, чем у остальных энтерококков, универсален для всех энтерококков, конститутивен, является низкоуровневым и инокулюм-зависимым [22, 23]. Первоначально ген *blaZ*, кодирующий β -лактамазу, был описан у золотистого стафилококка [19]. Последующий анализ данного гена у энтерококка показал идентичность нуклеотидной последовательности с геном *blaZ Staphylococcus aureus*, и предполагает передачу данного гена от стафилококка к энтерококку [21, 24]. Первый изолят *E. faecalis*, продуцирующий β -лактамазу, был выделен в США в 1981 г. [21]. Позднее β -лактамазопозитивные штаммы *E. faecalis* были изолированы от пациентов в Ливане, Аргентине, Чили, Таиланде и Индии [21, 22, 25]. Несмотря на это, случаи выявления энтерококков, продуцирующих β -лактамазу, остаются редкими.

Высокоуровневая резистентность к пенициллинам у *E. faecalis* и *E. faecium* может быть связана со сверхэкспрессией низкоаффинного ПСБ и/или с мутациями в генах, кодирующих пенициллинсвязывающие белки (*pbp4* и *pbp5*) [26].

Установлено, что развитие высокоуровневой устойчивости *E. faecalis* к имипенему (минимальная подавляющая концентрация — МПК 32 мкг/мл) и ампицилину (МПК 16 мкг/мл) может зависеть от наличия двух точечных мутаций в *pbp4* (Tyr605His и Pro520Ser) [19]. V. H. Infante и соавт. [27] обнаружили другой вариант аминокислотной замены в *pbp4* (Asp573Glu), который связан с увеличением МПК пенициллина.

У *E. faecium* описывают различные аминокислотные замены, присутствующие в резистентных кли-

нических изолятах [28]. L. V. Rice [28] с соавт. выявили несколько точечных мутаций в *pbp5* (Met485Ala в сочетании с добавлением серина в 466 положении), которые придавали высокоуровневую устойчивость к ампициллину (МПК > 128 мкг/мл).

Ещё один механизм резистентности к бета-лактамам выявлен у *E.faecium*, опосредованный продукцией фермента L,D-транспептидазы (Ldtfm), который образует необычные (3 → 3) пептидогликановые поперечные сшивки [18]. Ldtfm гомологи встречаются спорадически среди таксономически отдалённых бактерий, указывая на то, что резистентность опосредованная L,D-транспептидазой может возникать у различных патогенов [18].

Аминогликозиды. Бактерицидное действия аминогликозидов связано с необратимым угнетением начальных этапов синтеза белка на уровне рибосом.

Энтерококки обладают природной устойчивостью к низким концентрациям аминогликозидов. Считается, что факультативный анаэробный метаболизм энтерококков ограничивает поглощение данных антибиотиков, тем самым обеспечивая их низкоуровневую резистентность (МПК от 4 мкг/мл до 256 мкг/мл для различных представителей этой группы антибиотиков) [19, 29–31].

Несмотря на наследственную резистентность к аминогликозидам энтерококки могут приобретать плазмиды, несущие детерминанты аминогликозид-модифицирующих ферментов [31]. Всё это приводит к появлению высокоуровневой устойчивости к аминогликозидам (МПК > 2000 мкг/мл — для стрептомицина и 500 мкг/мл — для гентамицина) и устраняет синергический бактерицидный эффект комбинированного воздействия антибиотиков. Высокоуровневая резистентность энтерококков к гентамицину (high level gentamicin resistance — HLGR) и стрептомицину (high level streptomycin resistance — HLSR) обусловлена работой двух механизмов: 1) модификацией участков связывания антибиотика на рибосоме, осуществляемой хромосомно-закодированной метилтрансферазой EfmM (*E.faecium methyltransferase*); 2) инак-

тивацией антибиотика за счёт продукции аминогликозид-превращающих ферментов [19, 30–32].

Существует три типа аминогликозид-модифицирующих ферментов: ацетилтрансферазы (aminoglycoside acetyltransferases, AAC), аденилилтрансферазы (aminoglycoside nucleotidyltransferases, ANT) и фосфотрансферазы (aminoglycoside phosphotransferases, APH) [32, 33]. Аденилилтрансферазы и фосфотрансферазы модифицируют гидроксильную группу аминогликозидов, а ацетилтрансферазы действует на аминогруппу. В результате чего происходит изменение структуры АМП, которое не позволяет ему связываться с рибосомой бактериальной клетки [32, 33].

Одним из наиболее распространённых среди фосфотрансфераз является APH(3'), обуславливающий устойчивость энтерококков к канамицину [34–37]. Данный фермент кодируется *aph(3')-IIIa* геном, расположенным на плазмиде рJH1 вместе с детерминантами устойчивости к стрептомицину и макролидам [38]. Ген *aph(3')-IIIa* был обнаружен от 40,4% до 100% у *E.faecalis* [34–37].

У энтерококков описаны гены, кодирующие фосфотрансферазы, локализованные на хромосоме (*aph(2'')-Ib* и *aph(2'')-Id*) и на плазмиде (*aph(2'')-Ic*).

Ген *aph(2'')-Ib* впервые был обнаружен в изолятах *E.faecium* и кодировал ферменты, которые придают устойчивость к канамицину, гентамицину, тобрамицину, нетилмицину и дибекацину (табл. 1) [31].

Ген *aph(2'')-Ic*, обуславливающий резистентность к канамицину, тобрамицину и гентамицину впервые был выявлен у *E.gallinarum* [31]. Однако среди изолятов *E.faecalis* до настоящего времени генов *aph(2'')-Ib* и *aph(2'')-Ic* обнаружено не было [37, 39].

Ген *aph(2'')-Id*, первоначально обнаруженный в *E.casseliflavus*, с высоким уровнем резистентности к гентамицину, выявлен у клинического изолята *E.faecalis*, устойчивого к ванкомицину [40].

Аденилилтрансферазы осуществляют инактивацию молекул аминогликозидных препаратов путём присоединения аденина [33]. У энтерокок-

Таблица 1. Гены, детерминирующие резистентность энтерококков к аминогликозидам [31]

Ген резистентности	Гентамицин	Стрептомицин	Тобрамицин	Амикацин	Канамицин	Нетилмицин	Дибекацин
<i>aac(6)-Ie-aph(2'')-Ia</i>	+	—	+	+	+	+	+
<i>aph(2'')-Ib</i>	+	—	+	—	+	+	+
<i>aph(2'')-Ic</i>	+	—	+	—	+	—	—
<i>aph(2'')-Id</i>	+	—	+	—	+	+	+
<i>aph(3')-IIIa</i>	—	—	—	+	+	—	—
<i>aac(6)-Ii</i>	—	—	+	—	+	+	н. д.
<i>ant(3'')-Ia</i>	—	+	—	—	—	—	—
<i>ant(4'')-Ia</i>	—	—	+	+	+	—	н. д.
<i>ant(6'')-Ia</i>	—	+	—	—	—	—	—

Примечание. «+» — наличие гена; «—» — отсутствие гена; н. д. — нет данных.

Таблица 2. Характеристика часто выявляемых фенотипов резистентности к гликопептидам у энтерококков (переведено с иностранного языка [45])

Резистентность	Приобретённая		Природная
	высокоуровневая	варибельная	
Фенотип	VanA	VanB	VanC
Ванкомицин, МПК (мг/л)	64–1000	4–1000	2–32
Тейкопланин, МПК (мг/л)	16–512	0,5–1	0,5–1
Модификация мишени	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
Экспрессия гена	Индукцибельная	Индукцибельная	Конститутивная или индуцибельная
Локализация гена резистентности	Плазмида или хромосома	Плазмида или хромосома	Хромосома
Мобильный элемент	Tn1546	Tn1547	
Встречается среди видов энтерококков	<i>E.faecalis</i> <i>E.faecium</i>	<i>E.faecalis</i> <i>E.faecium</i>	<i>E.gallinarum</i> <i>E.casseliflavus</i>

ков известно четыре гена, кодирующие аденилтрансферазы — *ant(6')-Ia*, *ant(3'')-Ia*, *ant(4')-Ia* и *ant(9)-Ia*. Плазмидные гены *ant(6')-Ia* и *ant(3'')-Ia* придают высокоуровневую резистентность только к стрептомицину (МПК ≥ 1000 мкг/мл) [31]. Ген *ant(4')-Ia* обуславливает устойчивость к более широкому спектру аминогликозидных препаратов, а именно к тобрамицину, амикацину и канамицину [31]. Ген *ant(9)-Ia*, расположенный на плазмиде или транспозоне, кодирует устойчивость к спектиномицину [41].

Ацетилтрансферазы (aminoglycoside acetyltransferases, AAC) — ферменты, которые ацетилируют аминогруппы молекулы аминогликозидных препаратов с использованием в качестве кофактора ацетил коэнзим А [33]. Выработка энтерококками фермента AAC(6')-Ii обуславливает резистентность к тобрамицину, канамицину и нетилмицину, а также приводит к заметному снижению синергизма комбинации пенициллинов с аминогликозидами [31]. Образование AAC(6')-Ii кодируется одноименным хромосомным геном — *aac(6')-Ii* [41], который на сегодняшний день обнаружен только в изолятах *E.faecium* [35].

Наиболее клинически значимым геном энтерококков является *aac(6')-aph(2'')-Ia*, кодирующий одноименный бифункциональный фермент AAC(6')-APH(2'')-Ia, обуславливающий устойчивость к гентамицину, тобрамицину, амикацину, канамицину, нетилмицину и дебеквацину, но не стрептомицину [31]. Ген *aac(6')-aph(2'')-Ia* находится в составе транспозона Tn5281, расположенного либо на плазмиде, либо в хромосомной ДНК [35]. Данный ген встречается у всех энтерококков, обладающих высокоуровневой устойчивостью к гентамицину (МПК ≥ 500 мкг/мл) [39, 42]. Однако в литературе появились сообщения о выявлении изолятов энтерококков с высокоуровневой резистентностью к гентамицину, не несущие ген *aac(6')-aph(2'')-Ia* [37]. Напротив, N. Kobayashi. и соавт. [34] и S.M. Donabedian и соавт. [43] обнаружили *aac(6')-aph(2'')-Ia* у энтерококков с низким уровнем резистентности к гентамицину.

Гликопептиды и липогликопептиды. Гликопептиды, такие как ванкомицин и тейкопланин, ингибируют синтез клеточной стенки бактерий путём образования водородных связей с концевыми аминокислотными остатками D-Ala-D-Ala — субъединиц пептидогликана [19]. Устойчивость к ванкомицину может быть высокого (МПК > 64 мкг/мл) и низкого уровня (МПК от 4 до 32 мкг/мл).

На сегодняшний день у энтерококков описаны восемь фенотипических вариантов приобретённой резистентности к гликопептидам (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, VanN) и один тип природной устойчивости (VanC) [19, 20, 26, 44].

Механизм резистентности энтерококков к данным антибиотикам основан на замене D-Ala-D-Ala на D-Ala-D-Lac (фенотипы VanA, VanB, VanD, VanM) или реже на D-Ala-D-Ser (фенотипы VanC, VanE, VanG, VanL, VanN). Уровень резистентности зависит от типа аминокислотной замены. D-Ala-D-Ser обеспечивает низкоуровневую резистентность, снижая аффинность к антибиотику примерно в семь раз. Устойчивость высокого уровня связана с D-Ala-D-Lac, которое уменьшает сродство с антибиотиком примерно в 1000 раз. Замена аминокислотных остатков происходит с участием нескольких ферментов, кодируемых *van* опероном [19, 20].

Фенотип VanA является наиболее распространённым и обеспечивает высокий уровень резистентности энтерококков к ванкомицину и тейкопланину, опосредованный транспозоном Tn1546 (табл. 2) [45]. Детерминанты устойчивости фенотипа VanA, локализируются на плазмидах или на хромосомах [19, 20, 45] (см. табл. 2). Экспрессия генов устойчивости находится под регуляцией двухкомпонентной регуляторной системы. Эта система состоит из гистидин киназы VanS и регулятора цитоплазматического ответа VanR. VanS и VanR активируют транскрипцию генов, ответственных за синтез депсипептида D-Ala-D-Lac, который приводит к увеличению уровня резистентности к ванкомицину.

Фенотип VanB кодирует варибельную устойчивость к ванкомицину, которая как и у фенотипа VanA связана с синтезом депсипептида D-Ala-D-Lac вместо D-Ala-D-Ala. Оперон *vanB* содержит гены, кодирующие дегидрогеназу, лигазу и дипептидазу, которые имеют высокий уровень идентичности последовательностей (67–76%) с соответствующими белками *vanA* оперона. Однако сенсорная киназа (*VanS_B*) и регулятор ответа (*VanR_B*) отдалённо схожи с их гомологом VanA (идентичность последовательностей 34 и 23%, соответственно) [19]. Штаммы с таким фенотипом остаются чувствительными к тейкопланину. Важно отметить, что устойчивость к тейкопланину может возникать в результате мутаций в сенсорной киназе или ухудшения регуляторной способности фосфатазы *VanS_B*, что приводит к экспрессии генов резистентности.

Детерминанты устойчивости фенотипа VanB локализируются на плаزمиде или на хромосомах [19, 20]. При этом ген *vanB* обнаружен в транспозоне Tn1547, который является частью более крупных конъюгативных хромосомно-расположенных элементов (от 90 до 250 kb) [46].

Штаммы энтерококков с фенотипом VanC обладают природной устойчивостью к низким концентрациям ванкомицина (МПК от 2 до 32 мг/л) и чувствительны к тейкопланину. Механизм резистентности основан на замене D-Ala-D-Ala на D-Ala-D-Ser, для чего требуется координированная работа трёх генов: *vanT* (кодирует связанную с мембраной VanT сериновую рацемазу, продуцирующую D-Ser), *vanC* (кодирует синтез D-Ala-D-Ser) и *vanXYc* (кодирует белок VanXYc, позволяющий гидролизовать предшественников, оканчивающихся на D-Ala) [45]. Кластер генов, контролирующих этот фенотип, локализован на хромосоме [47]. Данный тип устойчивости имеет наименьшее клиническое значение и встречается преимущественно у *E.gallinarum* и *E.casseliflavus* [20]. В то же время появляются сведения об обнаружении гена *vanC* у *E.faecalis* и *E.faecium*, изолированных от человека, животных и объектов окружающей среды [44, 47, 48]. Считается, что детекция *vanC* у *E.faecalis* и *E.faecium* возможно является результатом горизонтального переноса гена от *E.gallinarum* между различными видами энтерококков [44, 47].

Гликопептид-зависимые штаммы. Клинически важным явлением, которое появилось у некоторых энтерококков VanA- и VanB-типа, является зависимость от гликопептидов. Эти штаммы не только устойчивы к ванкомицину и/или к тейкопланину, данные АМП необходимы для их роста. Варианты гликопептид-зависимых *E.faecalis* и *E.faecium* были выделены от пациентов, получавших ванкомицин в течение

длительного периода [49]. Появление этого фенотипа обусловлено мутацией в гене, кодирующем D-Ala:D-Ala-лигазу [50]. Поскольку эти штаммы требуют особых условий роста, их распространённость недооценивается. Предполагается, что реверсия к независимости от ванкомицина происходит в результате мутаций в сенсорных киназах *VanS* или *VanSB*, которые способствуют конститутивной продукции D-Ala-D-Lac, или в *ddl* гене, восстанавливая синтез D-Ala-D-Ala, что приводит к формированию VanB фенотипа [45].

Даптомицин — циклический липопептид, механизм действия, которого заключается в его взаимодействии с цитоплазматической мембраной (ЦМ) бактерии через кальций-зависимую вставку его гидрофобного фрагмента, приводящее к изменению мембранного потенциала и проницаемости [51].

Механизм устойчивости к даптомицину до конца не изучен. Известно, что резистентность к данному препарату связана с различными структурными и функциональными модификациями, такими как увеличение относительного положительного поверхностного заряда, утолщение, перисептальные выпячивания и изменение состава жирных кислот клеточной стенки [52]. Кроме того, мутации в генах, кодирующих регуляторные системы (*LiaFSR* и *YucFGHIJ*), и генах, участвующих в метаболизме фосфолипидов (*gdpD* и *cls*), связаны с развитием устойчивости к даптомицину [53].

LiaFSR представляет собой трёхкомпонентную систему ответа на стресс, которая регулирует целостность клеточной стенки [53, 54]. Удаление гена регулятора ответа (*LiaR*) приводит к повышенной восприимчивости к даптомицину. *LiaR*-регулируемый белок (*LiaX*), запускает защитное ремоделирование цитоплазматической мембраны. С-концевой домен *LiaX* ингибирует систему *LiaFSR*, а его отсутствие приводит к активации перераспределения анионных фосфолипидов. N-концевой домен, высвобождаясь во внеклеточную среду, связывает даптомицин, что приводит к активации системы *LiaFSR* и формированию даптомицинорезистентного фенотипа. Штаммы, которые проявляют *LiaX*-опосредованное ремоделирование ЦМ и устойчивость к даптомицину, демонстрируют повышенную вирулентность [54].

Также было доказано, что удаление изолейцина в 177 позиции в гене *liaF E.faecalis* приводит к увеличению МПК для даптомицина с 1 до 4 мкг/мл и устойчивости к данному препарату [55].

Считается, что точечные мутации в генах *liaFSR*, являются первым событием в поэтапном накоплении геномных мутаций, которые приводят к даптомицинорезистентному фенотипу [56].

Интересно, что развитие устойчивости к даптомицину обратно связано с повышенной восприимчивостью к β -лактамам [57]. Отмечено, что комбинации даптомицина с ампициллином, цефтриаксоном или цефтаролином являются синергетическими *in vitro* и улучшают клинические исходы пациентов [57]. Последние данные показали, что синергизм с ампициллином зависит от изменений в LiaFSR. Выяснение механизма этого взаимодействия требует дальнейшего изучения.

Оксазолидиноны. Формирование резистентности энтерококков к оксазолидинонам происходит по механизмам типов «модификация мишени действия антибиотика» и «рибосомальная защита» [19, 58].

Линезолид ингибирует синтез белка путём связывания с 23S рРНК на 50S субъединице рибосомы [20, 56, 59]. Наиболее распространённым механизмом устойчивости энтерококков к данному препарату являются мутации в генах, кодирующих 23S рРНК [20, 56, 59]. Следует отметить, что энтерококки, как и многие другие бактерии, несут множественные копии гена 23S рРНК, а количество мутировавших аллелей коррелирует с фенотипом резистентности [19]. На сегодняшний день выявлено шесть мутаций в 23S рРНК (G2576T, G2505A, U2500A, G2447U, C2534U, G2603U). Наиболее часто встречающаяся мутация — G2576T, которая определяет также устойчивость к тедизолиду [26, 60]. Кроме того, мутации в рибосомальных белках L3 (*rplC*) и L4 (*rplD*), при отсутствии мутации G2576T и гена *cfr*, приводят к низкоуровневой резистентности к линезолиду у энтерококков [61]. Вышеупомянутые механизмы резистентности не являются переносимыми, появление и закрепление мутаций связано с предыдущим воздействием и длительностью терапии данным препаратом [19, 26, 59].

Другие механизмы устойчивости к линезолидам включают метилирование аденина в 2503 позиции 23S рРНК с помощью метилтрансферазы Cfr, кодируемой одноимённым геном — *cfr* (chloramphenicol-*t*forfenicol resistance gene), в результате чего происходит модификация мишени действия линезолида [19, 59]. Данный ген впервые был выявлен у *Staphylococcus sciuri* и предположительно отвечал за устойчивость к хлорамфениколу и флорфениколу [62]. Последующие исследования показали, что ген *cfr* способен придавать устойчивость как минимум к пяти классам антибиотиков, включая линезолид (но не тедизолид) [59, 63]. Фенотип резистентности, опосредованный Cfr метилтрансферазой, обозначают PhLOPSA, аббревиатурой устойчивости к фениколам (phenicols), линкозамидам (lincosamides), оксазолидинонам (oxazolidinones), плевромутилинам (pleuromutilins) и стрептогра-

мину А (streptogramin A) [59, 63, 64]. Первые сообщения о наличии данного гена у клинических изолятов энтерококков появились в 2011 г. [65]. За десятилетие *cfr*-несущие энтерококки (чаще *E.faecium*) были обнаружены во всем мире: в Китае [66], США [67], Германии [68], Великобритании [69], Таиланде [59] и Италии [70]. Исследование линезолидоустойчивого *E.faecalis* (МПК > 32 мг/л), выделенного в Таиланде [59] показало, что ген *cfr* расположен на конъюгативной плазмиде размером 97 kb и фланкирован IS256-подобной инсерционной последовательностью, которая сходна с последовательностями других плазмид, несущих *cfr*, ранее идентифицированных у стафилококков [71].

Механизмы немутационной устойчивости оксазолидинонов связаны и с работой генов *optrA* и *poxtA*, находящихся на мобильных генетических элементах энтерококков. Белки OptrA и PoxtA, гомологичные на 32%, принадлежат к семейству ABC-F протеинов (белки, определяющие множественную лекарственную устойчивость). Работая по механизму «рибосомальная защита», они определяют резистентность к фениколам, оксазолидинонам и тетрациклинам [58, 72, 73].

Тетрациклины. Препараты этой группы оказывают бактериостатический эффект, механизм которого опосредован угнетением синтеза белка, при связывании препарата с 30S субъединицей бактериальной рибосомы [19]. Известно два механизма резистентности к тетрациклинам: «эффлюкс» — активное выведение антибиотика и «рибосомальная защита». Гены *tetK* и *tetL*, кодирующие эффлюкс, являются плазмидными детерминантами, придающие устойчивость к тетрациклину, но не к миноциклину. Гены *tetM*, *tetO* и *tetS* — детерминанты хромосомной резистентности к доксициклину, миноциклину и тетрациклину [19].

Тигециклин — новый синтетический антибиотик, полученный путём структурного изменения тетрациклина. Подобно тетрациклинам, тигециклин связывается с 16S рРНК 30S субъединицы рибосомы [56, 74]. На сегодняшний день известны единичные случаи устойчивости энтерококков к тигециклину. Тигециклинорезистентные энтерококки были обнаружены в Испании [74], Германии [75], Великобритании [76], Португалии [77], Ирландии и Италии [56]. Чаще данная устойчивость встречается у клинических изолятов *E.faecalis* и *E.faecium*. Однако есть сообщения об обнаружении тигециклинорезистентных *E.faecalis*, выделенных от здоровых людей, мяса птицы и свиней [77]. Резистентность энтерококков к тигециклину ассоциирована с повышенной экспрессией генов *tetM*, *tetL* и мутациями в *rpsJ*, кодирующий белок S10 рибосомной субъединицы 30S [78]

tetM — наиболее часто встречающаяся детерминанта устойчивости к тетрациклину у энтерококков [79, 80]. Данный ген связан с конъюгативными транспозонами, относящимися к семейству Tn916 / Tn1545 [81]. Продукт гена *tetM* влияет на механизм биосинтеза белка, что приводит к устойчивости к тетрациклину *in vivo* и *in vitro*. TetM позволяет аминокислот-тРНК связываться с акцепторным сайтом рибосомы, несмотря на присутствие концентраций тетрациклина, которые обычно ингибируют трансляцию [82]. Кроме того, в ряде независимых экспериментов была показана важность сверхэкспрессии белка TetM и/или мутации в гене *tetM* у энтерококков, проявляющих резистентность к тигециклину [78, 83].

Анализ нуклеотидных последовательностей *tetM* и *tetO* показал 76% идентичности, что указывает на то, что данные гены имеют общего предка, но в отличие от *tetM*, ген *tetO* встречается значительно реже [79, 80, 84].

Ген *tetS* также редко обнаруживается среди клинических изолятов энтерококков и не детектируется у штаммов, выделенных от животных [84].

До недавнего времени считалось, что ещё один ген — *tetU*, впервые обнаруженный на плазмиде рKQ10 у *E.faecium*, ответственен за устойчивость к тетрациклину [85]. Впоследствии *tetU* выявлен у ванкомициноустойчивого *Staphylococcus aureus* [86]. На основании низкого уровня гомологии последовательностей с белком TetM было предположено, что продукт гена *tetU* также опосредует защиту рибосомы от тетрациклинов [85]. При дальнейшем изучении было доказано, что *tetU* не придаёт устойчивость к тетрациклину, а является 3'-концом гена *rep*, кодирующего белок инициатора репликации [87].

TetL и TetK являются представителями семейства эффлюксных насосов MFS (Major Facilitator Superfamily) [83]. Известно, что TetK экспортирует только тетрациклин, а TetL — тетрациклин и миноциклин из клетки, снижая внутриклеточную концентрацию данных лекарственных средств и защищая бактериальные рибосомы [83]. Детерминанты эффлюксных белков — *tetK* и *tetL* располагаются на плаزمиде [88].

tetL является вторым по распространённости геном устойчивости к тетрациклину [80, 89]. В независимых исследованиях было продемонстрировано, что энтерококки часто несут различные *tet* гены, ответственные за разные механизмы устойчивости к тетрациклину (эффлюкс и рибосомальная защита) [89, 90]. Кроме того, экспериментально доказано, что суперэкспрессия сразу двух генов *tetL* и *tetM* придаёт энтерококкам устойчивость к тигециклину [83].

Макролиды, линкозамиды и стрептограмин Б. Хинупристин и далфопристин — антибиотики

группы линкозамидов, являющиеся полусинтетическими производными пристинамицина и стрептограмина А. Механизм действия связан с ингибированием биосинтеза белка в результате взаимодействия с 50S субъединицей бактериальной рибосомы [19]. Данное сочетание антибиотиков эффективно против *E.faecium*, но не *E.faecalis*. *E.faecalis* обладает хромосомным геном *lsa* [91]. Данный ген кодирует белок, точная функция которого остаётся неизвестной. Однако его наличие обеспечивает *E.faecalis* природную резистентность к стрептограмину А и линкозамиду и объясняет отсутствие действия хинупристина и далфопристина против этих микроорганизмов [91].

Среди энтерококков широко распространён фенотип MLSB (устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину Б), механизм возникновения которого связан с диметилированием остатков аденина в 23S рРНК в рибосомальной субъединице 50S, что приводит к снижению связывания макролидов с рибосомами [19]. Этот тип устойчивости кодируется чаще геном *ermB*, редко энтерококки этого фенотипа могут иметь ген *ermA*. Гены резистентности фенотипа MLSB расположены на плазмиде, транспозоне (Tn917) или близкородственных детерминантах [41, 92]. Известно, что часто плазмиды, формирующие MLSB фенотип резистентности, кодируют устойчивость к другим АМП [92]. Перекрёстная резистентность со всеми макролидами возникает в результате модификации A2508 23S рРНК ферментом метилазой, кодируемой различными генами, чаще всего *ermB*, в отличие от модификации A2503 метилтрансферазой Cfr при устойчивости к линезолиду [93].

Хинолоны. В основе противомикробного действия фторхинолонов лежит блокада двух жизненно важных ферментов бактериальной клетки: ДНК-гиразы (топоизомераза II типа) и топоизомеразы IV типа, ответственных за суперспирализацию и сохранение плотно упакованной спиралевидной структуры ДНК. ДНК-гираза релаксирует положительные супервитки, которые препятствуют синтезу ДНК, заменяя их на отрицательные, тем самым обеспечивая движение ДНК-полимеразы по ДНК. Топоизомераза IV типа отделяет недавно реплицированную взаимосвязанную двойную спираль ДНК до деления клетки. Воздействие хинолонов на комплекс фермент/ДНК приводит к нарушению непрерывности ДНК и остановке репликации [19].

Данные ферменты состоят из двух субъединиц: ДНК-гираза — из GyrA и GyrB, а топоизомераза IV типа — из ParC и ParE. Мишени действия фторхинолонов у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов отлича-

ются. У грамотрицательных организмов основной мишенью является ДНК-гираза, кодируемая *gyrA* [94]. У грамположительных бактерий, в том числе у *E.faecalis* и *E.faecium*, основная мишень действия — топоизомераза IV, кодируемая *parC*. Мутации в данном гене приводят к резистентности низкого уровня, наличие же дополнительных мутаций в *gyrA* формирует высокоуровневую устойчивость [94–96].

К хинолонам энтерококки обладают природной низкоуровневой резистентностью. Кроме этого, описаны механизмы приобретённой резистентности к высоким концентрациям данных антибиотиков. Мутации генов-мишеней, в частности аминокислотные замены субъединицы А (*GyrA*) ДНК-гиразы и субъединицы С (*ParC*) топоизомеразы в детерминантных участках резистентности к хинолонам, описанные у *E.faecium* и *E.faecalis*, изменяют аффинность к антибиотикам [95].

Активное выведение антибиотика через эффлюксные насосы — второй механизм устойчивости к хинолонам, обнаруженный у *E.faecium* и *E.faecalis* [97].

Третий механизм устойчивости, описанный у *E.faecalis*, опосредован геном *qnr*. Данный ген кодирует белок, уменьшающий связывание хинолона с ДНК и последующее образование комплекса хинолон-гираза [98].

Имеются данные, что между разными поколениями хинолонов наблюдается различное угнетение данных ферментов. Топоизомераза IV более чувствительна, чем ДНК-гираза, к ингибированию левофлоксацином, цiproфлоксацином, спарфлоксацином, тосуфлоксацином и гаифлоксацином [98].

Предполагается участие хромосомно-закодированного пентапептида EfsQng в защите *E.faecalis* от эффектов хинолонов путём изменения

действия гиразы в клетках. Данный белок уменьшает связывание ДНК-гиразы и топоизомеразы IV с хромосомной ДНК, что приводит к снижению количества доступных мишеней на бактериальной хромосоме [19, 41, 98].

Доказано, что предыдущее воздействие фторхинолонов также связано с наличием хромосомных мутаций в генах, кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, расположенных в детерминантных участках устойчивости к хинолонам (QRDR — quinolone-resistance determining region) [96, 98].

Таким образом, *E.faecalis* и *E.faecium* обладают резистентностью ко многим антибактериальным препаратам с разным механизмом действия. В условиях растущего и повсеместного использования противомикробных препаратов энтерококки способны быстро адаптироваться, формируя устойчивость к данным соединениям через сложное взаимодействие различных механизмов по множеству эволюционных траекторий. Понимание механизмов, благодаря которым энтерококки становятся устойчивыми к антибиотикам, имеет первостепенное значение для разработки новых стратегий, направленных на ограничение возникновения и распространения резистентности, что требует дополнительных и разносторонних исследований.

Финансовая поддержка. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90036.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Коменкова Т. С. — поиск и анализ литературы, написание текста; Зайцева Е. А. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н., Крукович Е.В., Коменкова Т.С., Феоктистова Ю.В. Дифференцированные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей с учётом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*. Тихоокеанский медицинский журнал. — 2019. — № 4 (78) — С. 60–65 / Melnikova E.A., Zaitseva E.A., Luchaninova V.N., Krukovich E.V., Komenkova T.S., Feoktistova Yu.V. Differentiated approaches to the treatment of urinary tract infection in children taking into account the etiological factor *Enterococcus faecalis*. Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal 2019; 4 (78): 60–65 [in Russian] doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65
2. Shrestha L.B., Baral R., Poudel P., Khanal B. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. BMC Pediatr 2019; 19 (1): 36. doi:10.1186/s12887-019-1410-1
3. Weber S., Hogardt M., Reinheimer C., Wichelhaus T.A., Kempf V.A.J., Kessel J. et al. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci are associated with a decreased survival in patients with hematological diseases. Ann Hematol 2019; 98 (3): 763-773. doi:10.1007/s00277-019-03607-z URL
4. Zhao-Fleming H.H., Wilkinson J.E., Larumbe E., Dissanaike S., Rumbaugh K. Obligate anaerobes are abundant in human necrotizing soft tissue infection samples — a metagenomics analysis. APMIS 2019; 127 (8): 577–587. doi:10.1111/apm.12969
5. Libertucci J., Bassis C.M., Cassone M., Gibson K., Lansing B., Mody L. et al. Bacteria Detected in both Urine and Open Wounds in Nursing Home Residents: a Pilot Study. mSphere 2019; 4 (4): e00463-19. doi:10.1128/mSphere.00463-19
6. Bi R., Qin T., Fan W., Ma P., Gu B. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. J Glob Antimicrob Resist 2018; 13: 11–19. doi: 10.1016/j.jgar.2017.10.018.
7. Mete E., Kaleli I., Cevahir N., Demir M., Akkaya Y., Kirazli Satilmis Ö. Evaluation of virulence factors in enterococcus species. Mikrobiyol Bul 2017; 51 (2): 101–114. doi:10.5578/mb.53992 URL
8. Matlou D.P., Bissong M.E.A., Tchatchouang C.K., Adem M.R., Foka F.E.T., Kumar A., et al. Virulence profiles of vancomycin-resistant enterococci isolated from surface and ground water utilized by humans in the North West Province, South Africa: a public health perspective. Environ Sci Pollut Res Int 2019; 26 (15): 15105–15114. doi:10.1007/s11356-019-04836-5 URL
9. Гненная Н.В., Сазыкин И.С., Сазыкина М.А. Механизмы приобретения микроорганизмами резистентности к антибиотикам. Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю. А. Овчинникова. — 2018. — Т. 14. — № 1. — С. 77–85. / Gnennaya N.V., Sazykin I.S., Sazykina M.A. Mekhanizmy priobreteniya mikroorganizmami rezistentnosti k antibiotikam. Vestnik Biotekhnologii i Fiziko-Khimicheskoi Biologii imeni Yu.A. Ovchinnikova 2018; 14 (1): 77–85. [in Russian] URL https://elibrary.ru/item.asp?id=36309678
10. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44 — № 2 — С. 263–306. / Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molekulyarnye osnovy rezistentnosti k antibiotikam. Uspekhi Biologicheskoi Khimii

- 2004; 44 (2): 263–306. [in Russian] URL <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/sidorenko.pdf>
11. *Супотницкий М.В.* Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий. Биопрепараты. — 2011. — № 2 — С. 4–11. / *Supotnitskii M.V.* Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. Biopreparaty 2011; 2: 4–11 [in Russian] URL <https://elibrary.ru/item.asp?id=20370194>
 12. *Holmes A.H., Moore L.S., Sundsfjord A., Steinbakk M., Regni S., Karkey A. et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016; 387 (10014): 176–187. doi:10.1016/S0140-6736(15)00473-0
 13. *Zaman S.B., Hussain M.A., Nye R., Mehta V., Mamun K.T., Hossain N.A.* Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus* 2017; 9 (6): e1403. doi:10.7759/cureus.1403
 14. *Munita J.M., Arias C.A.* Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* 2016; 4 (2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi:10.1128/microbiolspec.
 15. *Partridge S.R., Kwong S.M., Firth N., Jensen S.O.* Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31 (4): e00088-17. doi:10.1128/CMR.00088-17
 16. Gilmore M.S., Clewell D.B., Ike Y., Shankar N., eds. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190424/>
 17. *García-Solache M., Rice L.B.* The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32 (2): e00058-18. doi:10.1128/CMR.00058-18
 18. *Triboulet S., Bougault C.M., Laguri C., Hugonnet J.E., Arthur M., Simorre J.P.* Acyl acceptor recognition by *Enterococcus faecium* L,D-transpeptidase Ldtfm. *Mol Microbiol* 2015; 98 (1): 90–100. doi:10.1111/mmi.13104
 19. *Miller W.R., Munita J.M., Arias C.A.* Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12 (10): 1221–1236. doi:10.1586/14787210.2014.956092
 20. O'Driscoll T., Crank C.W. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist* 2015; 8: 217–230. doi:10.2147/IDR.S54125
 21. *Murray B.E.* Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (11): 2355–2359. doi:10.1128/aac.36.11.2355 URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC284334/pdf/aac00375-0029.pdf>
 22. *Sarti M., Campanile F., Sabia C., Santagati M., Gargiulo R., Stefani S.* Polyclonal diffusion of beta-lactamase-producing *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (1): 169–172. doi:10.1128/JCM.05640-11
 23. *Agarwal J., Kalyan R., Singh M.* High-level aminoglycoside resistance and beta-lactamase production in enterococci at a tertiary care hospital in India. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62 (2): 158–159. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305061/>
 24. *Hollenbeck B.L., Rice L.B.* Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence* 2012; 3 (5): 421–433. doi:10.4161/viru.21282
 25. *Arias C.A., Singh K.V., Panesso D., Murray B.E.* Time-kill and synergism studies of ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*, including beta-lactamase-producing and vancomycin-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (6): 2043–2047. doi:10.1128/AAC.00131-07
 26. *Munita J.M., Bayer A.S., Arias C.A.* Evolving resistance among Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2015; 61: Suppl 2: S48–S57. doi:10.1093/cid/civ523
 27. *Infante V.H., Conceição N., de Oliveira A.G., Darini A.L.* Evaluation of polymorphisms in pbp4 gene and genetic diversity in penicillin-resistant, ampicillin-susceptible *Enterococcus faecalis* from hospitals in different states in Brazil. *FEMS Microbiol Lett* 2016; 363 (7): fnw044. doi:10.1093/femsle/fnw044
 28. *Rice L.B., Carias L.L., Hutton-Thomas R., Sifaoui F., Gutmann L., Rudin S.D.* Penicillin-binding protein 5 and expression of ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (5): 1480–1486. doi:10.1128/AAC.45.5.1480-1486.2001
 29. *Arias C.A., Contreras G.A., Murray B.E.* Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 (6): 555–562. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03214.x
 30. *Niu H., Yu H., Hu T., Tian G., Zhang L., Guo X. et al.* The prevalence of aminoglycoside-modifying enzyme and virulence genes among enterococci with high-level aminoglycoside resistance in Inner Mongolia, China. *Braz J Microbiol* 2016; 47 (3): 691–696. doi:10.1016/j.bjm.2016.04.003
 31. *Chow J.W.* Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (2): 586–589. doi:10.1086/313949
 32. *Shee V., Grover N., Kumar M.* Analysis of Aminoglycoside Modifying Enzyme Genes Responsible for High-Level Aminoglycoside Resistance among Enterococcal Isolates. *J Pathog* 2017; 2017: 3256952. doi:10.1155/2017/3256952
 33. *Решедько Г.К.* Значение ферментативной модификации аминогликозидов в развитии резистентности у бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 1999. — Т.1 — №1 С.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.] URL <https://cmac-journal.ru/publication/1999/1/cm-1999-t01-n1-p040/cm-1999-t01-n1-p040.pdf>
 34. *Kobayashi N., Alam M., Nishimoto Y., Urasawa S., Uehara N., Watanabe N.* Distribution of aminoglycoside resistance genes in recent clinical isolates of *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus avium*. *Epidemiol Infect* 2001; 126 (2): 197–204. doi:10.1017/s0950268801005271
 35. *Watanabe S., Kobayashi N., Quiñones D., Nagashima S., Uehara N., Watanabe N.* Genetic diversity of enterococci harboring the high-level gentamicin resistance gene aac(6)-Ie-aph(2)-Ia or aph(2)-Ie in a Japanese hospital. *Microb Drug Resist* 2009; 15 (3): 185–194. doi:10.1089/mdr.2009.0917
 36. *El-Mahdy R., Mostafa A., El-Kannishy G.* High level aminoglycoside resistant enterococci in hospital-acquired urinary tract infections in Mansoura, Egypt. *Germs* 2018; 8 (4): 186–190. doi:10.18683/germs.2018.1145
 37. *Padmasini E., Padmaraj R., Ramesh S.S.* High level aminoglycoside resistance and distribution of aminoglycoside resistant genes among clinical isolates of *Enterococcus species* in Chennai, India. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 329157. doi:10.1155/2014/329157
 38. *Wright G.D., Thompson P.R.* Aminoglycoside phosphotransferases: proteins, structure, and mechanism. *Front Biosci* 1999; 4: D9–D21. doi:10.2741/wright
 39. *Amini F., Krimpour H.A., Ghaderi M., Vaziri S., Ferdowsi S., Azizi M. et al.* Prevalence of aminoglycoside resistance genes in *Enterococcus strains* in Kermanshah, Iran. *Iran J Med Sci* 2018; 43 (5): 487–493.
 40. *Economou V., Sakkas H., Delis G., Gousia P.* Antibiotic resistance in enterococcus spp. friend or foe? *Foodborne Pathogens and Antibiotic Resistance*. John Wiley & Sons, Inc.; 2017; 365–395. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119139188.ch16>
 41. *Alcock B.P. et al.* 2020. CARD 2020: antibiotic resistance surveillance with the Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Nucleic Acids Research*, 48, D517–D525. doi: 10.1093/nar/gkz935.
 42. *Abdelkareem M.Z., Sayed M., Hassuna N.A., Mahmoud M.S., Abdelwahab S.F.* Multi-drug-resistant *Enterococcus faecalis* among Egyptian patients with urinary tract infection. *J Chemotherapy* 2017; 29 (2): 74–82. doi:10.1080/1120009X.2016.1182358
 43. *Donabedian S.M., Thal L.A., Hershberger E. et al.* Molecular characterization of gentamicin-resistant *Enterococci* in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (3): 1109–1113. doi:10.1128/jcm.41.3.1109-1113.2003
 44. *Светоч Э.А., Теймуразов М.Г., Тазина О.И., Абаймова А.А., Лев А.И., Асташкин Е.И. и др.* Антибиотикорезистентность культур *Enterococcus* spp., выделенных от промышленной птицы в 2013–2016 гг. в хозяйствах Российской Федерации, и детекция у них генов резистентности к ванкомицину. Альманах клинической медицины. — 2017. — № 45 (2) — С. 138–146. / *Svetoch E.A., Teymurazov M.G., Tazina O.I., Abaimova A.A., Lev A.I., Astashkin E.I. et al.* Antibacterial resistance of *Enterococcus* spp. isolated from commercial poultry of the Russian Federation farms in 2013–2016, and identification of vancomycin resistance genes. *Almanac of Clinical Medicine* 2017; 45 (2): 138–146. [in Russian]. doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-138-146
 45. *Courvalin P.* Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 1: S25–S34. doi:10.1086/491711
 46. *Evers S., Quintiliani R. Jr., Courvalin P.* Genetics of glycopeptide resistance in enterococci. *Microb Drug Resist* 1996; 2 (2): 219–223. doi:10.1089/mdr.1996.2.219
 47. *Sun M., Wang Y., Chen Z., Zhu X., Tian L., Sun Z.* The first report of the vanC1 gene in *Enterococcus faecium* isolated from a human clinical specimen. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109 (6): 712–715. doi:10.1590/0074-0276140019
 48. *Nishiyama M., Iguchi A., Suzuki Y.* Identification of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* as vanC-type Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) from sewage and river water in the provincial city of Miyazaki, Japan. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2015; 50 (1): 16–25. doi:10.1080/10934529.2015.964599
 49. *Bert F., Leflon-Guibout V., Le Grand J., Bourdon N., Nicolas-Chanoine M.H.* Emergence d'entérocoque dépendant de la vancomycine à la suite d'un traitement par glycopeptide: cas clinique et revue. *Pathol Biol (Paris)* 2009; 57 (1): 56–60. [in French] doi:10.1016/j.patbio.2008.07.017
 50. *Prévost M., Van Belle D., Tulkens P.M., Courvalin P., Van Bambeke F.* Modeling of *Enterococcus faecalis* D-alanine:D-alanine ligase: structure-based study of the active site in the wild-type enzyme and in glycopeptide-dependent mutants. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2000; 2 (3): 321–330. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10937441/>
 51. *Silverman J.A., Perlmutter N.G., Shapiro H.M.* Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (8): 2538–2544. doi:10.1128/aac.47.8.2538-2544.2003

52. Mishra N.N., Bayer A.S., Tran T.T., Shamooy Y., Mileykovskaya E., Dowhan W. et al. Daptomycin resistance in enterococci is associated with distinct alterations of cell membrane phospholipid content. *PLoS One* 2012; 7 (8): e43958. doi:10.1371/journal.pone.0043958
53. Arias C.A., Panesso D., McGrath D.M. et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 892–900. doi:10.1056/NEJMoA1011138
54. Khan A., Davlieva M., Panesso D., Rincon S., Miller W.R., Diaz L. et al. Antimicrobial sensing coupled with cell membrane remodeling mediates antibiotic resistance and virulence in *Enterococcus faecalis* [published online ahead of print, 2019 Dec 9]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116 (52): 26925–26932. doi:10.1073/pnas.1916037116
55. Munita J.M., Tran T.T., Diaz L. et al. A liaF codon deletion abolishes daptomycin bactericidal activity against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (6): 2831–2833. doi:10.1128/AAC.00021-13
56. Bender J.K., Cattoir V., Hegstad K., Sadowy E., Coque T.M., Westh H. et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat* 2018; 40: 25–39. doi:10.1016/j.drug.2018.10.002
57. Beganovic M., Luther M.K., Rice L.B., Arias C.A., Rybak M.J., LaPlante K.L. A review of combination antimicrobial therapy for *Enterococcus faecalis* bloodstream infections and infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2018; 67 (2): 303–309. doi:10.1093/cid/ciy064
58. Cavaco L.M., Bernal J.F., Zankari E., Leon M., Hendriksen R.S., Perez-Gutierrez E. et al. Detection of linezolid resistance due to the *optrA* gene in *Enterococcus faecalis* from poultry meat from the American continent (Colombia). *J Antimicrob Chemother* 2017; 72 (3): 678–683. doi:10.1093/jac/dkw490
59. Diaz L., Kiratitsin P., Mendes R.E., Panesso D., Singh K.V., Arias C.A. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to *cfr* in a human clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (7): 3917–3922. doi:10.1128/AAC.00419-12
60. Klupp E.M., Both A., Belmar Campos C. et al. Tedizolid susceptibility in linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35 (12): 1957–1961. doi:10.1007/s10096-016-2747-0
61. Chen H., Wu W., Ni M., Liu Y., Zhang J., Xia F. et al. Linezolid-resistant clinical isolates of enterococci and *Staphylococcus cohnii* from a multicentre study in China: molecular epidemiology and resistance mechanisms. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42 (4): 317–321. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.06.008
62. Schwarz S., Werckenthin C., Kehrenberg C. Identification of a plasmid-borne chloramphenicol-florfenicol resistance gene in *Staphylococcus sciuri*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (9): 2530–2533. doi:10.1128/aac.44.9.2530-2533.2000
63. Long K.S., Poehlsgaard J., Kehrenberg C., Schwarz S., Vester B. The *Cfr* rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (7): 2500–2505. doi:10.1128/AAC.00131-06
64. Lazaris A., Coleman D.C., Kearns A.M., Pichon B., Kinnevey P.M., Earls M.R. et al. Novel multiresistance *cfr* plasmids in linezolid-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) from a hospital outbreak: co-location of *cfr* and *optrA* in VRE. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72 (12): 3252–3257. doi:10.1093/jac/dkx292
65. Cercenado E. Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: Suppl 5: 59–65. (in Spanish) doi:10.1016/S0213-005X(11)70045-3
66. Zhang Y., Dong G., Li J., Chen L., Liu H., Bi W. et al. A high incidence and coexistence of multiresistance genes *cfr* and *optrA* among linezolid-resistant enterococci isolated from a teaching hospital in Wenzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37 (8): 1441–1448. doi:10.1007/s10096-018-3269-8
67. Deshpande L.M., Ashcraft D.S., Kahn H.P., Pankey G., Jones R.N., Farrell D.J. et al. Detection of a new *cfr*-Like gene, *cfr(B)*, in *Enterococcus faecium* isolates recovered from human specimens in the United States as part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (10): 6256–6261. doi:10.1128/AAC.01473-15
68. Bender J.K., Fleige C., Klare I., Fiedler S., Mischnik A., Mutters N.T. et al. Detection of a *cfr(B)* variant in German *Enterococcus faecium* clinical isolates and the impact on linezolid resistance in *Enterococcus* spp. *PLoS One* 2016; 11 (11): e0167042. doi:10.1371/journal.pone.0167042
69. Inkster T., Coia J., Meunier D., Doumith M., Martin K., Pike R. et al. First outbreak of colonization by linezolid- and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* harbouring the *cfr* gene in a UK nephrology unit. *J Hosp Infect* 2017; 97 (4): 397–402. doi:10.1016/j.jhin.2017.07.003
70. Morroni G., Brenciani A., Antonelli A., D'Andrea M.M., Pilato V., Fioriti S. et al. Characterization of a multiresistance plasmid carrying the *optrA* and *cfr* resistance genes from an *Enterococcus faecium* clinical isolate. *Front Microbiol* 2018; 9: 2189. doi:10.3389/fmicb.2018.
71. Bonilla H., Huband M.D., Seidel J., Schmidt H., Lescoe M., McCurdy S.P. et al. Multicity outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with clonal spread of a *cfr*-containing strain. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (7): 796–800. doi:10.1086/656281
72. Argudin M.A., Youzaga S., Dodémont M., Heinrichs A., Roisin S., Deplano A. et al. Detection of *optrA*-positive enterococci clinical isolates in Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38 (5): 985–987. doi:10.1007/s10096-019-03504-3
73. Brenciani A., Fioriti S., Morroni G., Cucco L., Morelli A., Pezzotti G. et al. Detection in Italy of a porcine *Enterococcus faecium* isolate carrying the novel phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene *poxtA*. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74 (3): 817–818. doi:10.1093/jac/dky505
74. Marco F., Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in Spain, 2004–2014. *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 6: 50–56. doi:10.1016/j.jgar.2016.02.005 URL
75. Werner G., Gfrörer S., Fleige C., Witte W., Klare I. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (5): 1182–1183. doi:10.1093/jac/dkn065
76. Cordina C., Hill R., Deshpande A., Hood J., Inkster T. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* associated with omeprazole use in a surgical patient. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67 (7): 1806–1807. doi:10.1093/jac/dks122
77. Freitas A.R., Novais C., Correia R., Monteiro M., Coque T.M., Peixe L. Non-susceptibility to tigecycline in enterococci from hospitalised patients, food products and community sources. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 (2): 174–176. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.04.014
78. Dabul A.N.G., Avaca-Crusca J.S., Navais R.B., Merlo T.P., Van Tyne D., Gilmore M.S. et al. Molecular basis for the emergence of a new hospital endemic tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* ST103 lineage. *Infect Genet Evol* 2019; 67: 23–32. doi:10.1016/j.meegid.2018.10.018
79. Woźniak-Biel A., Bugla-Ploskońska G., Burdzy J., Korzekwa K., Ploch S., Wieliczko A. Antimicrobial resistance and biofilm formation in *Enterococcus* spp. isolated from humans and turkeys in Poland. *Microb Drug Resist* 2019; 25 (2): 277–286. doi:10.1089/mdr.2018.0221
80. Demirgöl F., Tuncer Y. Detection of antibiotic resistance and resistance genes in enterococci isolated from sucuk, a traditional turkish dry-fermented sausage [published correction appears in *Korean J Food Sci Anim Resour* 2017; 37 (6): 963. *Korean J Food Sci Anim Resour* 2017; 37 (5): 670–681. doi:10.5851/kosfa.2017.37.5.670
81. Agerso Y., Pedersen A.G., Aarestrup F.M. Identification of Tn5397-like and Tn916-like transposons and diversity of the tetracycline resistance gene *tet(M)* in enterococci from humans, pigs and poultry. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (5): 832–839. doi:10.1093/jac/dkl069
82. Burdett V. Tet(M)-promoted release of tetracycline from ribosomes is GTP dependent. *J Bacteriol* 1996; 178 (11): 3246–3251. doi:10.1128/jb.178.11.3246-3251.1996
83. Fiedler S., Bender J.K., Klare I., Halbedel S., Grohmann E., Szewzyk U. et al. Tigecycline resistance in clinical isolates of *Enterococcus faecium* is mediated by an upregulation of plasmid-encoded tetracycline determinants *tet(L)* and *tet(M)*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (4): 871–881. doi:10.1093/jac/dkv420
84. Aarestrup F.M., Agerso Y., Gerner-Smidt P., Madsen M., Jensen L.B. Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers, and pigs in Denmark. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37 (2): 127–137. doi:10.1016/s0732-8893(00)00130-9
85. Ridenhour M.B., Fletcher H.M., Mortensen J.E., Daneo-Moore L. A novel tetracycline-resistant determinant, *tet(U)*, is encoded on the plasmid pKq10 in *Enterococcus faecium*. *Plasmid* 1996; 35 (2): 71–80. doi:10.1006/plas.1996.0009
86. Weigel L.M., Donlan R.M., Shin D.H. et al. High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (1): 231–238. doi:10.1128/AAC.00576-06
87. Caryl J.A., Cox G., Trimble S., O'Neill A.J. «tet(U)» is not a tetracycline resistance determinant. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (6): 3378–3379. doi:10.1128/AAC.05957-11
88. Grossman T.H. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6 (4): a025387. doi:10.1101/cshperspect.a025387
89. Said H.S., Abdelmegeed E.S. Emergence of multidrug resistance and extensive drug resistance among enterococcal clinical isolates in Egypt. *Infect Drug Resist* 2019; 12:1113–1125. doi:10.2147/IDR.S189341
90. Zilhaio R., Papadopoulou B., Courvalin P. Occurrence of the *Campylobacter* resistance gene *tetO* in *Enterococcus* and *Streptococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32 (12): 1793–1796. doi:10.1128/aac.32.12.1793
91. Singh K.V., Weinstock G.M., Murray B.E. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (*Lsa*) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (6): 1845–1850. doi:10.1128/aac.46.6.1845-1850.2002

92. *Horaud T., Le Bouguenec C., Pepper K.* Molecular genetics of resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin B (MLS) in streptococci. *J Antimicrob Chemother.* 1985;16 Suppl A: 111–135. doi:10.1093/jac/16.suppl_a.111
93. *Portillo A., Ruiz-Larrea F., Zarazaga M., Alonso A., Martinez J.L., Torres C.* Macrolide resistance genes in *Enterococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (4): 967–971. doi:10.1128/aac.44.4.967-971.2000
94. *Leavis H.L., Willems R.J., Top J., Bonten M.J.* High-level ciprofloxacin resistance from point mutations in *gyrA* and *parC* confined to global hospital-adapted clonal lineage CC17 of *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (3): 1059–1064. doi:10.1128/JCM.44.3.1059-1064.2006
95. *Onodera Y., Okuda J., Tanaka M., Sato K.* Inhibitory activities of quinolones against DNA gyrase and topoisomerase IV of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (6): 1800–1804. doi:10.1128/aac.46.6.1800-1804.2002
96. *Yasufuku T., Shigemura K., Shirakawa T., Matsumoto M., Nakano Y., Tanaka K. et al.* Mechanisms of and risk factors for fluoroquinolone resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates from patients with urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (11): 3912–3916. doi:10.1128/JCM.05549-11
97. *Lynch C., Courvalin P., Nikaido H.* Active efflux of antimicrobial agents in wild-type strains of enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (4): 869–871. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC163815/pdf/410869.pdf>
98. *Arsène S., Leclercq R.* Role of a *qnr*-like gene in the intrinsic resistance of *Enterococcus faecalis* to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (9): 3254–3258. doi:10.1128/AAC.00274-07

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коменкова Татьяна Сергеевна — аспирант Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток. ORCID: 0000-0001-5841-0369 ResearcherID: Q-1100-2017 eLIBRARY SPIN-код: 1830-1879

Зайцева Елена Александровна — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток. ORCID: 0000-0002-2625-8275 ResearcherID: AAE-5268-2019 eLIBRARY SPIN-код: 4617-8685

Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Максиктам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019)

*С. В. ЯКОВЛЕВ¹, М. П. СУВОРОВА¹, А. О. БЫКОВ², С. В. ЖУРАВЕЛЬ³, Е. В. ПОПУГАЕВ³, Л. Ю. КУЛАГИНА⁴, И. Н. ОЧАКОВСКАЯ⁵, М. Г. ФЕДОРОВА⁶, О. В. ПРИБЫТКОВА⁷, А. А. ЗАТЕЙЩИКОВА⁸, О. Г. МАЛКОВА⁹, Т. Н. МАЛОРОДОВА¹⁰, Е. С. НЕКАЕВА¹¹, Н. Г. ОГОНЬКИН¹², Ю. А. СТРЕЖ¹³, И. Н. СЫЧЕВ¹⁴, О. И. ТАЗИЕВА¹⁵, С. Г. ФОМИНЫХ¹⁶

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

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗ, Москва

⁴ ГАУЗ Республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан, Казань

⁵ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар

⁶ ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск

⁷ ГБУЗ Областная клиническая больница № 3, Челябинск

⁸ Городская клиническая больница № 51 ДЗ, Москва

⁹ ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург

¹⁰ Городская больница № 2, Белгород

¹¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород

¹² ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

¹³ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск

¹⁴ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ, Москва

¹⁵ ГБУЗ ПК Городская клиническая больница им. С. Н. Гринберга, Пермь

¹⁶ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск

An Open-Label, Multicenter, Observational Study of The Effectiveness of The Cefepime/Sulbactam Antibiotic (Maxictam®-AF) In Patients With Intra Abdominal Infection, Nosocomial Pneumonia or Ventilator-Associated Pneumonia (Study MAXI-2019)

*S. V. YAKOVLEV¹, M. P. SUVOROVA¹, A. O. BYKOV², S. V. ZHURAVEL³, K. A. POPUGAEV³, L. YU. KULAGINA⁴, I. N. OCHAKOVSKAYA⁵, M. G. FEDOROVA⁶, O. V. PRIBYTKOVA⁷, A. A. ZATEYSHCHIKOVA⁸, O. G. MALKOVA⁹, T. N. MALORODOVA¹⁰, E. S. NEKAEVA¹¹, N. G. OGOONKIN¹², YU. A. STREZH¹³, I. N. SYCHEV¹⁴, O. I. TAZIEVA¹⁵, S. G. FOMINYKH¹⁶

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

⁴ Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan

⁵ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar

⁶ Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, Irkutsk

⁷ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk

⁸ City Clinical Hospital No. 51, Moscow

⁹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg

¹⁰ City Hospital No. 2, Belgorod

¹¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

¹² Pacific State Medical University, Vladivostok

¹³ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk

¹⁴ S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow

¹⁵ S. N. Greenberg City Clinical Hospital, Perm

¹⁶ Omsk State Medical University, Omsk

Цель исследования: изучение в реальной клинической практике эффективности антибиотика цефепим/сульбактам у пациентов с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией (НП) или ИВЛ-ассоциированной пневмонией (НПивл). **Материал и методы.** Исследование проведено в 14 клиниках РФ с октября 2019 г. по март 2020 г. Дизайн исследования: открытое проспективное, несравнительное, многоцентровое, наблюдательное исследование. В исследование включались пациенты, отвечавшие критериям включения/исключения и подписавшие письменное информированное согласие. Исследуемый антибиотик: цефепим/сульбактам (препарат Максиктам®-АФ). Первичным параметром оценки эффективности был клинический эффект после окончания терапии цефепимом/сульбактамом — выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта. **Результаты.** В

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: Коломенский проезд, 4, ГКБ им. С. С. Юдина, 115446

исследуемый антибиотик: цефепим/сульбактам (препарат Максиктам®-АФ). Первичным параметром оценки эффективности был клинический эффект после окончания терапии цефепимом/сульбактамом — выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта. **Результаты.** В

исследование было включено 140 пациентов (средний возраст 60,8 лет), получивших хотя бы одну дозу цефепима/сульбактама, из них 37 пациентов были с абдоминальной инфекцией, 72 — с НП и 31 — с НПивл. Большинство включённых пациентов находились в ОРИТ (82,1%), и состояние их было тяжёлым: среднее значение АРАСНЕ II составило 15,5 балла, SOFA — 5,4 балла, значение Мангеймского индекса перитонита у пациентов с абдоминальной инфекцией составило от 14 до 35 баллов, в среднем 24,3 балла. Большинство пациентов, получавших цефепим/сульбактам (68,6%), имели один или более факторов риска полирезистентных возбудителей при госпитализации. Цефепим/сульбактам назначали в 1-й или 2-й линии эмпирической терапии в суточной дозе 4 г (в 68,3%), 6 г (2,9%) или 8 г (28,8%); большинству пациентов цефепим/сульбактам был назначен в монотерапии (72,3%). Средняя длительность терапии цефепимом/сульбактамом составила 9,6±3,5 дней. Итоговая оценка эффективности лечения проведена у 132 пациентов: выздоровление или улучшение отмечено у 80,6% больных с абдоминальной инфекцией, эффективность при НП и НПивл была несколько выше — 95,6 и 89,3%. Эффект отсутствовал у 5,3% больных, а рецидив или суперинфекция отмечены в 3,0 и 1,5%. Большинство пациентов (81,3%), получавших лечение цефепимом/сульбактамом, были выписаны из стационара. Серьёзных побочных эффектов не отмечено. У пациентов с положительным эффектом возраст и значения АРАСНЕ II были достоверно меньше (59,58 лет и 14,79 баллов) по сравнению с теми, у кого эффект отсутствовал (67,95 лет и 18,39 баллов). В результате проведённого многофакторного анализа было установлено, что вероятность выздоровления пациентов при лечении цефепимом/сульбактамом не зависела от диагноза инфекции, нахождения в ОРИТ, наличия сепсиса или септического шока. **Заключение.** Проведённое многоцентровое исследование установило высокую клиническую эффективность антибиотика цефепим/сульбактам в реальной клинической практике при лечении тяжёлых пациентов с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией или ИВЛ-ассоциированной пневмонией.

Ключевые слова: цефепим/сульбактам, проспективное клиническое исследование, многоцентровое исследование, нозокомиальная пневмония, ИВЛ-ассоциированная пневмония, абдоминальная инфекция, карбапенем-замещающая терапия.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of cefepime/sulbactam in patients with intra-abdominal infection, nosocomial pneumonia (NP) or ventilator-associated pneumonia (VAP) in actual clinical practice. **Material and methods.** The study was conducted in 14 Russian Clinics from October 2019 to March 2020. Study design: an open-label, prospective, non-comparative, multicenter, observational study. The study included patients who met the inclusion/exclusion criteria and signed a written informed consent. The studied antibiotic: cefepime/sulbactam (Maxictam®-AF). The primary parameter for effectiveness evaluation was the clinical effect after the conclusion of cefepime/sulbactam therapy — recovery/improvement or no effect. **Results.** The study included 140 patients (average age — 60.8 years) who received at least one dose of cefepime/sulbactam; 37 of them had intraabdominal infection, 72 — NP, and 31 — VAP. Most of the included patients were in the ICU department (82.1%) and their condition was severe: the average APACHE II score was 15.5 points, SOFA — 5.4 points, the Mannheim peritonitis index value in patients with intra-abdominal infection was from 14 to 35 points, with an average of 24.3 points. The majority of patients treated with cefepime/sulbactam (68.6%) had one or more risk factors for multi-resistant pathogens upon hospital or ICU admission. Cefepime/sulbactam was prescribed as the 1st or 2nd line of empirical therapy at a daily dose of 4 g (in 68.3%), 6 g (2.9%) or 8 g (28.8%); most patients were prescribed cefepime/sulbactam in monotherapy (72.3%). The average duration of therapy with cefepime/sulbactam was 9.6±3.5 days. The final assessment of treatment effectiveness was carried out in 132 patients: recovery or improvement was noted in 80.6% of patients with intra-abdominal infection, the effectiveness in NP and VAP was slightly higher — 95.6 and 89.3%. The effect was absent in 5.3% of patients, relapse or superinfection was noted in 3.0 and 1.5%. The majority of patients (81.3%) treated with cefepime/sulbactam were discharged from the hospital. No serious side effects were observed. In patients with a positive effect, age and values of APACHE II were significantly lower (59.58 years and 14.79 points) compared to those with no effect (67.95 years and 18.39 points). A multivariate analysis found that the probability of recovery of patients treated with cefepime/sulbactam did not depend on the diagnosis of infection, ICU admission, the presence of sepsis or septic shock. **Conclusion.** The multicenter study has established a high clinical efficacy of cefepime/sulbactam in real clinical practice in the treatment of patients with severe intraabdominal infection, nosocomial pneumonia or ventilator-associated pneumonia.

Keywords: cefepime/sulbactam, prospective clinical trial, multicenter study, nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, intra-abdominal infection, carbapenem-sparing therapy, carbapenem-replacement therapy.

Введение

Проблема антибиотикорезистентности стала наиболее острой в конце 90-х годов прошлого столетия, когда в стационарах Европы и России стали появляться, а затем доминировать энтеробактерии, устойчивые к цефалоспориновым антибиотикам за счёт продукции бета-лактамаз класса А расширенного спектра (БЛРС). Ранние БЛРС групп TEM и SHV гидролизовали цефалоспорины I–III поколений, но появившиеся позже и ставшие доминирующими БЛРС группы CTX-M также успешно гидролизовали цефалоспорины IV поколения [1]. В России БЛРС впервые были выявлены в 1998 г. [2], однако уже в те годы в некоторых стационарах >90% штаммов *Klebsiella* spp. демонстри-

ровали устойчивость к цефалоспорином III поколения [3]. Последующие исследования показали, что распространённость БЛРС в стационарах России была более высокой по сравнению с другими странами [4]. Распространённость БЛРС-продуцентов в различных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) РФ составляла от 10 до 92% (в среднем 52%), наиболее часто БЛРС выявляли у *Klebsiella* spp. (в 81%) и *Escherichia coli* (в 50%) [5], в последующем они стали регистрироваться у других представителей *Enterobacterales*.

К другим распространённым бета-лактамазам относятся цефалоспорины класса С — AmpC. Эти бета-лактамазы кодируются геном, локализуемым в хромосомах, поэтому, в отличие от

плазмидных БЛРС, обычно не передаются другим энтеробактериям. В то же время они характеризуются индуцибельностью и гиперпродукцией, возникающей на фоне лечения [6]. Продуценты БЛРС способны гидролизовать все цефалоспорины, а продуценты AmpC — все, кроме цефепима.

Представители *Enterobacterales* являются самыми частыми возбудителями нозокомиальных инфекций. Сложности лечения инфекций, вызванных *Enterobacterales*, продуцирующих различные цефалоспорины, заключается в том, что эти микроорганизмы обычно характеризуются ассоциированной устойчивостью к другим классам антибиотиков — аминогликозидам и фторхинолонам. В то же время продуценты БЛРС и AmpC сохраняют полную чувствительность к карбапенемам, что объясняет существенное увеличение использования этих антибиотиков в наших стационарах в XXI веке для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций.

В результате широкого, часто бесконтрольного назначения карбапенемов в последние 10 лет в ОРИТ стали регистрироваться грамотрицательные бактерии, устойчивые к карбапенемам за счёт продукции новых бета-лактамаз — карбапенемаз, причём не только у энтеробактерий, но и неферментирующих бактерий — *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Первые карбапенемазы были описаны в середине 90-х годов прошлого столетия — VIM и KPC, в последующем были выявлены новые классы карбапенемаз — OXA type и NDM [7]. Примерно с 2010 г. стало наблюдаться глобальное экстенсивное распространение известных карбапенемаз в стационарах во всех регионах мира, что позволило экспертам ВОЗ высказать реальное опасение о возможном наступлении «постантибиотической эры» из-за крайне ограниченных опций эффективной терапии таких инфекций [8].

В связи с имеющейся прямой корреляцией между частотой назначений карбапенемов и риском развития инфекции, вызванной карбапенеморезистентными бактериями у конкретного пациента, с одной стороны, а также селекцией и распространением в стационаре карбапенемаз у нозокомиальных штаммов бактерий [9], с другой стороны, специалисты всё чаще и настойчивее стали призывать ограничить применение карбапенемовых антибиотиков. Такие рекомендации получили название «карбапенем-замещающей» стратегии или технологии («carbapenem-sparing strategy») [10, 11], рекомендованной, прежде всего, при лечении инфекций, вызванных продуцентами БЛРС. Этим объясняется ренессанс интереса к ингибиторозащищённым бета-лактамам широкого спектра, которые, с одной стороны, не уступают в эффективности карбапенемам при лечении инфекций, вызванных БЛРС продуцентами

(по крайней мере при ангиогенных и мочевых инфекциях) [12, 13], с другой стороны, не вызывают селекции резистентных бактерий, в том числе продуцентов карбапенемаз [14]. В качестве антибиотиков, замещающих карбапенемы, обсуждаются ингибиторозащищённые цефалоспорины, которые активны против наиболее актуальных возбудителей инфекций в стационаре и потенциально эффективны против БЛРС-продуцентов. Среди последних наиболее перспективной комбинацией является цефепим/сульбактам.

Цефепим/сульбактам представляет собой новую фиксированную комбинацию цефалоспорины IV поколения цефепима с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом и является первым оригинальным антибиотиком, разработанным в России в 2006 г. [15] и получившим разрешение на медицинское применение в 2018 г. под торговым названием Максиктам®-АФ. Этот комбинированный антибиотик характеризуется широким спектром антимикробной активности, включающим основных возбудителей нозокомиальных инфекций — *Staphylococcus aureus*, *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Основное достоинство цефепима/сульбактама заключается в том, что антибиотик проявляет активность против грамотрицательных микроорганизмов, в том числе БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, полирезистентных штаммов *P.aeruginosa*, в также *A.baumannii*, в том числе устойчивых к карбапенемам [16–18]. Клинически важно для эмпирического применения, что цефепим/сульбактам, в отличие от цефоперазона/сульбактама, стабилен к хромосомным AmpC бета-лактамазам за счёт собственной активности цефепима, а в сравнении с пиперациллином/тазобактамом действует на второго по частоте возбудителя нозокомиальных инфекций в ОРИТ — *A.baumannii* — за счёт собственной активности сульбактама. Эффективность и безопасность цефепима/сульбактама была показана в многоцентровом исследовании III фазы у больных с острым пиелонефритом [19].

Цель проспективного многоцентрового исследования — изучить в реальной клинической практике эффективность антибиотика цефепима/сульбактама у пациентов с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией (НП) или ИВЛ-ассоциированной пневмонией (НПивл).

Материал и методы

Исследование проведено в 14 клиниках РФ с октября 2019 г. по март 2020 г. Дизайн исследования: открытое, проспективное, несравнительное, многоцентровое, наблюдательное исследование.

В исследование включались пациенты, отвечавшие критериям включения/исключения и подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии включения:

1. Подписанное пациентом (или его законным представителем) информированное согласие на участие пациента в исследовании.

2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше.
3. Абдоминальная инфекция и/или нозокомиальная пневмония и/или пневмония, ассоциированная с ИВЛ.

Критерии невключения:

1. Возраст менее 18 лет.
2. Наличие тяжёлой сопутствующей патологии, затрудняющей оценку результатов лечения (включая, но не ограничиваясь):
 - проведение паллиативного оперативного вмешательства по поводу злокачественного новообразования;
 - инфекция ВИЧ;
 - декомпенсированный цирроз печени с явлениями печёночной энцефалопатии;
 - проведение программного гемодиализа вследствие тяжёлой почечной недостаточности.
3. Повышенная чувствительность к цефепиму, а также к другим цефалоспорином, пенициллинам, другим бета-лактамам антибиотикам, аргинину, сульбактаму.
4. Участие пациента в другом клиническом исследовании.

Критерии диагноза исследуемых заболеваний представлены ниже:

- *Абдоминальная инфекция (не менее 3 критериев):*
 - лихорадка $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$;
 - лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $\leq 4 \times 10^9/\text{л}$;
 - симптомы раздражения брюшины;
 - гнойное отделяемое по дренажам;
 - УЗИ признаки внутрибрюшного абсцесса;
 - наличие очага инфекции в брюшной полости.
- *Нозокомиальная пневмония без ИВЛ (наличие как минимум 3 критериев):*
 - лихорадка $> 38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36,0^{\circ}\text{C}$;
 - гнойный характер мокроты;
 - лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$;
- (> 24 ч) инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки, выполненной в переднезадней проекции.
 - *Нозокомиальная пневмония, ассоциированная с ИВЛ:*
 - лихорадка $> 38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36,0^{\circ}\text{C}$;
 - гнойный характер мокроты;
 - лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$;
 - новые, прогрессирующие или персистирующие (> 24 ч) инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки, выполненной в переднезадней проекции;
 - Продолжительность ИВЛ до развития пневмонии более 48 ч.

Этот наблюдательный проект не подразумевал какого-либо вмешательства в рутинную клиническую практику, включая выбор метода лечения или специальных методов обследования. Исследователи регистрировали демографические данные пациентов, жизненные параметры (температура, частота дыхания, ЧСС, АД), факторы риска резистентных возбудителей, показатели тяжести состояния пациента и инфекции (ДОП, APACHE II, SOFA, Мангеймский индекс перитонита) до начала лечения, а также лабораторные показатели (лейкоциты, нейтрофилы, С-реактивный белок, прокальцитонин) до начала и после окончания антибактериальной терапии.

Исследуемый антибиотик: цефепим/сульбактам (препарат Максиктам®-АФ), флаконы 2 г (1 г + 1 г). Рекомендованная суточная доза цефепима/сульбактама — от 4 до 8 г, длительность лечения — от 7 до 14 сут. Наблюдали за пациентами от дня назначения исследуемого антибиотика до выписки из стационара.

Первичные параметры оценки эффективности:

- клинический эффект после окончания терапии цефепимом/сульбактамом — выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта.

Вторичные параметры оценки эффективности:

- рецидив инфекции от момента окончания терапии до выписки пациента из стационара;

- суперинфекция от момента окончания терапии до выписки пациента из стационара;
- время от начала терапии до развития рецидива или суперинфекции;
- исход заболевания — выписка из стационара, смерть;
- длительность нахождения в ОРИТ от начала терапии исследуемым антибиотиком до перевода в другое отделение;
- длительность госпитализации в ОРИТ от начала терапии исследуемым антибиотиком до выписки пациента из стационара.

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 в течение 1–3 дней после окончания антибактериальной терапии, при этом не было необходимости дополнительного назначения антибиотиков. Эффект расценивали как «невозможно оценить», если длительность терапии была менее 48 ч, например, в результате развития побочных эффектов или смерти пациента.

Суперинфекцию определяли в ситуации, когда в течение 14 дней после окончания лечения исследуемым антибиотиком диагностировали новую инфекцию, той же или другой локализации, но вызванную другим микроорганизмом; в случае новой инфекции такой же локализации, вызванной первоначальным возбудителем, в любые сроки после окончания терапии, эффект оценивали как «рецидив инфекции».

Для проверки количественных данных на нормальность использовался критерий Шапиро–Уилка, достоверные различия между группами пациентов выявлялись методами Манна–Уитни, Хи-квадрат, точный критерий Фишера или парным критерием Вилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M \pm \sigma$), качественных показателей — 95% доверительным интервалом. Наличие зависимостей между клиническими характеристиками выявлялось методом подсчёта коэффициентов корреляции Спирмена. Проведён дисперсионный анализ повторных измерений RM ANOVA для оценки влияния диагноза на динамику значений лабораторных показателей (при поступлении / при выписке). При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование было включено 140 пациентов, получивших хотя бы одну дозу цефепима/сульбактама, из них 37 пациентов были с абдоминальной инфекцией, 72 — с НП и 31 — с НПивл. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В исследовании преобладали пациенты старшей возрастной группы, средний возраст был 60,8 лет. У пациентов с НПивл средний возраст был достоверно выше ($p=0,003$) по сравнению с пациентами с абдоминальной инфекцией.

Причинами госпитализации обследованных пациентов были:

- абдоминальная инфекция — патология брюшной полости и малого таза (56,8%), заболевания поджелудочной железы (40,5%);
- НП — инфаркт головного мозга (30,6%), заболевания лёгких (22,2%), политравма (13,9%), острая сердечно-сосудистая патология (8,3%), патология брюшной полости (6,9%);

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, получавших лечение цефепимом/сульбактамом, тяжесть инфекции и факторы риска полирезистентных возбудителей

Параметры	Число пациентов [95% доверительный интервал]			
	Все пациенты (n=140)	Абдоминальные инфекции (n=37)	Нозокомиальная пневмония (n=72)	ИВЛ-ассоциированная пневмония (n=31)
Пол				
Мужской	85 (60,71%) [52,11–68,85]	22 (59,46%) [41,10–75,25]	48 (66,67%) [54,57–77,34]	16 (48,39%) [30,15–66,94]
Женский	55 (39,29%) [31,15–47,89]	15 (40,54%) [24,75–57,90]	24 (33,33%) [22,66–45,43]	16 (51,61%) [33,06–69,85]
Возраст, лет				
Диапазон	20–93	20–85	21–88	29–93
<i>M±SD</i>	60,84±16,57	53,76±15,69	62,06±16,69	66,45±14,81
Медиана	65,00	55,00	66,00	70,00
Масса тела, кг				
Диапазон	42–150	49–150	42–120	49–106
<i>M±SD</i>	76,15±16,59	78,62±18,37	75,17±16,18	75,41±15,42
Медиана	74,50	76,00	74,00	75,00
Нахождение в ОРИТ	115 (82,14%) [74,78–88,10]	31 (83,78%) [67,99–93,81]	53 (73,61%) [61,90–83,30]	31 (100,00%) [88,78–100,00]
ДОП ¹ , баллы	—	—	—	5,43±2,60
Мангеймский индекс перитонита, баллы	—	24,33±7,14	—	—
APACHE II, баллы²				
Диапазон	3,00–35,00	3,00–25,00	4,00–31,00	8,00–35,00
<i>M±SD</i>	15,47±7,33	12,00±6,28	15,03±6,77	19,57±7,13
Медиана	13,50	10,00	12,00	19,00
SOFA, баллы³				
Диапазон	0,00–13,00	0,00–9,00	1,00–9,00	1,00–13,00
<i>M±SD</i>	5,41±2,71	3,68±2,61	5,77±2,47	6,40±2,54
Медиана	6,00	4,00	6,00	6,00
Факторы риска полирезистентных возбудителей при госпитализации				
Антибиотики ⁴	70 (50,00%) [41,44–58,56]	19 (51,35%) [34,40–68,08]	33 (45,83%) [34,02–58,00]	18 (58,06%) [39,08–75,45]
Госпитализация ⁵	48 (34,29%) [26,48–42,77]	15 (40,54%) [24,75–57,90]	25 (34,72%) [23,88–46,86]	8 (25,81%) [11,86–44,61]
Перевод пациента из другого стационара	32 (22,86%) [16,19–30,71]	9 (24,32%) [11,77–41,20]	14 (19,44%) [11,06–30,47]	9 (29,03%) [14,22–48,04]
Пребывание в домах длительного ухода	1 (0,71%) [0,02–3,92]	0 (0,00%) [0,00–9,49]	1 (1,39%) [0,04–7,50]	0 (0,00%) [0,00–11,22]
Диализ в предшествующие 30 дней	1 (0,71%) [0,02–3,92]	0 (0,00%) [0,00–9,49]	0 (0,00%) [0,00–4,99]	1 (3,23%) [0,08–16,70]

Примечание. M – среднее значение; SD – среднее квадратичное отклонение; ДОП – шкала оценки наличия и тяжести НПивл [Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Белоцерковский Б. З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных. М., 2000; ² – при поступлении в ОРИТ; ³ – при назначении исследуемого антибиотика; ⁴ – антибактериальная терапия в течение последних трёх месяцев; ⁵ – госпитализация в течение 2 и более дней в предшествующие 3 мес.

• НПивл – инфаркт головного мозга (51,6%), политравма и заболевания брюшной полости (по 21,0%), острая сердечно-сосудистая патология (9,7%).

Большинство включённых пациентов находились в ОРИТ (82,1%) и состояние их было тяжёлым, среднее значение APACHE II составило 15,5 балла, причём у пациентов НПивл тяжесть была достоверно выше по сравнению с пациентами с абдоминальной инфекцией.

Среднее значение SOFA перед назначением исследуемого антибиотика составило 5,4 балла, медиана – 6 баллов, что свидетельствовало о наличии сепсиса у большинства пациентов; органная дисфункция была более выражена при НП и НПивл. Пациенты с НПивл имели средний балл по шкале ДОП 5,4, значение Мангеймского индекса перитонита у пациентов с абдоминальной

инфекцией составило от 14 до 35 баллов, в среднем 24,3 балла. Абдоминальная инфекция включала перитонит (29,0%), абсцессы (29,0%), деструктивный панкреатит (25,8%), холангит (6,5%), а также другие формы инфекции (9,7%); у 26 пациентов инфекция была внебольничной, у 11 – нозокомиальной. Среднее количество saniрующих операций в этой группе пациентов составило 1,63±2,53.

Большинство пациентов, получавших цефепим/сульбактам (68,6%), имели один или более факторов риска наличия полирезистентных возбудителей при госпитализации, в частности, приём антибиотиков в предшествующие 3 мес. (50%), госпитализация в предшествующие 3 мес. (34,3%), перевод из другого стационара (22,9%).

Цефепим/сульбактам назначали в 1-й или 2-й линии эмпирической терапии в суточной дозе 4 г

(68,3%), 6 г (2,9%) или 8 г (28,8%); отмечена тенденция назначения более высокой суточной дозы антибиотика у больных НПивл и абдоминальной инфекцией. Большинству пациентов цефепим/сульбактам был назначен в монотерапии (72,3%), 38 пациентов получали исследуемый антибиотик в комбинации с одним или двумя другими антибиотиками. Всего было назначено 43 антибиотика в комбинации: амикацин (34,9%), фторхинолоны (20,9%), линезолид (14,0%), полимиксин В и тигециклин (по 9,3%), ванкомицин (7%), метронидазол (4,7%). Комбинированную терапию чаще назначали больным с абдоминальной инфекцией (в 35,3%), несколько реже при НПивл (29%) и НП (23,6%). Длительность терапии цефепимом/сульбактамом составляла от 1 до 21 дня, в среднем $9,6 \pm 3,5$ дней, медиана 9 дней. Средняя длительность терапии не различалась в зависимости от локализации инфекции.

На фоне лечения цефепимом/сульбактамом отмечено снижение параметров, характеризующих системное воспаление, — лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, прокальцитонина (табл. 2).

Результаты применения цефепима/сульбактама представлены в табл. 3. У большинства пациентов (119 из 140, 85%) на фоне лечения достигнуто выздоровление или улучшение, в результате чего не потребовалось в последующем назначения других антибиотиков. Положительный эффект лечения несколько чаще достигался у больных с НП (90,3%), чем с НПивл (80,7%) и абдоминальной инфекцией (78,4%), но различия были не достоверные. У 7 пациентов (5%) положительный эффект не наблюдался, что требовало коррекции антибактериальной терапии. В 2,9 и 1,4% случаев после достигнутого улучшения отмечен, соответственно, рецидив инфекции или суперинфекция. Рецидив инфекции развился в сроки от 2 до 19 дней после начала терапии цефепимом/сульбактамом (в среднем через $11,7 \pm 5,9$ дней, медиана 13 дней). Сроки развития суперинфекции составили от 4 до 6 дней после начала терапии, в среднем через $5,0 \pm 1,4$ дней, медиана 5 дней.

У 8 пациентов (5,7%) эффект было невозможно оценить, так как длительность лечения исследуемым антибиотиком была меньше 48 ч из-за смерти пациента ($n=6$) или перевода в другой стационар ($n=2$).

Итоговая оценка эффективности лечения была проведена у 132 из 140 пациентов. Выздоровление пациентов после лечения цефепимом/сульбактамом несколько чаще наблюдалось у больных с НП и НПивл (95,6 и 89,3%), чем при абдоминальной инфекции (80,6%), однако различия между группами были не достоверны (рисунок).

Большинство пациентов (81,3%), получавших лечение цефепимом/сульбактамом, были выписаны из стационара, причём в случае абдоми-

Таблица 2. Значение лабораторных показателей до и после лечения цефепимом/сульбактамом

Показатели	До лечения	После лечения
Лейкоциты, $\times 10^9/л$		
<i>n</i>	140	136
Диапазон	1,31–57,80	2,07–11,2
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	13,76 \pm 7,63	10,48 \pm 13,43
Медиана	13,20	7,20
Палочкоядерные нейтрофилы, %		
<i>n</i>	111	104
Диапазон	0–27,00	0–24,00
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	6,85 \pm 4,93	4,00 \pm 5,11
Медиана	6,00	2,00
Сегментоядерные нейтрофилы, %		
<i>n</i>	124	124
Диапазон	39,00–97,00	36,00–88,00
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	74,08 \pm 10,89	67,28 \pm 11,28
Медиана	75,00	68,00
С-реактивный белок, мг/л		
<i>n</i>	131	126
Диапазон	1,20–360,00	0,00–348,00
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	101,96 \pm 84,68	41,66 \pm 57,64
Медиана	91,50	23,01
Прокальцитонин, нг/мл		
<i>n</i>	88	77
Диапазон	0,04–40,42	0,02–20,00
<i>M</i> \pm <i>SD</i>	1,85 \pm 4,79	1,22 \pm 9,41
Медиана	0,40	0,26

нальной инфекции и НП несколько чаще (86,4% и 84,7%), чем в случае НПивл (67,7%), что закономерно отражает худший прогноз пациентов, находящихся в ОРИТ на длительной ИВЛ; средняя длительность ИВЛ у больных НПивл в настоящем исследовании составила $14,3 \pm 15,3$ дней, медиана — 12 дней (медиана длительности ИВЛ у пациентов с абдоминальной инфекцией и НП составила 1 день).

Летальный исход зарегистрирован у 21 пациента (15%), причём у 10 больных смерть была связана с инфекцией (47,6%), у 11 больных смерть наступила в результате других причин.

У пациентов с положительным эффектом возраст был достоверно меньше ($59,58$ лет, 95% доверительный интервал 56,50–62,66) по сравнению с теми, у кого эффект отсутствовал ($67,95$ лет, 95% ДИ 62,42–73,48, $p=0,044$), также как и значения АРАСНЕ II при поступлении в отделение — 14,79 баллов (95% ДИ 13,18–16,41) и 18,39 баллов (95% ДИ 14,67–22,10), $p=0,051$.

Средняя длительность нахождения в ОРИТ составила $15,45 \pm 12,49$ дней (медиана 12 дней) и была больше у пациентов с НПивл. Средняя длительность госпитализации составила $25,19 \pm 14,48$ дней (медиана 22 дня) и не различалась у пациентов с абдоминальной инфекцией, НП и НПивл. Серьёзных нежелательных лекарственных реакций при применении цефепима/сульбактама не зарегистрировано.

В результате проведённого многофакторного анализа было установлено, что вероятность выздоровления пациентов при лечении цефепимом/суль-

Таблица 3. Результаты применения цефепима/сульбактама и исходы заболевания

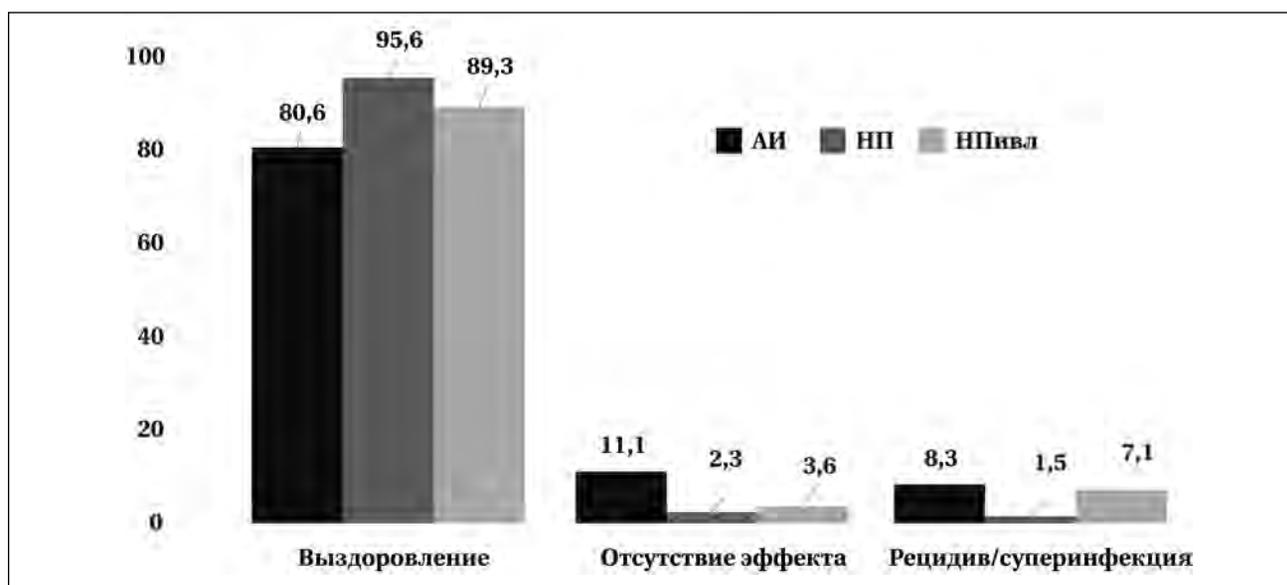
Параметры	Число пациентов (%) [95% доверительный интервал]			
	Все пациенты (n=140)	Абдоминальные инфекции (n=37)	Нозокомиальная пневмония (n=72)	ИВЛ-ассоцииро- ванная пневмония (n=31)
Клинический эффект				
Выздоровление	119 (85,00%) [79,34–91,50]	29 (78,38%) [63,98–91,81]	65 (90,28%) [82,51–96,84]	25 (80,65%) [62,53–92,55]
Отсутствие эффекта	7 (5,00%) [2,06–10,17]	4 (10,81%) [3,03–25,42]	2 (2,78%) [0,34–9,81]	1 (3,23%) [0,08–17,22]
Рецидив инфекции	4 (2,86%) [0,80–7,31]	2 (5,41%) [0,68–18,66]	1 (1,38%) [0,04–7,60]	1 (3,23%) [0,08–17,22]
Суперинфекция	2 (1,43%) [0,18–5,17]	1 (2,70%) [0,07–14,53]	0 (0,00%) [0,00–5,06]	1 (3,23%) [0,08–17,22]
Невозможно оценить ¹	8 (5,71%) [3,03–12,02]	1 (2,70%) [0,07–14,53]	4 (5,56%) [1,53–13,62]	3 (9,67%) [3,76–30,72]
Исход заболевания				
Выписка из стационара	114 (81,43%) [72,16–88,12]	32 (86,49%) [67,66–95,14]	61 (84,72%) [71,73–92,38]	21 (67,74%) [45,84–83,90]
Смерть	21 (15,00%) [9,06–23,81]	3 (8,11%) [2,20–25,69]	9 (12,50%) [5,77–24,99]	9 (29,03%) [13,85–51,01]
Нет данных ²	5 (3,57%) [1,26–9,69]	2 (5,41%) [1,14–22,10]	2 (2,78%) [0,58–12,23]	1 (3,23%) [0,41–21,19]
Длительность лечения				
Длительность терапии цефепимом/сульбактамом, дни, $M \pm SD$	9,55±3,46	10,05±4,03	9,41±3,30	9,24±3,09
Длительность нахождения в ОРИТ, дни, $M \pm SD$ ³	15,45±12,49	13,09±11,81	13,28±9,51	21,84±15,60
Длительность госпитализации, $M \pm SD$ ³	25,19±14,48	26,92±16,89	22,91±11,91	28,52±16,40

Примечание. ¹ – длительность терапии цефепимом/сульбактамом составила менее 48 ч; ² – пациент продолжает лечение в стационаре на момент предоставления итогового отчёта или переведён в другой стационар; ³ – после диагностики инфекции.

бактамом не зависела от диагноза инфекции (абдоминальная, НП, НПивл), нахождения в ОРИТ, наличия сепсиса или септического шока. Вероятность наступления летального исхода достоверно повышалась у пациентов старше 60 лет (отношение шансов 4,870, 95% ДИ 1,170–33,470), каждый балл повышения показателя АРАСНЕ II также увеличивал

этот риск (ОШ = 1,090, 95% ДИ 1,010–1,190), в отличие от показателя SOFA, повышение которого на каждый балл достоверно не влияло на летальность (ОШ = 1,090, 95% ДИ 0,890–1,330).

Полученные результаты коррелируют с данными ранее проведённых исследований эффективности цефепима/сульбактама. Эффектив-



Клиническая эффективность применения цефепима/сульбактама у 132 больных с разными инфекциями без учёта показателя «невозможно оценить».

АИ – абдоминальная инфекция; НП – нозокомиальная пневмония; НПивл – ИВЛ-ассоциированная пневмония.

ность цефепима/сульбактама в настоящем исследовании (85,0%) была несколько ниже по сравнению с ранее проведённым исследованием III фазы (97,9%) [19], однако в том исследовании были больные исключительно с инфекцией мочевыводящих путей, при которой эффективность антибиотиков выше и результаты лечения лучше. Наоборот, в другом исследовании IV фазы [20] эффективность цефепима/сульбактама была несколько ниже (71,1%), однако в той работе были более тяжёлые пациенты с серьёзной коморбидностью, находящиеся в ОРИТ и в 85% случаев имевшие сепсис или септический шок.

Следует подчеркнуть низкую частоту суперинфекции на фоне лечения цефепимом/сульбактамом (1,43%). Это совпадает с полученными ранее данными [20] о более низкой частоте суперинфекции при применении цефепима/сульбактама по сравнению с карбапенемовыми антибиотиками и подтверждает данные об экологической безопасности лечения ингибиторозащищёнными бета-лактамами по сравнению с карбапенемами; для последних характерна селекция полирезистентных микробов и риски суперинфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими грамотрицательными бактериями [9, 21, 22].

В настоящем исследовании документирована высокая клиническая эффективность цефепима/сульбактама при эмпирической терапии тяжёлых инфекций в стационаре, что подтверждает постулат о возможности замены карбапенемов ингибиторозащищёнными бета-лактамами в качестве исполнения карбапенем-замещающей стратегии (Carbapenem-sparing strategy). Данная стратегия отвечает современной концепции сдерживания антибиотикорезистентности и рекомендована в программах «Antimicrobial Stewardship» и «СКАТ» [10–11, 23–27]. Главное требование к антибиотику для эмпирической терапии инфекций в Российских стационарах — это активность против БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. Возможность применения цефепима/сульбактама для лечения инфекций, вызванных БЛРС продуцентами обоснована в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [15, 16, 28], фармакодинамическом моделировании [18] и подтверждена клиническими данными [20]. В настоящее время ведущие эксперты в антимикробной терапии рекомендуют ингибиторозащищённые бета-лактамы для лечения инфекций, вызванных БЛРС продуцентами [11, 13, 29–31].

Наряду с этим, цефепим/сульбактам характеризуется высокой активностью против других значимых нозокомиальных патогенов — *A.baumannii* и

P.aeruginosa [17, 18, 32, 33]. Более того, появились данные, что цефепим/сульбактам сохраняет активность против некоторых карбапенеморезистентных штаммов *K.pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз ОХА-48, и 73% карбапенеморезистентных штаммов *A.baumannii*, продуцирующих ОХА-23 карбапенемазу [18, 28]. Синергидный эффект комбинации цефепима и сульбактама в отношении *K.pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу ОХА-48, показан в недавно опубликованной работе Е. Mataraci-Kara и соавт. [34]. Авторы показали, что при добавлении сульбактама к цефепиму значения МПК₅₀ и МПК₉₀ снижаются с 64 до 4 мг/л и с >250 до 16 мг/л. Более того, концентрации, предотвращающие мутации (МРС), также снижались примерно в 8 раз, что свидетельствует об экологически благоприятном профиле цефепима/сульбактама.

Заключение

Проведённое проспективное многоцентровое исследование установило высокую клиническую эффективность антибиотика цефепим/сульбактам в реальной клинической практике при лечении пациентов с абдоминальной инфекцией, нозокомиальной пневмонией или ИВЛ-ассоциированной пневмонией, причём большинство пациентов были с тяжёлой инфекцией, учитывая исходные показатели тяжести (APACHE II — 15,5 баллов, SOFA — 5,41 баллов, Мангеймский индекс перитонита — 24,3 балла).

Таким образом, высокая активность цефепима/сульбактама в отношении большинства грамотрицательных возбудителей инфекций в стационаре — *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, продуцирующих различные цефалоспорины (AmpC, БЛРС) и частично карбапенемазы (ОХА-типе, КРС), подтверждённая высокой клинической эффективностью антибиотика в нашем исследовании, делает обоснованными рекомендации по возможности применения цефепима/сульбактама в качестве карбапенемозамещающего антибиотика при эмпирической терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций с риском полирезистентных возбудителей у пациентов II и III типов стратификации СКАТ. Такая позиция ведущих экспертов в области антимикробной терапии по цефепиму/сульбактаму ранее была обозначена в материалах Совета экспертов [35] и Методических рекомендациях по лечению инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями [36], а также во Временных рекомендациях по лечению бактериальных осложнений при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bush K., Bradford P.A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016 Aug 1; 6 (8): a025247.
2. Gazouli M., Sidorenko S.V., Tzelepi E., Kozlova N.S., Gladin D.P., Tzouvelekis L.S. A plasmid-mediated beta-lactamase conferring resist-

ance to cefotaxime in a *Salmonella typhimurium* clone found in St Petersburg, Russia. J Antimicrob Chemother. 1998; 41 (1): 119–121.

3. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И. и др. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжёлых нозокомиальных инфекций (исследование «Micromax»).

- Антибиотики и химиотер. — 1999. — № 11. — С. 7. / Sidorenko S.V., Strachunskij L.S., Akhmedova L.I. i dr. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya sravnitel'noj aktivnosti tsefepima i drugikh antibiotikov v otnoshenii vzbuditelej tyazhelykh nozokomial'nykh infektsij (issledovanie «Micromax»). Antibiotiki i Khimioter 1999; 11: 7. [in Russian]
4. Jones R.N., Pfaller M.A. MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. Clin Microbiol Infect 2003; 9 (7): 708–712.
 5. Решедько 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. — Т 10. — № 2. — С. 96–112. / Reshed'ko G.K., Ryabkova E.L., Krechikova O.I. i dr. Reizistentnost' k antibiotikam gramotritsatel'nykh vzbuditelej nozokomial'nykh infektsij v ORIT mnogoprofil'nykh stacionarov Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya 2008; 10 (2): 96–112. [in Russian]
 6. Nathisuwan S., Burgess D.S., Lewis J.S. Extended-spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection, and treatment. Pharmacotherapy 2001; 21 (8): 920–928.
 7. 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.
 8. 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).
 9. Lim C.L.L., Chua A.Q., Teo J.Q.M., Cai Y., Lee W., Kwa A.L. Importance of control groups when delineating antibiotic use as a risk factor for carbapenem resistance, extreme-drug resistance, and pan-drug resistance in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2018 Nov; 76: 48–57.
 10. Wilson A.P.R. Sparing carbapenem usage. J Antimicrob Chemother 2017 Sep 1; 72 (9): 2410–2417.
 11. Corcione S., Lupia T., Maraolo A.E., Mornese Pinna S., Gentile I., De Rosa F.G. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. Curr Opin Infect Dis 2019 Dec; 32 (6): 663–673.
 12. Karaiskos I., Giamarellou H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. Antibiotics (Basel) 2020 Feb 5; 9 (2): 61.
 13. Harris P.N., Tambyah P.A., Paterson D.L. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? Lancet Infect Dis 2015 Apr; 15 (4): 475–485.
 14. Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Infect 2008 Jan; 14 Suppl 1: 185–188.
 15. Юдин С.М., Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Назаров А.В., Зыков П.И. Средство для лечения инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями. Патент на изобретение, №2377985, Россия, год публикации 2010, №заявки 2006145753/15. / Jyudin S.M., Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Nazarov A.V., Zykov P.I. Sredstvo dlya lecheniya infektsionnykh bolezney, vyzvannykh mnozhestvenno-ustojchivymi bakteriyami. Patent na izobretenie, №2377985, Rossiya, god publikatsii 2010, №zayavki 2006145753/15. [in Russian]
 16. Roussel-Delvallez M., Wallet F., Dao A. et al. 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: 570–576.
 17. Tong W., Wang R., Chai D., Li Z., Pei F. In vitro activity of ceftepime combined with sulbactam against clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. Int J Antimicrob Agents 2006; 28 (5) 454–456. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.008.
 18. Wareham D.W., Momin M.H.F.A., Phee L.M., Hornsey M., Standing J.F. Ceftepime/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.
 19. Журавлева М.В., Василюк В.Б., Горелов Д.С. и др. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита. Клиническая фармакология и терапия. — 2018. — № 27 (5). — С. 41–45. / Zhuravleva M.V., Vasil'yuk V.B., Gorelov D.S. i dr. Otkrytogo randomizirovannoe sravnitel'noe issledovanie po izucheniyu effektivnosti i bezopasnosti tsefepima/sul'baktama i tsefepima dlya lecheniya ostrogo pielonefrita. Klin Farmakol Ter 2018; 27 (5): 41–45. [in Russian]
 20. 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., Mirzakhmidova S.S., Burmistrova E.N. Effektivnost', bezopasnost' i risk selektsii rezistentnoj mikroflory pri lechenii tyazhelykh infektsij v stacionare preparatom s dejstvuyushchimi veshchestvami tsefepim + [sul'baktam] po sravneniyu s preparatami karbapenemov. Anesteziologiya i Reanimatologiya 2020; 3: 59–69. [in Russian]
 21. Dizbay M., Özger H.S., Karasahin Ö., Karasahin E.F. Treatment efficacy and superinfection rates in complicated urinary tract infections treated with ertapenem or piperacillin tazobactam. Turk J Med Sci 2016 Dec 20; 46 (6): 1760–1764.
 22. Eljaaly K., Enani M.A., Al-Tawfiq J.A. Impact of carbapenem versus non-carbapenem treatment on the rates of superinfection: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother 2018 Nov; 24 (11): 915–920.
 23. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, Н.И.Брико, С.В.Сидоренко, Д.Н.Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018. — 156 с. / Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy meditsinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Yakovleva, N.I.Briko, S.V.Sidorenko, D.N.Protsenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. [in Russian]
 24. Bassetti M., Carmelutti 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.
 25. Lambregts M.M.C., Hendriks B.J.C., Visser L.G., Bernards S.T., de Boer M.G.J. Using local clinical and microbiological data to develop an institution specific carbapenem-sparing strategy in sepsis: a nested case-control study. Antimicrob Resist Infect Control 2019 Jan 25; 8: 19.
 26. Peri A.M., Doi Y., Potoski B.A., Harris P.N.A., Paterson D.L., Righi E. Antimicrobial treatment challenges in the era of carbapenem resistance. Diagn Microbiol Infect Dis 2019 Aug; 94 (4): 413–425.
 27. Pakyz A.L., Oinonen M., Polk R.E. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2009 May; 53 (5): 1983–1986.
 28. 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.
 29. Bassetti M., Peghin M., Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Curr Opin Infect Dis 2016 Dec; 29 (6): 583–594.
 30. Rodríguez-Baño J. The times they are a-changin': carbapenems for extended-spectrum- β -lactamase-producing bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2015 Sep; 59 (9): 5095–5096.
 31. Palacios-Baena Z.R., Gutiérrez-Gutiérrez B., Calbo E. et al. Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results From the INCREMENT Cohort. Clin Infect Dis 2017 Oct 30; 65 (10): 1615–1623.
 32. Deveci A., Coban A.Y., Acicbe O., Tanyel E., Yaman G., Durupinar B. In vitro effects of sulbactam combinations with different antibiotic groups against clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. J Chemotherapy 2012 Oct; 24 (5): 247–252.
 33. Sader H.S., Jones R.N. Comprehensive in vitro evaluation of ceftepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Int J Antimicrob Agents 2005 May; 25 (5): 380–384.
 34. Mataraci-Kara E., Yilmaz M., Özbek-Çelik B. In Vitro Synergistic Effect and mutant prevention concentrations of ceftepime alone or in combination with sulbactam against OXA-48-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates. Curr Microbiol 2020 Sep; 77 (9): 2137–2142.
 35. Аলেখин А.В., Арутюнов Г.П., Багненко С.Ф. и др. Резолюция совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищённых бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва. Антибиотики и химиотерапия. — 2019. — Т. 64. — № 1–2. — С. 34–36. / Alekhin A.V., Arutyunov G.P., Bagnenko S.F. i dr. Rezolyutsiya soveta ekspertov po voprosu ispol'zovaniya ingibitorozashchishchennykh beta-laktamov v lechenii vnebol'nichnykh i nozokomial'nykh infektsij 11 fevralya 2019 g., Moskva. Antibiotiki i khimioter 2019; 64 (1–2): 34–36. [in Russian]
 36. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов П.С., Кулабухов В.В., Полушин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 52–83. / Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov P.S., Kulabukhov V.V., Polushin Yu.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Edel'shteyn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnyimi mikroorganizmami». Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii 2020; 17 (1): 52–83. [in Russian]
 37. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020)». Министерство здравоохранения РФ. Интернет-ресурс: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach->

es/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 / Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 9 (26.10.2020)». Ministerstvo zdravookhraneniya RF. Internet

resurs: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. ORCID 0000-0002-1389-6454

Быков Андрей Олегович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва. ORCID 0000-0001-5244-7769

Журавель Сергей Владимирович — д. м. н., заведующий научным отделом анестезиологии, ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва. ORCID: 0000-0002-9992-9260

Попугаев Константин Александрович — д. м. н., заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва. Доцент ВАК. ORCID: 0000-0003-1945-323X

Кулагина Людмила Юрьевна — заведующий отделением клинической фармакологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ, врач высшей категории, ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань. ORCID: 0000-0002-7135-4274

Очаковская Ирина Николаевна — заведующий отделом клинической фармакологии, Краевая клиническая больница №2, Краснодар. ORCID: 0000-0002-2367-1670

Федорова Марина Геннадьевна — клинический фармаколог, ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск. ORCID: 0000-0003-4909-846X

Прибыткова Ольга Владимировна — к. м. н., зав отделением клинической фармакологии в ГБУЗ №ОКБ №3» г. Челябинска, доцент каф. фармакологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, гл. внештатный клинический фармаколог управления здравоохранения г. Челябинска, Челябинск. ORCID: 0000-0002-0818-9237

Затейщикова Анна Анатольевна — врач-терапевт высшей категории, заведующая терапевтическим отделением, Городская клиническая больница № 51, Москва. ORCID: 0000-0003-2563-6083

Малкова Ольга Геннадьевна — д. м. н., старший ординатор отделения анестезиологии и реанимации ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург. Отличник здравоохранения РФ. ORCID ID: 0000-0002-5305-5449

Малородова Татьяна Николаевна — к. м. н., врач-клинический фармаколог, Городская больница №2 г. Белгорода; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород. ORCID: 0000-0002-4186-2577

Некаева Екатерина Сергеевна — заведующая приёмно-консультативным отделением, врач-терапевт, врач-клинический фармаколог, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО «ПИМУ»), Нижний Новгород. ORCID: 0000-0002-8511-2276

Огонькин Николай Григорьевич — клинический ординатор, кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток. ORCID: 0000-0002-6125-6013

Стреж Юлия Александровна — заведующая отделом клинической фармакологии, ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск. ORCID: 0000-0002-2789-3553

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

Тазиева Ольга Ивановна — врач клинический фармаколог ГБУЗ ПК Городская клиническая больница им. С. Н. Гринберга, главный специалист Министерства здравоохранения Пермского края. Председатель аккредитационной комиссии в Пермском крае по специальности клиническая фармакология. Врач-терапевт высшей квалификационной категории, Пермь. ORCID ID: 0000-0001-6730-2167

Фоминых Стелла Геннадьевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерств здравоохранения Российской Федерации, клинический фармаколог БУЗОО «ГК БСМП №1», Омск. ORCID: 0000-0002-5575-4083

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале в 2020 году

- Алексеева Е. А. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)
 Алсовэиди А. К. М. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (3–9)
 Арамисова Р. М. см. Кучмезова Ф. А. и др. 1–2 (33–37)
 Арамисова Р. М. см. Камбачокова З. А. и др. 9–10 (28–31)
 Асеева Е. А. см. Тарасова Г. М. и др. 5–6 (35–40)
 Ахапкина И. Г., Глушакова А. М., Родионова Е. Н., Качалкин А. В. Эффективность антифунгальных препаратов в отношении грибов рода *Candida*, выделенных в Московском регионе 3–4 (16–22)
- Бабарина М. Б. см. Соколова В. И. и др. 5–6 (25–29)
 Багирова А. А., Гусейнова И. М., Гафар-заде М. Ф., Касумов Х. М. Ингибирующий эффект макролидных полиеновых антибиотиков на репродукцию вирусов 1–2 (54–60)
 Байбулатова Е. А. см. Зырянов С. К. 7–8 (52–62)
 Байрам Д. Н. см. Логвина Л. Л. и др. 5–6 (30–34)
 Балабанова Р. М. см. Белов Б. С. 7–8 (63–70)
 Барокова Е. Б. см. Хараева З. Ф. и др. 11–12 (13–15)
 Белобородов В. Б., Ковалев И. А., Сапронов Г. В. Актуальные вопросы эмпирической терапии тяжёлой бактериальной внебольничной пневмонии в сезон респираторных вирусных инфекций 9–10 (64–70)
 Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В. Вакцинация в ревматологии: новые данные (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги — EULAR) 1–2 (61–67)
 Белов Б. С. см. Муравьева Н. В. и др. 3–4 (34–38)
 Белов Б. С. см. Тарасова Г. М. и др. 5–6 (35–40)
 Белов Б. С., Балабанова Р. М. Реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения 7–8 (63–70)
 Белоусов В. В. см. Сабитов А. У. и др. 7–8 (27–30)
 Беляевская С. В. см. Зарубаев В. В. и др. 1–2 (15–20)
 Беляевская С. В. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)
 Беседнова Н. Н., Кузнецова Т. А., Запорожец Т. С., Крыжановский С. П., Гажа А. К., Добряков Е. Ю. Звягинцева Т. Н. Воздействие полисахаридов из морских водорослей на патогенетические мишени *Helicobacter pylori* — новое направление в терапии и профилактике хеликобактерной инфекции 1–2 (44–53)
 Беседнова Н. Н. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
 Беседнова Н. Н. см. Хильченко С. Р. и др. 5–6 (3–10)
 Беседнова Н. Н., Кузнецова Т. А., Запорожец Т. С., Крыжановский С. П., Гусева Л. Г., Звягинцева Т. Н. Полисахариды морских водорослей — перспективные средства патогенетической терапии инфекционной диареи 7–8 (42–51)
 Блиева Л. З. см. Хараева З. Ф. и др. 11–12 (13–15)
 Богданов К. Д. см. Варганов М. Д. и др. 11–12 (22–26)
 Борисевич С. В. см. Логинова С. Я. и др. 1–2 (21–26)
 Борисевич С. В. см. Логинова С. Я. и др. 3–4 (3–6)
 Борисевич С. В. см. Логинова С. Я. и др. 3–4 (45–53)
 Бородин И. А. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (3–9)
 Борукаева И. Х. см. Кучмезова Ф. А. и др. 1–2 (33–37)
 Будаева Е. Р. см. Хобракова В. Б. и др. 7–8 (18–23)
 Быков А. О. см. Яковлев С. В. и др. 5–6 (41–69)
 Быков А. О. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
- Варганов М. В. Особенности предоперационной подготовки пациентов с ожогами и хроническими язвами различной этиологии к аутодермопластике 11–12 (22–26)
 Васильева Е. И. см. Соколова В. И. и др. 5–6 (25–29)
 Велижанина М. Е. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (3–7)
 Венгерковский А. И. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)
 Вистовская Н. В. см. Чукина М. А. и др. 9–10 (44–50)
 Волобуева А. С. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)
- Габаева М. М. см. Кучмезова Ф. А. и др. 1–2 (33–37)
 Гаврюшина И. А., Громовых Т. И., Фельдман Н. Б., Луценко С. В., Пономаренко В. И., Кисиль О. В., Садыкова В. С. Антимикробные свойства водорастворимых полисахаридов и спиртовых экстрактов мицелия *Laetiporus sulphureus* (bull.) Murrill и разработка биотехнологии его получения в иммобилизованной культуре на бактериальной целлюлозе 1–2 (10–14)
 Гажа А. К. см. Беседнова Н. Н. и др. 1–2 (44–53)
 Гажа А. К. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
 Гаршинина А. В. см. Зарубаев В. В. и др. 1–2 (15–20)
 Гаршинина А. В. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)
 Гафар-заде М. Ф. см. Багирова А. А. и др. 1–2 (54–60)
 Гладунова Е. П. см. Сабитов А. У. и др. 7–8 (27–30)
 Глушакова А. М. см. Ахапкина И. Г. и др. 3–4 (16–22)
 Голикова М. В. см. Портной Ю. А. 3–4 (55–56)
 Головин С. Н. см. Селянская Н. А. и др. 3–4 (12–15)
 Головин С. Н. см. Селянская Н. А. 5–6 (19–24)
 Горшкова А. С., Дрюккер В. В., Сыкилинда Н. Н. Совместное воздействие бактериофагов и антибиотика на биоплёнку *Pseudomonas aeruginosa* 3–4 (7–11)
 Гостев В. В., Сопова Ю. В., Калиногорская О. С., Велижанина М. Е., Лазарева И. В., Старкова П. С., Сидоренко С. В. Влияние шоковых концентраций ванкомицина на формирование гетерорезистентности у *Staphylococcus aureus* 9–10 (3–7)
 Гостева И. В. см. Митрохин С. Д. и др. 9–10 (21–27)
 Громовых Т. И. см. Гаврюшина И. А. и др. 1–2 (10–14)
 Гулий О. И., Зайцев Б. Д., Смирнов А. В., Караваева О. А., Алсовэиди А. К. М., Ларионова О. С., Бородин И. А. Микробный датчик для определения активности амоксицилина 1–2 (3–9)
 Гусева Л. Г. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (42–51)
 Гусейнова И. М. см. Багирова А. А. и др. 1–2 (54–60)
- Дадаев М. Х. см. Камбачокова З. А. и др. 9–10 (28–31)
 Добряков Е. Ю. см. Беседнова Н. Н. и др. 1–2 (44–53)
 Долгих В. Т., Пьянова Л. Г., Наумкина Е. В., Лавренов А. В., Матущенко Е. В., Корниенко Н. В. Антибактериальная активность модифицированных углеродных сорбентов, перспективных для аппликационного применения 7–8 (3–7)
 Долгих В. Т. см. Ершов А. В. и др. 11–12 (27–37)
 Долгих Т. И. см. Ершов А. В. и др. 11–12 (27–37)
 Дрюккер В. В. см. Горшкова А. С. и др. 3–4 (7–11)
- Евдокимова Н. Е. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)
 Егорова А. А. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)
 Един А. С. см. Сабитов А. У. и др. 7–8 (27–30)
 Ермакова С. П. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
 Ершов А. В., Сурова В. Д., Долгих В. Т., Долгих Т. И. Цитокинный шторм при новой коронавирусной инфекции и способы его коррекции 11–12 (27–37)
 Есаулкова Я. Л., Мурылева А. А., Синегубова Е. О., Беляевская С. В., Гаршинина А. В., Киреева М. В., Волобуева А. С., Слита А. В., Кадырова Р. А., Зарубаев В. В. Механизмы противовирусной активности экстракта ладанника шалфейлистного (*Cistus salvifolius*) в отношении респираторных вирусов человека 7–8 (8–17)
- Жданов К. В. см. Касьяненко К. В. и др. 11–12 (16–21)
 Журавель С. В. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
 Журавлева М. В. см. Чукина М. А. и др. 9–10 (44–50)
- Заволовская Л. И. см. Соколова В. И. и др. 5–6 (25–29)
 Зайцев Б. Д. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (3–9)
 Зайцева Е. А. см. Коменкова Т. С. 11–12 (38–48)
 Запорожец Т. С. см. Беседнова Н. Н. и др. 1–2 (44–53)
 Запорожец Т. С., Крыжановский С. П., Персиянова Е. В., Кузнецова Т. А., Смолина Т. П., Гажа А. К., Шевченко Н. М.,

Звягинцева Т. Н., Ермакова С. П., Беседнова Н. Н. Корригирующее действие фукоидана, сульфатированного полисахарида из бурой водоросли *Fucus evanescens*, при формировании специфического иммунного ответа против вирусов сезонного гриппа у пожилых людей 3–4 (23–28)
Запорожец Т. С. см. Хильченко С. Р. и др. 5–6 (3–10)
Запорожец Т. С. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (42–51)
Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Слита А. В., Беляевская С. В., Лаврентьева И. Н. Протективная активность Кагоцела на модели экспериментальной летальной гриппозной инфекции 1–2 (15–20)
Зарубаев В. В. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)
Затейщикова А. А. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Звягинцева Т. Н. см. Беседнова Н. Н. и др. 1–2 (44–53)
Звягинцева Т. Н. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
Звягинцева Т. Н. см. Хильченко С. Р. и др. 5–6 (3–10)
Звягинцева Т. Н. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (42–51)
Зырянов С. К. см. Казанова А. М. и др. 3–4 (29–33)
Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Рифаксимин-альфа и другие кристаллические формы рифаксимины: есть ли отличия? 7–8 (52–62)

Ивжиц М. А. см. Казанова А. М. и др. 3–4 (29–33)
Иосипчук К. О. см. Логвина Л. Л. и др. 5–6 (30–34)

Каблахова Н. О. см. Хараева З. Ф. и др. 11–12 (13–15)
Кадьрова Р. А. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)
Казанова А. М., Ченкуров М. С., Копайло А. А., Ивжиц М. А., Зырянов С. К. Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга 3–4 (29–33)
Калинина Ю. С. см. Сабитов А. У. и др. 7–8 (27–30)
Калиногорская О. С. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (3–7)
Камбачокова З. А. см. Кучмезова Ф. А. и др. 1–2 (33–37)
Камбачокова З. А. см. Логвина Л. Л. и др. 5–6 (30–34)
Камбачокова З. А., Хамурзова М. А., Арамисова Р. М., Тиммова Л. М., Шоенова Ж. Л., Шокуева А. Г., Кипкеева Т. Б., Дадаев М. Х. Иммунопатогенетические нарушения у больных герпесвирусными инфекциями 9–10 (28–31)
Камбачокова З. А. см. Хараева З. Ф. и др. 11–12 (13–15)
Караева О. А. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (3–9)
Карданова М. Х. см. Логвина Л. Л. и др. 5–6 (30–34)
Карнаушкина М. А. см. Струтынская А. Д. и др. 9–10 (37–43)
Касумов Х. М. см. Багирова А. А. и др. 1–2 (54–60)
Касумов Х. М. см. Таги-Заде Т. П. 11–12 (3–12)
Качалкин А. В. см. Ахапкина И. Г. и др. 3–4 (16–22)
Касьяненко К. В., Мальцев О. В., Козлов К. В., Лапиков И. И., Львов Н. И., Сукачев В. С., Жданов К. В., Сорокин П. В., Ратникова А. К. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 11–12 (16–21)
Кипкеева Т. Б. см. Камбачокова З. А. и др. 9–10 (28–31)
Киреева М. В. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)
Кисиль О. В. см. Гаврюшина И. А. и др. 1–2 (10–14)
Ковалев И. А. см. Белобородов В. Б. и др. 9–10 (64–70)
Коваленко А. Л. см. Коломиец В. М. и др. 9–10 (32–36)
Козлов К. В. см. Касьяненко К. В. и др. 11–12 (16–21)
Коломиец В. М., Коваленко А. Л., Павленко Е. П., Таликова Е. В. Эффективность суцинатсодержащего препарата в терапии сопровождения при лечении коморбидного туберкулеза в условиях пенитенциарного учреждения 9–10 (32–36)
Коменкова Т. С., Зайцева Е. А. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* 11–12 (38–48)
Кононова Л. И., Пьянков И. А., Смоляк А. А., Шкляев Ю. В., Коробов В. П. Синергидное действие катионного пептида хоминина и нового дезинфектанта на основе изохиноли-

на на образование биоплёнок полирезистентных стафилококков 5–6 (11–18)

Копайло А. А. см. Казанова А. М. и др. 3–4 (29–33)
Корниенко Н. В. см. Долгих В. Т. и др. 7–8 (3–7)
Коробов В. П. см. Кононова Л. И. и др. 5–6 (11–18)
Кошелева Н. М. см. Тарасова Г. М. и др. 5–6 (35–40)
Кравцов Э. Г. см. Суадкиа С. и др. 7–8 (23–26)
Кравченко А. Ф. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)
Краснова Н. М., Евдокимова Н. Е., Егорова А. А., Филиппова О. И., Алексеева Е. А., Рудых З. А., Чертовских Я. В., Венгеровский А. И., Кравченко А. Ф., Сычев Д. А. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изоиазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания 7–8 (31–36)
Кретенчук О. Ф. см. Шипелева И. А. и др. 3–4 (39–44)
Крыжановский С. П. см. Беседнова Н. Н. и др. 1–2 (44–53)
Крыжановский С. П. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
Крыжановский С. П. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (42–51)
Крымишалокова З. С. см. Логвина Л. Л. и др. 5–6 (30–34)
Кузнецова Т. А. см. Беседнова Н. Н. и др. 1–2 (44–53)
Кузнецова Т. А. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
Кузнецова Т. А. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (42–51)
Кузьмина Т. Ю. см. Сабитов А. У. и др. 7–8 (27–30)
Кулагина Л. Ю. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Кулешова С. И. см. Семенова Е. Н. и др. 7–8 (37–41)
Курбатова Е. М. см. Селянская Н. А. и др. 3–4 (12–15)
Кучмезова Ф. А., Шабатукова М. Я., Арамисова Р. М., Камбачокова З. А., Борукаева И. Х., Чочаева М. Ж., Габаева М. М., Сабанчиева Х. А. Региональные особенности течения пневмоний на современном этапе 1–2 (33–37)

Лавренов А. В. см. Долгих В. Т. и др. 7–8 (3–7)
Лаврентьева И. Н. см. Зарубаев В. В. и др. 1–2 (15–20)
Лазарева И. В. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (3–7)
Лапиков И. И. см. Касьяненко К. В. и др. 11–12 (16–21)
Ларионова О. С. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (3–9)
Леонова Г. Н., Майстровская О. С., Лубова В. А. Ингибирование репликации вируса клещевого энцефалита препаратами эпросартан и рибавирин *in vitro* и *in vivo* 9–10 (8–12)
Логвина Л. Л., Байрам Д. Н., Камбачокова З. А., Шаваева Ф. В., Крымишалокова З. С., Сарбашева М. М., Карданова М. Х., Иосипчук К. О. Патогенетическая терапия больных рецидивирующим генитальным герпесом 5–6 (30–34)
Логонова С. Я., Шукина В. Н., Борисевич С. В., Хамитов Р. А., Максимов В. А. Изучение эффективности Рибавирина® при экспериментальной форме тяжёлого острого респираторного синдрома 1–2 (21–26)
Логонова С. Я., Шукина В. Н., Савенко С. В., Борисевич С. В. Противовирусная активность препарата Кагоцел® *in vitro* в отношении вируса SARS-CoV-2 3–4 (3–6)
Логонова С. Я., Шукина В. Н., Борисевич С. В. Современное состояние профилактики и лечения лихорадки Чикунгунья 3–4 (45–53)
Лубова В. А. см. Леонова Г. Н. и др. 9–10 (8–12)
Лукина М. В. см. Чукина М. А. и др. 9–10 (44–50)
Луценко С. В. см. Гаврюшина И. А. и др. 1–2 (10–14)
Львов Н. И. см. Касьяненко К. В. и др. 11–12 (16–21)

Маджидова Я. Н., Халилова А. Э. Влияние препарата Цитофлавин на исход артериального ишемического инсульта у детей 1–2 (38–43)
Майстровская О. С. см. Леонова Г. Н. и др. 9–10 (8–12)
Максимов В. А. см. Логонова С. Я. и др. 1–2 (21–26)
Малкова О. Г. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Малородова Т. Н. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Мальцев О. В. см. Касьяненко К. В. и др. 11–12 (16–21)
Маркелова Н. Н., Тутельян А. В., Седых Н. Г. Формирование персистеров у клинических изолятов *K. pneumoniae*,

индуцированных меропенемом, амикацином и их комбинацией 1–2 (27–32)

Марковская Е. И. см. Шипелева И. А. и др. 3–4 (39–44)
Матущенко Е. В. см. Долгих В. Т. и др. 7–8 (3–7)
Мельникова Е. В., Хорольский М. Д., Рачинская О. А., Меркулов В. А. Особенности проведения доклинических исследований препаратов клеточной терапии 9–10 (51–63)
Меньшикова Е. А. см. Селянская Н. А. и др. 3–4 (12–15)
Меркулов В. А. см. Мельникова Е. В. и др. 9–10 (50–63)
Микличев А. А. см. Варганов М. Д. и др. 11–12 (22–26)
Митрохин С. Д., Орлова О. Е., Гостева И. В., Шкода А. С. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП 9–10 (21–27)
Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулёзных препаратов 5–6 (78–82)
Муравьева Н. В. см. Белов Б. С. и др. 1–2 (61–67)
Муравьева Н. В., Белов Б. С., Тарасова Г. М. Прокальцитонинный тест в практике ревматолога 3–4 (34–38)
Мурьева А. А. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)

Наумкина Е. В. см. Долгих В. Т. и др. 7–8 (3–7)
Некаева Е. С. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)

Огонькин Н. Г. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Олейниченко Е. В. см. Сабитов А. У. и др. 7–8 (27–30)
Орлова О. Е. см. Митрохин С. Д. и др. 9–10 (21–27)
Очаковская И. Н. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)

Павленко Е. П. см. Коломиец В. М. и др. 9–10 (32–36)
Памяти А. А. Фирсова 3–4 (54)
Переверзева Э. Р., Трещалин М. И., Трещалин И. Д. Аскорби́ген — модификатор токсичности рифабутина 9–10 (13–20)
Персиянова Е. В. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
Подопригора И. В. см. Суадкиа С. и др. 7–8 (23–26)
Попкова Т. В. см. Тарасова Г. М. и др. 5–6 (35–40)
Пономаренко В. И. см. Гаврюшина И. А. и др. 1–2 (10–14)
Попугаев Е. В. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Портной Ю. А., Голикова М. В. Научный путь члена-корреспондента РАН, профессора А. А. Фирсова 3–4 (55–56)
Прибыткова О. В. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Пьянков И. А. см. Кононова Л. И. и др. 5–6 (11–18)
Пьянова Л. Г. см. Долгих В. Т. и др. 7–8 (3–7)

Разуваева Я. Г. см. Хобракова В. Б. и др. 7–8 (18–22)
Ратников А. К. см. Касьяненко К. В. и др. 11–12 ()
Рачинская О. А. см. Мельникова Е. В. и др. 9–10 (50–63)
Решетняк Т. М. см. Тарасова Г. М. и др. 5–6 (35–40)
Родионова Е. Н. см. Ахапкина И. Г. и др. 3–4 (16–22)
Рудых З. А. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)

Сабанчиева Х. А. см. Кучмезова Ф. А. и др. 1–2 (33–37)
Сабитов А. У., Белоусов В. В., Един А. С., Олейниченко Е. В., Гладунова Е. П., Тихонова Е. П., Кузьмина Т. Ю., Калинин Ю. С., Сорокин П. В. Практический опыт применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести 7–8 (27–30)
Савенко С. В. см. Логинова С. Я. и др. 3–4 (3–6)
Садькова В. С. см. Гаврюшина И. А. и др. 1–2 (10–14)
Саканян Е. И. см. Семенова Е. Н. и др. 7–8 (37–41)
Самойлова А. Г. см. Можокина Г. Н. 5–6 (70–77)
Сапронов Г. В. см. Белобородов В. Б. и др. 9–10 (64–70)
Сарбашева М. М. см. Логвина Л. Л. и др. 5–6 (30–34)
Саруханова Л. Е. см. Суадкиа С. и др. 7–8 (23–26)

Седых Н. Г. см. Маркелова Н. Н. и др. 1–2 (27–32)
Селянская Н. А., Меньшикова Е. А., Курбатова Е. М., Головин С. Н. Оценка эффективности антибиотиков в отношении *Vibrio cholerae* в условиях формирования сложной биоплёнки 3–4 (12–15)

Селянская Н. А., Головин С. Н. Изучение антибактериальной активности производного фенилуксусной кислоты в отношении возбудителя холеры 5–6 (19–24)
Семенова Е. Н., Кулешова С. И., Саканян Е. И. Разработка турбидиметрической методики количественного определения антибиотиков группы аминогликозидов в лекарственных препаратах для медицинского применения 7–8 (37–41)
Сидоренко С. В. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (3–7)
Синегулова Е. О. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)
Слита А. В. см. Зарубаев В. В. и др. 1–2 (15–20)
Слита А. В. см. Есаулкова Я. Л. и др. 7–8 (8–17)
Смирнов А. В. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (3–9)
Смолина Т. П. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
Смоляк А. А. см. Кононова Л. И. и др. 5–6 (11–18)
Соколова В. И., Сычев Д. А., Васильева Е. И., Бабарина М. Б., Заволовская Л. И. Анализ микробного пейзажа в очаге инфекции и эффективность антибиотико- и иммунотерапии больных с диабетической стопой 5–6 (25–29)
Соловьев С. К. см. Тарасова Г. М. и др. 5–6 (35–40)
Сопова Ю. В. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (3–7)
Сорокин П. В. см. Сабитов А. У. и др. 7–8 (27–30)
Сорокин П. В. см. Касьяненко К. В. и др. 11–12 (16–21)
Старкова П. С. см. Гостев В. В. и др. 9–10 (3–7)
Стреж Ю. А. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Струтынская А. Д., Карнаушкина М. А., Тюрин И. Е., Суворова М. П., Яковлев С. В. Септическая тромбоэмболия лёгочной артерии у пациентки с генерализованным салмонеллёзом: клинический случай и метаанализ 9–10 (37–43)
Суадкиа С., Подопригора И. В., Яшина Н. В., Саруханова Л. Е., Крайцов Э. Г. Антибиотикорезистентные уропатогенные *Escherichia coli*, выделенные от детей с врождёнными аномалиями развития мочевыделительной системы 7–8 (23–26)
Суворова М. П. см. Яковлев С. В. и др. 5–6 (41–69)
Суворова М. П. см. Струтынская А. Д. и др. 9–10 (37–43)
Суворова М. П. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Сукачев В. С. см. Касьяненко К. В. и др. 11–12 (16–21)
Сурова В. Д. см. Ершов А. В. и др. 11–12 (27–37)
Сыкилинда Н. Н. см. Горшкова А. С. и др. 3–4 (7–11)
Сычев Д. А. см. Соколова В. И. и др. 5–6 (25–29)
Сычев Д. А. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)
Сычев И. Н. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)

Таги-Заде Т. П., Касумов Х. М. Могут ли каналообразующие антибиотики в комплексе с носителями обеспечить усиление мышечной активности? 11–12 (3–12)

Тазиева О. И. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Таликова Е. В. см. Коломиец В. М. и др. 9–10 (32–36)
Тарасова Г. М. см. Белов Б. С. и др. 1–2 (61–67)
Тарасова Г. М. см. Муравьева Н. В. и др. 3–4 (34–38)
Тарасова Г. М., Белов Б. С., Черкасова М. В., Соловьев С. К., Асеева Е. А., Решетняк Т. М., Попкова Т. В., Кошелева Н. М. Иммуногенность, переносимость и клиническая эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой 5–6 (35–40)
Тиммова Л. М. см. Камбачокова З. А. и др. 9–10 (28–31)
Тихонова Е. П. см. Сабитов А. У. и др. 7–8 (27–30)
Трещалин И. Д. см. Переверзева Э. Р. и др. 9–10 (13–20)
Трещалин М. И. см. Переверзева Э. Р. и др. 9–10 (13–20)
Тутельян А. В. см. Маркелова Н. Н. и др. 1–2 (27–32)
Тюрин И. Е. см. Струтынская А. Д. и др. 9–10 (37–43)

Федорова М. Г. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)
Фельдман Н. Б. см. Гаврюшина И. А. и др. 1–2 (10–14)
Филиппова О. И. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)
Фоминых С. Г. см. Яковлев С. В. и др. 11–12 (49–58)

Халилова А. Э. см. Маджидова Я. Н. 1–2 (38–43)
Хамитов Р. А. см. Логинова С. Я. и др. 1–2 (21–26)
Хамурзова М. А. см. Камбачокова З. А. и др. 9–10 (28–31)
Хараева З. Ф., Эльгарова Д. А., Каблахова Н. О., Блиева Л. З., Барокова Е. Б., Камбачокова З. А., Эльмурзаева Д. А. Антибиотикочувствительность и антилизоцимная активность штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из крови больных сепсисом 11–12 (13–15)
Хильченко С. Р., Запорожец Т. С., Звягинцева Т. Н., Шевченко Н. М., Беседнова Н. Н. Роль сульфатных групп в фукоидане из *Fucus evanescens* в стимуляции продукции провоспалительных цитокинов 5–6 (3–10)
Хобракова В. Б., Разуваева Я. Г., Будаева Е. Р. Коррекция экстрактом *Gentiana algida* Pall структурных изменений в тимусе при экспериментальной азатиоприновой иммуносупрессии 7–8 (18–22)
Хорольский М. Д. см. Мельникова Е. В. и др. 9–10 (50–63)
Хрянин А. А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления 5–6 (70–77)

Ченкуров М. С. см. Казанова А. М. и др. 3–4 (29–33)
Черкасова М. В. см. Тарасова Г. М. и др. 5–6 (35–40)
Чертовских Я. В. см. Краснова Н. М. и др. 7–8 (31–36)
Чочаева М. Ж. см. Кучмезова Ф. А. и др. 1–2 (33–37)
Чукина М. А., Вистовская Н. В., Лукина М. В., Журавлева М. В. Реализация программы Стратегии и контроля антимикробной терапии в Российском научном центре хирургии им. академика Б. В. Петровского 9–10 (44–50)

Шабатукова М. Я. см. Кучмезова Ф. А. и др. 1–2 (33–37)
Шаваева Ф. В. см. Логвина Л. Л. и др. 5–6 (30–34)
Шевченко Н. М. см. Запорожец Т. С. и др. 3–4 (23–28)
Шевченко Н. М. см. Хильченко С. Р. и др. 5–6 (3–10)

Шкляев Ю. В. см. Кононова Л. И. и др. 5–6 (11–18)
Шкода А. С. см. Митрохин С. Д. и др. 9–10 (21–27)
Шогенова Ж. Л. см. Камбачокова З. А. и др. 9–10 (28–31)
Шокуева А. Г. см. Камбачокова З. А. и др. 9–10 (28–31)

Щипелева И. А., Марковская Е. И., Кретенчук О. Ф. Антибактериальная терапия туляремии: современное состояние и перспективы 3–4 (39–44)
Щукина В. Н. см. Логинова С. Я. и др. 1–2 (21–26)
Щукина В. Н. см. Логинова С. Я. и др. 3–4 (3–6)
Щукина В. Н. см. Логинова С. Я. и др. 3–4 (45–53)

Эльгарова Д. А. см. Хараева З. Ф. и др. 11–12 (13–15)
Эльмурзаева Д. А. см. Хараева З. Ф. и др. 11–12 (13–15)

Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О. Инфекции, вызванные карбапенморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии 5–6 (41–69)
Яковлев С. В. см. Струтынская А. Д. и др. 9–10 (37–43)
Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О., Журавель С. В., Попугаев Е. В., Кулагина Л. Ю., Очаковская И. Н., Федорова М. Г., Прибыткова О. В., Затейщикова А. А., Малкова О. Г., Малородова Т. Н., Некаева Е. С., Огонькин Н. Г., Стреж Ю. А., Сычев И. Н., Тазиева О. И., Фоминых С. Г. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Макситам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019) 11–12 (49–58)
Яшина Н. В. см. Суадкиа С. и др. 7–8 (23–26)

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

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

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

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

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

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

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «**Резюме**» — не более 1 страницы; «**Введение**» с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «**Материал и методы**» — с детальным описанием объектов исследований, методических приёмов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «**Результаты исследований**» и «**Обсуждение результатов**» или «**Результаты и обсуждение**», «**Заключение**» или «**Выводы**» (по пунктам); «**Литература**» — с указанием цитируемых источников. В конце статьи приводятся «**Сведения об авторах**»: фамилия, имя, 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 (m) и прописные (M) 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, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании **родовое название сокращается** до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

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

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

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

журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, издательство, год, количество страниц.

Недопустимо сокращать название статьи и название отечественного журнала. Название 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 (через слеш). 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. — Т. — 30. — №2. — С.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.

Противовирусный препарат

МНН Риамиловир

ТРИАЗАВИРИН[®]



*Грипп теперь
не страшен с ним!*

ТРИАЗАВИРИН – оригинальный препарат группы азолоазинов. Препарат этиотропного действия с широким спектром противовирусной активности.

ТРИАЗАВИРИН рекомендован Министерством здравоохранения России в качестве препарата с прямым противовирусным действием при лечении гриппа в амбулаторных и стационарных условиях*.

* Клинические рекомендации Минздрава РФ Грипп у взрослых, 2017 год

(343) 270-75-71, 270-75-00
www.triazavirin.ru
Info@triazavirin.ru



ЗАВОД МЕДСИНТЕЗ

Реамберин®

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ



Сбалансированный
сукцинатсодержащий
кристаллоидный
раствор¹



Оказывает
дезинтоксикационное,
антиоксидантное и
антигипоксическое
действия¹



Нормализует кислотно-
основное состояние¹



Для взрослых и детей с
1 года жизни¹



Форма выпуска:

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

Реклама. Р N 001048/01 от 06.09.2007

Ссылки:

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

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

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