

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 66



11-12'2021

Научно-практический журнал

Учредители:

ISSN 0235-2990

**Министерство здравоохранения
Российской Федерации**

**Государственный научный
центр по антибиотикам**

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

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

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»

Подписка через объединённый



**Издательство
ОКИ**

каталог «Пресса России»
или через «Агентство «КнигаСервис»:
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: ноябрь 2021

Свободная цена

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 66

11–12'2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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. Климов 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.
Богущ Т. А.	Ленёва И. А.
Васильев А. Н.	Митрохин С. Д.
Волжанин В. М.	Сычев Д. А.
Дмитриева Н. В.	Тец В. В.
Захарова Ю. А.	Ших Е. В.
Зуева Л. П.	

Founders:

ISSN 0235-2990

**Ministry of Health
of the Russian Federation**

State Scientific Center for Antibiotics

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

Founded in 1956

Editorial office address:

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

Advertising Department:

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

Publisher:

Izdatelstvo «OKI»



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

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

Circulation: 5000 copies

Tipography:
ООО «Литера»

Release Date: november 2021

Free price

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 66

11–12'2021

MONTHLY JOURNAL

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-chief

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

RESPONSIBLE FOR THE ISSUE

Dmitry Yu. Belousov

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

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

Scientific Editors

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

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

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

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

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

Экспериментальные статьи

Experimental Research

Кулешова С. И., Протсак С. А.,
Романюк Г. Ю., Лисунова С. А., Семенова Е. Н.
Оценка возможности выявления микробной
контаминации антимикробных препаратов
методом фильтрации

4 Kuleshova Svetlana I., Protsak Svetlana A.,
Romanyuk Galina Yu., Lisunova Svetlana A.,
Semenova Ekaterina N.
Evaluation of The Possibility of Detecting Microbial
Contamination of Microbial Drugs Via Filtration

Сулян О. С., Агеевец В. А., Сухинин А. А., Агеевец И. В.,
Абгарян С. Р., Макавчик С. А., Каменева О. А., Косякова К. Г.,
Мругова Т. М., Попов Д. А., Пунченко О. Е., Сидоренко С. В.
Ассоциированная устойчивость
к полимиксину и бета-лактамам *Escherichia coli*,
выделенных от людей и животных

9 Sulian Ophelia S., Ageevets Vladimir A., Sukhinin Alexander A.,
Ageevets Irina V., Abgaryan Susanna R., Makavchik Svetlana A.,
Kameneva Olga A., Kosyakova Karina G., Mrugova Tatyana M.,
Popov Dmitry A., Punchenko Olga E., Sidorenko Sergey V.
Associated Resistance of *Escherichia Coli* Isolated From Humans
And Animals To Polymyxin And Beta-Lactam Antibiotics

Никитина Е. В., Цветкова И. А.,
Калиногорская О. С., Гостев В. В., Беланов С. С.,
Мохов А. С., Калисникова Е. Л., Гладин Д. П.,
Агеевец В. А., Сидоренко С. В.
Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*,
циркулирующих у детей с респираторными инфекциями,
оптимизация молекулярных методов оценки

18 Nikitina Ekaterina V., Tsvetkova Irina A., Kalinogorskaya Olga S.,
Gostev Vladimir V., Belanov Sergey S., Mokhov Alexey S.,
Kalisnikova Ekaterina L., Gladin Dmitry P.,
Ageevets Vladimir A., Sidorenko Sergey V.
Serotype Composition of *Streptococcus Pneumoniae*
In Children With Respiratory Infections,
Optimization of Molecular Assessment Methods

Можокина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю.,
Самойлова А. Г., Васильева И. А.
Токсичность схем терапии лекарственно
устойчивого туберкулеза

25 Mozhokina Galina N., Zyuzya Yulia R., Petrova Larisa Yu.,
Samoilova Anastasia G., Vasilyeva Irina A.
Toxicity of Treatment Regimens
for Drug-Resistant Tuberculosis

Клинические исследования и практика

Бондарева И. Б., Зырянов С. К., Ченкуров М. С.
Фармакокинетический анализ данных терапевтического
лекарственного мониторинга меропенема в крови
у взрослых пациентов,
находящихся в критическом состоянии

Clinical Research and Practice

31 Bondareva Irina B., Zyryanov Sergey K., Chenkurov Mikhail S.
Pharmacokinetic Analysis of Meropenem Therapeutic Drug
Monitoring Data (TDM) In Critically Ill Adult Patients.

Ким О. В., Маджидова Ё. Н., Шарипов Ф. Р.
Динамика нейрокогнитивных показателей
на фоне нейропротективной терапии
вертебро-базиллярной недостаточности
с симптомами церебральной венозной дисциркуляции

39 Kim Olga V., Madjidova Yakutkhon N., Sharipov F R.
Dynamics of Neurocognitive Indicators Against
The Background of Neuroprotective Therapy of Vertebrobasilar
Insufficiency With Cerebral Venous Discirculation Symptoms

Обзоры

Бунятян Н. Д., Петров В. И., Шаталова О. В.,
Пономарева А. В., Городецкая Г. И., Прокофьев А. Б.
Стратегии применения антибиотиков
при инфекции мочевыводящих путей у детей

Reviews

44 Bunyatyan Natalya D., Petrov Vladimir I., Shatalova Olga V.,
Ponomareva Angelika V., Gorodetskaya Galina I.,
Prokofiev Alexey B.
Strategies of Antibiotic Treatment of Urinary
Tract Infections In Children

Некролог

Памяти Н. С. Егорова

Obituary

52 In Memory of Nikolai S. Egorov

Указатель авторов и статей,
опубликованных в журнале в 2021 году

54 Index of Authors
and Papers Published in 2021

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

Оценка возможности выявления микробной контаминации антимикробных препаратов методом фильтрации

*С. И. КУЛЕШОВА, С. А. ПРОЦАК, Г. Ю. РОМАНЮК,
С. А. ЛИСУНОВА, Е. Н. СЕМЕНОВА

ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Evaluation of The Possibility of Detecting Microbial Contamination of Micro-Bial Drugs Via Filtration

*SVETLANA I. KULESHOVA, SVETLANA A. PROTSAK, GALINA YU. ROMANYUK,
SVETLANA A. LISUNOVA, EKATERINA N. SEMENOVA

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

Резюме

Рассмотрена возможность использования метода мембранной фильтрации как одного из способа устранения антимикробного действия при определении микробиологической чистоты антимикробных лекарственных средств для перорального применения на примере препаратов азитромицина и амоксицилина в форме порошка для приготовления суспензии, левомицетина (хлорамфеникол) и ципрофлоксацина в форме таблеток. Показано, что метод мембранной фильтрации в ряде случаев не позволяет получать достоверные результаты. В случае возможной контаминации препарата оседающие на мембранных фильтрах частицы взвеси действующего вещества могут оказывать ингибирующее действие на определённые микроорганизмы, что обусловлено спектром действия антимикробного препарата. Использование надосадочной жидкости при определении микробиологической чистоты облегчает проведение фильтрации, однако при этом наблюдается оседание микроорганизмов на частицах суспензии испытуемого препарата в процессе её расслоения. Применение метода мембранной фильтрации для оценки контаминации антимикробных препаратов пероральных лекарственных форм должно быть основано на валидации методики, учитывающей растворимость препарата, состав вспомогательных веществ и экспериментальные данные по отсутствию адгезии микроорганизмов на частицах вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Ключевые слова: микробиологическая чистота; антимикробные препараты; антибиотики; метод мембранной фильтрации; колониеобразующие единицы (КОЕ)

Для цитирования: Кулешова С. И., Процак С. А., Романюк Г. Ю., Лисунова С. А., Семенова Е. Н. Оценка возможности выявления микробной контаминации антимикробных препаратов методом фильтрации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 4–8. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-4-8.

Abstract

The study considered the possibility of using the membrane filtration method as a way of eliminating the antimicrobial effect upon determination of the microbial quality of antimicrobial medicines for oral administration. Azithromycin and amoxicillin powders for suspension, as well as levomycetin (chloramphenicol) and ciprofloxacin tablets were used as examples. The study demonstrated that in some cases the membrane filtration method precluded reliable results. In case of possible contamination of a medicinal product, suspended particles of the active ingredient deposited on a membrane filter may have an inhibitory effect on certain microorganisms due to the spectrum of action of the antimicrobial medicine. A supernatant facilitates filtration upon determination of the microbial quality; however, microorganisms may sediment on suspended particles of the test medicine in the process of suspension separation. The use of the membrane filtration method for the evaluation of the contamination of oral antimicrobial medicinal products should be based on the method validation, taking into account the solubility of the medicine, the composition of excipients, and experimental data on the absence of adhesion of microorganisms on the particles of excipients.

Keywords: microbial quality; antimicrobial medicinal products; antibiotics; membrane filtration method; colony forming units (CFU).

For citation: Kuleshova S. I., Protsak S. A., Romanyuk G. Yu., Lisunova S. A., Semenova E. N. Evaluation of the possibility of detecting microbial contamination of microbial drugs via filtration. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 4–8. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-4-8.

Введение

Эффективность и безопасность антимикробных препаратов являются неперенным условием применения их для лечения инфекционных болезней различной этиологии. В лечебной практике используются как стерильные препараты, так и нестерильные. Для нестерильных лекарственных средств одним из показателей качества является тест «Микробиологическая чистота», подтверждающий, что данный препарат или субстанция соответствуют фармакопейным требованиям (ГФ XIII, ОФС.1.2.4.0002.15) по содержанию микроорганизмов [1, 2]. Известно, что противомикробные препараты по своей природе способны угнетать рост или размножение патогенных микроорганизмов, однако показано, что в антимикробных лекарственных средствах, в том числе и в антибиотиках, общее количество микроорганизмов может превышать по содержанию бактерий или грибов установленные требования. Особенно это касается препаратов, характеризующихся избирательным действием в отношении определённых видов микроорганизмов [3–5]. Непременным условием при проведении испытания на тест «Микробиологическая чистота» лекарственных средств независимо от их природы является определение проявления антимикробного действия и, при наличии такого действия, его устранение [1]. Для получения достоверных результатов у антибиотиков также необходимо провести мероприятия по устранению антимикробного действия, что достаточно сложно, учитывая, что такие препараты обладают ярко выраженным антимикробными свойствами в относительно малых концентрациях до 0,1 мкг/мг и менее. В ГФ XIII приведены способы устранения антимикробного действия лекарственных средств, которые включают использование нейтрализующих специфических или неспецифических (универсальных) агентов, метод мембранной фильтрации, увеличение разведения за счёт большего объёма растворителя или питательной среды и, при необходимости, комбинация нескольких перечисленных способов. Учитывая, что для большинства антибиотиков отсутствуют специфические инактиваторы промышленного производства (исключение составляют только антибиотики группы пенициллинов), возникает необходимость подобрать такие условия испытания, чтобы выявить не только устойчивые формы микроорганизмов к определённому антибиотику, но и возможное присутствие чувствительной микрофлоры. Практически все лекарственные формы перорального применения содержат вспомогательные вещества, как правило, нерастворимые в воде, их состав также принимался во внимание при оценке возможности использования метода мембранной фильтрации для определения мик-

робиологической чистоты. При подготовке образцов к испытанию водонерастворимых препаратов может образовываться густая суспензия, не проходящая через мембранный фильтры, а при расслаивании суспензии возможна адгезия микроорганизмов на частицах как вспомогательных, так и действующих веществ. Все эти моменты требовали экспериментальной проверки.

Цель работы — рассмотреть возможность использования мембранной фильтрации при проведении теста «Микробиологическая чистота» нестерильных противомикробных препаратов в пероральных лекарственных формах.

Материал и методы

Для экспериментальной работы были выбраны следующие образцы лекарственных средств: ципрофлоксацин, таблетки покрытые плёночной оболочкой, левомицетин (хлорамфеникол), таблетки покрытые плёночной оболочкой, амоксициллин, порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь, азитромицин, порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь, субстанция азитромицина. Действующие вещества всех выбранных для испытания препаратов обладают широким спектром бактериального действия, практически нерастворимы в водных средах, за исключением субстанции ципрофлоксацина гидрохлорида. Все выбранные препараты растворяли либо в нейтрализующей жидкости, либо в фосфатном буферном растворе [1]. Лекарственные препараты в форме таблеток предварительно растирали до порошкообразной массы. Для нейтрализации амоксициллина в качестве специфического инактиватора использовали пенициллиназу, производства ООО НПФ «БИОКАР», с активностью 10⁶ ЕД. на флакон. Для остальных препаратов применяли Buffeed Sodium-Chloride Solution with Neutralizers производства DNP-F, BioMerieux в качестве неспецифической нейтрализующей жидкости. Для оценки эффективности устранения антимикробного действия методом фильтрации испытываемые образцы с тест-микроорганизмами фильтровали и параллельно проводили контрольные опыты, которые предусматривали фильтрацию растворителей с внесёнными взвешями бактериальных или грибковых культур в таких же количествах, как и испытываемых образцах. Количество микроорганизмов устанавливали опытным путём прямым посевом в соответствующий агар на чашки Петри, подбирая разведения взвесей микроорганизмов. Взвеси микроорганизмы вносили в испытываемые образцы каждый по отдельности. Тест-микроорганизмы были выбраны в соответствии с рекомендациями ГФ для определения антимикробного действия лекарственных средств — *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, *Candida albicans* ATCC 10231. *Bacillus subtilis* ATCC 6633 использовали в виде суспензии спор, остальные бактериальные микроорганизмы — в виде взвесей 18–20-часовой культуры. Взвесь *C. albicans* готовили через 48 ч инкубации на питательной среде, взвесь конидий *A. brasiliensis* через 7 сут после инкубации. Все культуры микроорганизмов суспендировали в стерильном растворе натрия хлорида 0,9%. Испытания методом мембранной фильтрации проводили на приборе фирмы Merck «Milliflex» PLUS Pump», обеспечивающем неразрушающий метод количественного определения микроорганизмов при фильтрации через мембраны из целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм. Специальные кассеты миллифлекс заполнялись стерильными питательными средами фирмы Merck, для роста бактериальной микрофлоры соево-казеиновой средой, для грибной — средой Сабуро. Посевы на соево-казеиновой среде

Таблица 1. Определение количества КОЕ микроорганизмов при использовании метода мембранной фильтрации таблеток левомицетина

Table 1. Enumeration of CFUs using the method of membrane filtration of levomycetin (chloramphenicol) tablets

Опыт	Тест-микроорганизмы					
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404
1	25 (42%)	18 (100%)	18 (29%)	6 (38%)	10 (71%)	50 (119%)
2	60	18	63	16	14	42

инкубировали при температуре $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$, посевы на среде Сабуро при температуре $22,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ в течение 5 сут. Все испытания проводились в асептических условиях.

Результаты и обсуждение

Ципрофлоксацин и левомицетин. Порошок таблеток ципрофлоксацина при внесении в нейтрализующей жидкости с 10% твином-80 (1:10) образовал гелеобразную массу, что в принципе не дало возможность использовать метод мембранной фильтрации. В составе этих таблеток указаны целлюлоза микрокристаллическая, повидон, карбоксиметилкрахмал натрия, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат. Эти вещества в заявленных количествах или их сочетания, вероятно, способствуют образованию густой смеси, т. к. действующее вещество ципрофлоксацина гидрохлорид растворимо в водных средах. Однако близкие по составу вспомогательных веществ (целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, гипролоза, кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный) таблетки левомицетина, подготовленные аналогичным образом, образовывали тонкодисперсную суспензию. Полученную взвесь таблеток разводили в нейтрализующей жидкости 1:50 и 5 мл пропускали через мембранные фильтры. Затем мембрану промывали три раза по 100 мл стерильной жидкостью № 2 (1), содержащей в 1000 мл воды 1 г ферментативного пептона и 1 мл твина-80. Для проверки влияния оставшегося на фильтрах хлорамфеникола на результаты в последнюю порцию промывной жидкости добавляли тест-микроорганизмы в количестве не более 100 КОЕ (опыт 1). Для контроля фильтровали аналогичную взвесь микроорганизмов без препарата (опыт 2). Полученные результаты представлены в табл. 1. В скобках приведено отношение количества колоний микроорганизмов, выросших на мембранных фильтрах с препаратом, к количеству, выросших на мембранных фильтрах без препарата, в процентах.

Как видно из табл. 1 количество КОЕ бактерий за исключением *Paeruginosa* на фильтрах с препаратом значительно меньше (менее 50%), чем в контрольном опыте, т. е. в случае возможной контаминации бактериальной микрофлорой дан-

ного препарата вероятность получения ложноположительных результатов достаточно велика. Хлорамфеникол очень мало растворим в воде, вследствие этого частицы антибиотика, остающиеся на мембранных фильтрах угнетают рост бактерий. При этом хлорамфеникол не оказывает влияние на грибы, что вполне согласуется со спектром действия данного антибиотика.

Азитромицин и амоксициллин. Известно, что в процессе стояния суспензии расслаиваются, образуя нижний слой осадка и верхний слой практически чистой жидкости. Использование надосадочной жидкости облегчает процесс фильтрации, но при этом есть опасность, что микроорганизмы осаждаются в процессе расслаивания суспензии. Микроорганизмы способны прикрепляться к твёрдой поверхности, степень адгезии зависит как от свойств поверхности, так и от природы адсорбируемого микроорганизма [6, 7]. Нами была рассмотрена возможность определения микробиологической чистоты с использованием надосадочной жидкости на примере лекарственной формы порошки для приготовления суспензии для приёма внутрь.

С этой целью 10 г порошка азитромицина суспендировали в 100 мл стерильного фосфатного буферного раствора с натрия хлоридом и питоном. Затем фильтровали сразу после приготовления суспензии в объёме 2 мл и через 30 мин после расслоения суспензии фильтровали надосадочную жидкость 10 мл (опыты 3 и 4, соответственно). Азитромицин проявляет антимикробный эффект в отношении бактериальных тест-микроорганизмов, который не снимается ни разбавлением, ни нейтрализующей жидкостью, поэтому для проверки адгезии микроорганизмов на частичках суспензии были взяты тест-штаммы грибов *C.albicans* ATCC 10231 и *A.brasiliensis* ATCC 16404. Культуры микроорганизмов готовили аналогично опыту с препаратом хлорамфеникола. В качестве промывной жидкости использовали стерильный раствор натрия хлорида 0,9%. Параллельно проведён аналогичный опыт с субстанцией азитромицина, который позволил выявить степень влияния вспомогательных веществ на оседание микроорганизмов при расслоении суспензии порошка азитромицина (опыты 6, 7). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Определение количества КОЕ микроорганизмов при использовании метода мембранной фильтрации лекарственных средств азитромицина (порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь и субстанции)

Table 2. Enumeration of CFUs using the method of membrane filtration of azithromycin (powder for oral suspension and substance)

Опыт	Тест-микроорганизмы		Опыт	Тест-микроорганизмы	
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404
3	80 (75%)	55 (100%)	6	62 (98%)	25 (100%)
4	45 (42%)	35 (64%)	7	53 (84%)	21 (84%)
5	106	55	8	63	25

Примечание. Опыт 5 — контрольный для порошка азитромицина; опыт 8 — контрольный для субстанции азитромицина.

Note. Test 5 — azithromycin powder control test; test 8 — azithromycin substance control test.

Таблица 3. Определение количества КОЕ после воздействия пенициллиназы на препарат амоксициллина

Table 3. Enumeration of CFUs after amoxicillin exposure to penicillinase

Опыт	Тест-микроорганизмы			
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404
9	75	Сплошной рост	56	42
10	80	75	54	61

Примечание. Опыт 10 — контрольный для порошка амоксициллина.

Note. Test 10 — amoxicillin powder control test.

Таблица 4. Определение количества КОЕ микроорганизмов при использовании метода мембранной фильтрации амоксициллина

Table 4. Enumeration of CFUs using the method of membrane filtration of amoxicillin

Опыт	Тест-микроорганизмы			
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404
11	Сплошной рост	Сплошной рост	17	40
12	Сплошной рост	75	Отсутствие роста	9

При анализе экспериментальных данных видно, что наибольшее влияние на адсорбцию микроорганизмов оказывают вспомогательные вещества, входящие в состав порошка азитромицина. После расслоения суспензии в течение 30 мин в надосадочной жидкости количество грибов уменьшилось почти в два раза. В то же время, количество микроорганизмов, внесённых в суспензию субстанции азитромицина и растворитель без препарата, практически не отличались как при фильтрации сразу приготовленной суспензии, так и надосадочной жидкости через 30 мин после расслоения суспензии.

Для проверки адгезии бактериальной микрофлоры исследовали лекарственный препарат амоксициллина в форме порошка для приготовления суспензии для приёма внутрь. Амоксициллин относится к обширному классу бета-лактамов антибиотиков и подвержен гидролизу β -лактамазами [8]. Учитывая это свойство амоксициллина, после приготовления суспензии 10 г в 100 мл стерильного буферного раствора добавляли раствор пенициллиназы с активностью 1 млн. ЕД. Подготовленный образец выдерживали 40 мин для воздействия инактиватора. Эффект воздействия пенициллиназы на амоксициллин

также проверяли опытным путём, пропуская суспензию порошка амоксициллина через мембранный фильтр, добавляя в последнюю порцию промывной жидкости тестируемые микроорганизмы в количестве не более 100 КОЕ (опыт 9) (табл. 3). Как видно из данных, представленных в табл. 3 применение специфического инактиватора в количестве 1 млн ЕД на 100 мл устраняет антибактериальное действие амоксициллина в отношении бактериальной микрофлоры. Затем образец амоксициллина готовили в четырёх повторностях. Два заражали бактериальной микрофлорой *B. subtilis* и *E. coli* из расчёта 10^3 на 10 мл суспензии, другой грибковой *C. albicans* и *A. brasiliensis* — 10^2 на 10 мл суспензии. Затем 1 мл образца с бактериями и 10 мл образца с грибами пропускали через мембранный фильтр сразу после приготовления суспензии и через 30 мин (опыт 11 и опыт 12, соответственно). Полученные данные (табл. 4) аналогичны результатам, полученным для суспензии порошка азитромицина для грибковой микрофлоры.

Колонии грибов при фильтрации надосадочной жидкости после инкубации либо не были обнаружены для *C. albicans*, либо их количество было значительно меньше по сравнению с опы-

том 11. Для бактериальных культур получены неоднозначные результаты, если вегетативные клетки *E.coli* оседают вместе с частицами суспензии в процессе её расслоения, тогда как для *B.subtilis* это явление не проявилось, что вероятно обусловлено внесением взвеси спор этой культуры.

На основании полученных данных, можно заключить, что использование метода мембранной фильтрации для определения микробиологической чистоты как способа устранения антимикробного действия у пероральных антимикробных препаратов нецелесообразно ввиду оседания малорастворимых действующих и вспомогательных веществ на мембранных фильтрах. Кроме того, в зависимости от состава вспомогательных веществ образуются суспензии разной степени вязкости, фильтрация которых может быть затруднена или невозможна. Использование надосадочной жидкости в ряде случаев не позволят получать досто-

верные результаты вследствие адгезии микроорганизмов на частицах суспензии при её расслоении. Решение о возможности применения метода мембранной фильтрации для антимикробных препаратов при определении микробиологической чистоты должно быть основано на валидации методики, учитывающей растворимость препарата, состав вспомогательных веществ и экспериментальные данные по отсутствию адгезии микроорганизмов на частицах вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, в процессе фильтрации.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Литература/References

1. Государственная Фармакопея XIV, ОФС.1.2.4.0002.15, ОФС.1.2.4.0002.18. [Gosudarstvennaya Farmakopeya XIV, OFS.1.2.4.0002.15, OFS.1.2.4.0002.18. (in Russian)]
2. Введение в фармацевтическую микробиологию: Учебное пособие. В. И. Кочеровец, А. Э. Габидова, О. В. Гунар, В. А. Галынкин, Н. А. Заикина (ред.). СПб.: Проспект Науки, 2014; 240. [Vvedenie v farmatsevticheskuyu mikrobiologiyu: Uchebnoe posobie. V. I. Kocherovets, A. E. Gabidova, O. V. Gunar, V. A. Galynkin, N. A. Zaikina (red.). SPb.: Prospekt Nauki, 2014; 240. (in Russian)]
3. Быстрова Л.В., Кулешова С.И. Особенности контаминации дрожжевыми и плесневыми грибами препаратов антибиотиков Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2003; 699–700. [Bystrova L.V., Kuleshova S.I. Osobennosti kontaminatsii drozhzhhevymi i plesnevymi gibrami preparatov antibiotikov Tезисы докладов X Rossijskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». Moscow, 2003; 699–700. (in Russian)]
4. Быстрова Л.В., Фирсов В.К., Романюк Г.Ю. Особенности определения микробиологической чистоты антибиотиков. Тезисы докладов XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва 18–22 апреля 2005 г., М.: 2005; 13. [Bystrova L.V., Firsov V.K.,

- Romanjyuk G.Yu. Osobennosti opredeleniya mikrobiologicheskoy chistoty antibiotikov. Tезисы докладов XII Rossijskij natsional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo», Moskva 18–22 aprelya 2005 g., Moscow: 2005; 13. (in Russian)]
5. Mugoyela V., Kennedy D. M. Microbial contamination of nonsterile pharmaceuticals in public hospital settings, Therapeutics and Clinical Risk Management, 2010; 6: 443–448.
 6. Звягинцев Д.И. Взаимодействие микроорганизмов с твёрдыми поверхностями. М.: Изд-во Моск. университета, 1973; 215. [Zvyagintsev D.I. Vzaimodejstvie mikroorganizmov s tverdymi poverkhnostyami. M.: Izd-vo Mosk. universiteta, 1973; 215. (in Russian)]
 7. Жукова О.В., Морозов Н.В. Взаимодействие микроорганизмов с твёрдыми поверхностями — сорбентами при снятии локального нефтяного загрязнения. Вестник ТГТУ. 2010. 21 (3). [Zhukova O.V., Morozov N.V. Vzaimodejstvie mikroorganizmov s tverdymi poverkhnostyami — sorbentami pri snyatii lokal'nogo nefyanogo zagryazneniya. Vestnik TGGPU. 2010. 21 (3). (in Russian)]
 8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии Л.С. Стрханский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов (ред.) 2007. [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoj khimioterapii L.S. Strachunskij, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov (eds.). 2007. (in Russian)]

Информация об авторе

Кулешова Светлана Ивановна — к. б. н., начальник лаборатории антибиотиков Испытательного Центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Процак Светлана Александровна — главный эксперт лаборатории антибиотиков Испытательного Центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Романюк Галина Юрьевна — ведущий эксперт лаборатории антибиотиков Испытательного Центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Лисунова Светлана Анатольевна — ведущий эксперт лаборатории антибиотиков Испытательного Центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Семенова Екатерина Николаевна — ведущий эксперт лаборатории антибиотиков Испытательного Центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

About the authors

Svetlana I. Kuleshova — Ph. D. in biology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Svetlana A. Protsak — Chief expert at the Laboratory of Antibiotics of the Testing Center for Medicines' Quality Evaluation, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Galina Yu. Romanyuk — Leading expert at the Laboratory of Antibiotics of the Testing Center for Medicines' Quality Evaluation, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Svetlana A. Lisunova — Leading expert at the Laboratory of Antibiotics of the Testing Center for Medicines' Quality Evaluation, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Ekaterina N. Semenova — Leading expert at the Laboratory of Antibiotics of the Testing Center for Medicines' Quality Evaluation, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Ассоциированная устойчивость к полимиксину и бета-лактамам *Escherichia coli*, выделенных от людей и животных

О. С. СУЛЯН^{1,2}, В. А. АГЕЕВЕЦ², А. А. СУХИНИН¹, И. В. АГЕЕВЕЦ²,
С. Р. АБГАРЯН¹, С. А. МАКАВЧИК¹, О. А. КАМЕНЕВА³, К. Г. КОСЯКОВА⁴,
Т. М. МРУГОВА⁵, Д. А. ПОПОВ⁶, О. Е. ПУНЧЕНКО^{4,7}, *С. В. СИДОРЕНКО^{2,4}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁶ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Associated Resistance of *Escherichia coli* Isolated From Humans and Animals to Polymyxin and Beta-Lactam Antibiotics

OPHELIA S. SULIAN^{1,2}, VLADIMIR A. AGEEVETS², ALEXANDER A. SUKHININ¹,
IRINA V. AGEEVETS², SUSANNA R. ABGARYAN¹, SVETLANA A. MAKAVCHIK¹,
OLGA A. KAMENEVA³, KARINA G. KOSYAKOVA⁴, TATYANA M. MRUGOVA⁵,
DMITRY A. POPOV⁶, OLGA E. PUNCHENKO^{4,7}, *SERGEY V. SIDORENKO^{2,4}

¹ Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City Children's Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Moscow State Clinical Hospital named after V. V. Veresaev, Moscow, Russian Federation

⁶ Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

⁷ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

Резюме

В исследование были включены изоляты *Escherichia coli*, выделенные из различных источников в период с 2018 по 2019 гг. Гены *mcr-1* были обнаружены у двух из 105 штаммов, выделенных от животных (2%), и у семи из 928 штаммов, выделенных от человека (0,8%). Все *mcr-1*-положительные штаммы проявляли невысокий уровень устойчивости к колистину (МПК от 4 до 8 мкг/мл). Оба штамма, выделенные от животных сохраняли чувствительность к бета-лактамам антибиотикам и не содержали генов бета-лактамаз. Бета-лактамазы отсутствовали лишь у одного из штаммов, выделенных от человека. Четыре штамма проявляли устойчивость к цефалоспорином при чувствительности к карбапенемам и несли гены бета-лактамаз расширенного спектра класса A (*bla*_{CTX-M-15} или *bla*_{CTX-M-1}) или класса C (*bla*_{CMY-2}). Один штамм демонстрировал устойчивость к цефалоспорином и меропенему и содержал гены четырёх бета-лактамаз: *bla*_{NDM-1}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{TEM-1B} и *bla*_{CMY-6}. Лишь один штамм, выделенный от животных, сохранял чувствительность к ципрофлоксацину, все остальные проявляли высокий уровень устойчивости, у них были выявлены аминокислотные замены в генах ДНК-гираз либо мутации, приводящие к гиперэкспрессии гена *mdfA*. По уровню устойчивости к аминогликозидам штаммы варьировали в широких пределах и несли до четырёх генов аминогликозид-модифицирующих ферментов. Устойчивость к тигециклину проявлял один штамм, выделенный от человека, однако генов устойчивости к этому антибиотику обнаружено не было. Полученные данные обосновывают необходимость проведения расширенных исследований по молекулярной эпидемиологии ассоциированной резистентности к полимиксинам и бета-лактамам.

Ключевые слова: *mcr-1*, колистин; *Enterobacteriaceae*; *E.coli*

Для цитирования: Сулян О. С., Агеевец В. А., Сухинин А. А., Агеевец И. В., Абгарян С. Р., Макавчик С. А., Каменева О. А., Косьякова К. Г., Мругова Т. М., Попов Д. А., Пунченко О. Е., Сидоренко С. В. Ассоциированная устойчивость к полимиксину и бета-лактамам *Escherichia coli*, выделенных от людей и животных. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 9–17. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-9-17.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: 11-я Парковая улица, 32, НИИ пульмонологии, г. Москва, Российская Федерация, 105077. E-mail: sidorserg@gmail.com

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 32 11th Parkovaya Street, Pulmonology Research Institute, Moscow, 105077 Russian Federation. E-mail: sidorserg@gmail.com

Abstract

Escherichia coli isolates from various sources from 2018 to 2019 were included in the study. *mcr-1* genes were found in two of 105 animal strains (2%) and seven of 928 human strains (0.8%). All *mcr-1*-positive strains showed a low level of resistance to colistin (MIC ranged from 4 to 8 µg/ml). Both strains isolated from animals remained sensitive to beta-lactam antibiotics and did not contain beta-lactamase genes. Beta-lactamases were absent only in one of the strains isolated from humans. Four strains were resistant to cephalosporins with sensitivity to carbapenems and carried class A (*bla*_{CTX-M-15} or *bla*_{CTX-M-1}) or class C (*bla*_{CMY-2}) extended-spectrum beta-lactamase genes. One strain showed resistance to cephalosporins and meropenem and contained four beta-lactamase genes: *bla*_{NDM-1}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{TEM-1B} and *bla*_{CMY-6}. Only one strain isolated from animals remained sensitive to ciprofloxacin, the rest showed high level of resistance, had amino acid substitutions in the DNA gyrase genes or mutations leading to overexpression of the *mdfA* gene. In terms of resistance to aminoglycosides, the strains varied widely and carried up to four aminoglycoside-modifying enzyme genes. One strain isolated from humans showed resistance to tigecycline, but no genes conferring resistance to this antibiotic were found. The data obtained substantiate the need for extended studies on the molecular epidemiology of associated resistance to polymyxins and beta-lactams.

Keywords: *mcr*; colistin, Enterobacteriaceae, *E. coli*

For citation: Sulian O. S., Ageevets V. A., Sukhinin A. A., Lazareva I. V., Abgaryan S. R., Makavchik S. A., Kameneva O. A., Kosyakova K. G., Mrugova T. M., Popov D. A., Punchenko O. E., Sidorenko S. V. Associated resistance of *Escherichia coli* isolated from humans and animals to polymyxin and beta-lactam antibiotics. *Antibiotiki i Khimioter* = *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 9–17. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-9-17.

Введение

Полимиксиновые антибиотики впервые были выделены в Японии в 1947 г. из спорообразующей почвенной бактерии *Paenibacillus polymyxa*. Полимиксины относятся к циклическим нерибосомным полипептидам. *P. polymyxa* продуцирует несколько структурно сходных соединений, но в клинике для системного применения используют только два из них: полимиксин В и полимиксин Е (колистин). Они отличаются одной аминокислотой в положении 6 пептидного кольца: фенилаланин в полимиксине В, лейцин — в колистине. В свою очередь оба антибиотика представляют собой смесь из соединений, идентичных по аминокислотной последовательности, но различающихся по структуре жирнокислотного фрагмента [1, 2]. Механизм действия полимиксинов заключается в вытеснении ионов кальция (Ca²⁺) и магния (Mg²⁺) из фосфатных групп липида А, входящего в состав липополисахарида внешней мембраны бактерий, связывании положительно заряженной молекулы полимиксина с отрицательно заряженной молекулой липида А, проникновении полимиксина в периплазматическое пространство, последующей дестабилизации цитоплазматической мембраны и гибели бактериальной клетки [3, 4].

Колистин был одобрен FDA для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями ещё в 1959 г. [5], однако после появления менее токсичных аминогликозидов, а затем и цефалоспоринов применение полимиксинов было ограничено вплоть до начала 2000-х годов, когда потребность в этих антибиотиках возросла на фоне распространения среди грамотрицательных бактерий устойчивости к карбапенемам. Однако полимиксины применяют не только для лечения инфекционных болезней

человека. Существенно большие объёмы антибиотика используют в сельском хозяйстве в качестве стимуляторов роста животных и в ветеринарии. Так, по неподтверждённым данным, в США на эти цели уходит более 80% потребляемых в стране антибиотиков (Questions and Answers: Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals | FDA). Для формирования стратегии разумного использования антибиотиков, с 2003 г. Всемирная Организация Здравоохранения регулярно оценивает риски развития резистентности к антибиотикам из-за их применения в ветеринарии и сельском хозяйстве. Последнее обновление было издано в 2019 г. [<https://www.who.int/foodsafety/cia/en/>]. Полимиксины отнесены к критически важным для здравоохранения антибиотикам, резистентность к которым связана с применением в ветеринарии и сельском хозяйстве.

Полимиксины, обладают активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий, однако некоторые из них (*Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Chromobacterium* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Vibrio cholera*) обладают природной устойчивостью [6, 7]. Природная устойчивость объясняется особенностями структуры липида А, модифицированного у указанных бактерий молекулами фосфоэтаноламина или 4-амино-4-деокси-L-арабинозы, и обладающего сниженным отрицательным зарядом, недостаточным для эффективного связывания с полимиксинами. Модификацию липида А осуществляет комплекс конститутивно экспрессирующихся белков (*arnBCADTEF* оперон). Природно чувствительные бактерии также обладают механизмами модификации липида А, однако эти механизмы

экспрессируются индуцибельно, в ответ на изменение ионного состава внешней среды. При нарушении механизмов регуляции экспрессия становится конститутивной, что проявляется в снижении отрицательного заряда липида А и появлении приобретённой резистентности. У *Enterobacteriales* последний этап присоединения фосфоэтаноламина к липиду А выполняет продукт гена *pmrC*, фермент фосфоэтанолминтрансфераза [8]. Механизмы и природной, и приобретённой устойчивости опосредуются генами хромосомной локализации, что исключает их быстрое внутри- и межвидовое распространение.

Впервые ген приобретённой устойчивости к полимиксинам, локализованный на плазмиде (mobile colistin resistance — *mcr*), был описан в 2015 г. у изолятов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из свиноводческих комплексов Китая. Ген кодирует фосфоэтанолминтрансферазу, обеспечивающую присоединение к липиду А фосфоэтаноламина, что уменьшает отрицательный заряд внешней мембраны и приводит к формированию устойчивости [9]. Появление генов *mcr*-типа явилось результатом мобилизации на плазмиде генов хромосомных фосфоэтанолминтрансфераз *Moraxella plautim* [10] и других бактерий. На сегодняшний момент описано десять семейств генов *mcr*-типа (от *mcr-1* до *mcr-10*), их выделяют от диких и сельскохозяйственных животных, человека, а также из объектов внешней среды [11–20].

Конвергенция устойчивости к бета-лактамам и полимиксинам представляет одну из серьёзных угроз существующей системе здравоохранения, поскольку потенциально может привести к формированию панрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, не поддающихся лечению доступными антибиотиками. Вероятность формирования таких штаммов возрастает на фоне плазмидной резистентности к полимиксинам, оценка их распространения составила цель настоящей работы.

Материал и методы

Проведён анализ музейной коллекции штаммов *E. coli*, выделенных из различных источников. Чистые культуры подвергали реидентификации с помощью времяпролётного MALDI масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия).

Биологические образцы из жиесборников сельскохозяйственных предприятий высеивали на среду Эндо с добавлением комбинации антибиотиков полимиксин/ванкомицин (3/4 мг/л) и цефтриаксон/ванкомицин (3/4 мг/л) для подавления грамположительной микрофлоры и выделения грамотрицательной, чашки инкубировали в течение 18 ч при температуре 37°C. Однотипные колонии использовали для выделения чистых культур и видовой реидентификации с помощью времяпролётного MALDI масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия).

Все штаммы *E. coli* подверглись молекулярно-генетическому анализу методом ПЦР с электрофоретической detec-

цией гена *mcr-1*, с праймерами, представленными в работе Shen Z [21]. Каждый *mcr-1* положительный изолят тестировался не менее трёх раз.

Чувствительность *mcr-1* положительных штаммов к цефепиму, меропенему, цiproфлоксацину, цефотаксиму, цефтазидиму, гентамицину, амикацину, колистину, тигециклину и ко-тримоксазолу была оценена методом серийных микроразведений в соответствии с ISO 20776-1 (2006), результаты интерпретировали по рекомендациям Европейского комитета по оценке чувствительности к антибиотикам (EUCAST) [22].

Геном *mcr-1* положительных изолятов был отсекарован с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina). Подготовка библиотек проводилась набором Nextera XT DNA Library Preparation Kit, согласно инструкции производителя. Для определения вероятной принадлежности контигов к хромосомным или плазмидным последовательностям, для выравнивания нуклеотидных последовательностей использовали веб-ресурс BLAST (The Basic Local Alignment Search Tool) (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) сервера NCBI (National Centre for Biotechnology Information). Собранные геномы аннотировались с помощью веб-ресурса PATRIC v. 3.6.9. (<https://www.patricbrc.org/>) и визуализировали в программе SnapGene Viewer v 5.0.6.

Поиск репликонов плазмид, определение групп несоместимости плазмид, поиск генов устойчивости к АБП, генов вирулентности, а также определение сиквенс-типа (MLST) данных штаммов осуществляли с помощью инструментов центра геномной эпидемиологии (CGE) (Centre of Genomic Epidemiology <http://www.genomicepidemiology.org/>) PlasmidFinder, ResFinder, VirulenceFinder, MLST, соответственно.

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

Результаты

В исследование были включены изоляты *E. coli*, выделенные в период с 2018 по 2019 гг. Всего 928 изолятов было выделено от пациентов с различными внебольничными и госпитальными инфекциями в стационарах Москвы и Санкт-Петербурга и 105 изолятов — от животных (коровы, свиньи, птицы, рыбы) из животноводческих комплексов Ленинградской области (всего обследовано 8 комплексов). В ходе работы гены *mcr-1* были обнаружены у двух из 105 штаммов, выделенных от животных (2%), и у семи из 928 штаммов, выделенных от человека (0.8%). Значения МПК антибиотиков в отношении указанных штаммов, выявленные гены резистентности и типы репликонов плазмид представлены в таблице.

Прежде всего следует отметить генетическую гетерогенность продуцентов *mcr-1*, все они принадлежали к различным сиквенс-типам. Все исследованные *mcr-1* штаммы *E. coli* проявляли невысокий уровень устойчивости к колистину, диапазон МПК от 4 до 8 мкг/мл. Штаммы, выделенные от животных (Есо-151 и Есо-103), отличались существенно меньшей ассоциированной устойчивостью к антибиотикам в сравнении со штаммами, выделенными от пациентов.

Оба штамма, выделенные от животных, сохраняли полную чувствительность к бета-лактамам антибиотикам, что согласуется с отсут-

Характеристика *mcr-1* положительных изолятов
Characteristics of *mcr-1* positive isolates

Изоля- та (ST)	Антибиотики											Плазмиды				
	Критерии EUCAST															
	гентамицин	амикацин	меропенем	цефотаксим	цефтазидим	ципрофлоксацин	тигекцилин	ко-тримоксазол	колистин							
	Ч≤2	У>2	Ч≤8	У>8	Ч≤2	У>2	Ч≤1	У>1	Ч≤0,25	У>0,25	Ч≤0,5	У>0,5	Ч≤2	У>2	Ч2	У>4
Eco-103 (ST2016)*	МПК	64	2	2	<0,25	<0,12	<0,25	<0,06	<0,12	<0,12	<0,12	<0,12	<0,12	<0,12	4	4
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	mcr-1	mcr-1
Eco-151 (ST1080)	МПК	32	16	16	<0,25	<0,12	<0,25	>8	>8	<0,12	<0,12	<0,25	<0,25	<0,25	8	8
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eco-49 (ST156)	МПК	4	8	8	<0,25	<1	<1	>64	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mcr-1	mcr-1
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eco-84 (ST369)	МПК	4	8	8	<0,25	>64	2	mdf(A), p.S83L, p.D87N	mdf(A), p.S83L, p.D87N	tet(B)	tet(B)	tet(B)	tet(B)	tet(B)	mcr-1	mcr-1
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eco-5571 (ST31)	МПК	>256	>256	>256	16	>256	256	mdf(A), p.S83L, p.D87N	mdf(A), p.S83L, p.D87N	tet(A)	tet(A)	tet(A)	tet(A)	tet(A)	mcr-1	mcr-1
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eco-529 (ST205)	МПК	64	4	4	<0,25	128	8	16	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	8	8
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eco-636 (ST2)	МПК	64	4	4	0,25	128	8	8	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	mdf(A), p.S83L	4	4
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eco-1607 (ST367)	МПК	<2	2	2	0,25	256	128	8	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mcr-1	mcr-1
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eco-1870 (ST3)	МПК	4	8	8	<0,25	<1	<1	8	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	mdf(A)	8	8
Гены	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Ч — чувствительный; П — чувствительный при повышенной экспозиции; У — устойчивый; * — Сиквенс тип определен по классификации Ачман.
Note. Ч — sensitive; П — sensitive at high exposure; У — resistant. * — sequence type was determined according to the Achtman classification.

ствием у них бета-лактамаз. Штаммы, выделенные от человека, существенно различались по уровню чувствительности к бета-лактамам и наличию бета-лактамаз. Бета-лактамазы отсутствовали лишь у одного из этих штаммов (Есо-1870), который демонстрировал полную чувствительность к цефалоспорином и карбапенемам. Такой же фенотип демонстрировал штамм Есо-49, содержащий ген бета-лактамазы широкого спектра *bla_{TEM-1B}*. Четыре штамма проявляли устойчивость к цефалоспорином при чувствительности к карбапенемам, три из них несли гены бета-лактамаз расширенного спектра класса А (*bla_{CTX-M-15}* или *bla_{CTX-M-1}*), а один – ген бета-лактамазы класса С (*bla_{CMY-2}*). Штамм Есо-5571 демонстрировал высокий уровень устойчивости к цефалоспорином и невысокий уровень устойчивости к меропенему, штамм несли гены четырёх бета-лактамаз: *bla_{NDM-1}*, *bla_{CTX-M-15}*, *bla_{TEM-1B}* и *bla_{CMY-6}*.

По уровню устойчивости к аминогликозидам штаммы от человека и животных существенно не различались. Штамм Есо-151 проявлял ассоциированную устойчивость к гентамицину и амикацину, у него обнаружен ген аминогликозид-нуклотидилтрансферазы (*aadA5*). Штамм Есо-103 был устойчив к гентамицину, но сохранял чувствительность к амикацину, генов аминогликозидмодифицирующих ферментов у него обнаружено не было. Среди штаммов, выделенных от человека, лишь один (Есо-1607) не содержал генов аминогликозид-модифицирующих ферментов, и был полностью чувствителен к гентамицину и амикацину. Высокие значения МПК (>256,0 мкг/мл) гентамицина и амикацина были выявлены в отношении одного штамма (Есо-5571), содержавшего гены четырёх ферментов (*aadA5*, *aadA2*, *aac(6')-Ib3* и *aac(3)-IIa*), а также ген метилтрансферазы 16S рРНК (*rmtC*). Остальные изоляты, выделенные от человека, несли по 1–2 гена различных ферментов, проявляли различный уровень устойчивости к гентамицину, но сохраняли чувствительность к амикацину.

Из исследованных штаммов лишь один (Есо-103), выделенный от животных, сохранял чувствительность к ципрофлоксацину (МПК>0,06 мкг/мл) несмотря на то, что у него присутствовали детерминанты устойчивости к фторхинолонам (аминокислотные замены в гене ДНК-гиразы и гиперэкспрессия гена *mdfA*, кодирующего эффлюксный транспортёр семейства MFS). Все остальные штаммы проявляли высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину (МПК≤8,0 мкг/мл), у них были выявлены аминокислотные замены в генах ДНК-гираз либо мутации, приводящие к гиперэкспрессии гена *mdfA*.

Устойчивость к тигециклину (МПК=2,0 мкг/мл) проявлял один штамм (Есо-1607), выделенный от человека, однако генов устойчивости к этому ан-

тибиотику обнаружено не было. При этом у пяти из семи штаммов, выделенных от человека, были обнаружены гены устойчивости к тетрациклином (*tet(A)* или *tet(B)*), кодирующие системы эффлюкса. Тигециклин способен преодолевать указанный механизм резистентности.

Не было выявлено полного соответствия между наличием генов устойчивости к сульфаниламидам (*sul1* и *sul2*, кодирующие дигидроптеорат синтазы) и триметоприму (*dfrA12*, *dfrA17*, *dfrA36*, кодирующие дигидрофолат редуктазы) и уровнем устойчивости к ко-тримоксазолу.

Все изученные изоляты существенно различались по наличию репликонов плазмид, количество которых у отдельных изолятов варьировало от двух до шести. У пяти из девяти изолятов были обнаружены плазмиды с репликонами типа IncX4, являющиеся одними из наиболее частых хозяев генов *mcr-1*. К потенциальным хозяевам генов *mcr-1* относятся также плазмиды репликонов *IncI2* и *IncHI2*.

Обсуждение

На сегодняшний день полимиксины представляют одну из немногих опций для моно- или комбинированной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами устойчивыми к карбапенемам. Формирование микроорганизмов, проявляющих ассоциированную устойчивость к обоим антибиотикам, существенно сокращает и без того ограниченные возможности терапии. Наибольшую угрозу из-за возможного быстрого распространения представляют штаммы, в которых гены устойчивости к бета-лактамам (прежде всего к карбапенемам) и полимиксином локализованы на плазмидах. Если плазмидные гены карбапенемаз изначально распространены среди бактерий, циркулирующих в человеческой популяции, то появление плазмидных генов устойчивости к полимиксином связывают с массовым применением этих антибиотиков в сельском хозяйстве, что подтверждается преимущественным распространением генов *mcr*-типа среди изолятов от животных. Для практики важно ответить на вопрос насколько быстро гены этой группы выйдут за пределы популяций сельскохозяйственных животных и начнут распространяться среди бактерий, циркулирующих в человеческой популяции. Предпосылки для такого перехода вполне реальны, так как *in vitro* показано, что плазмиды, несущие гены карбапенемаз, могут эффективно передаваться штаммам, содержащим плазмиды с генами *mcr*-типа и наоборот [23].

Применение полимиксинов в сельском хозяйстве началось давно, в Европе антибиотик широко используется для лечения инфекций практически у всех сельскохозяйственных животных [24]. Од-

нако основное значение для формирования и распространения резистентности имеет использование полимиксинов в качестве стимуляторов роста. В тех странах, где такая практика не распространена частота распространения генов *mcr*-типа не высока [25, 26].

Наибольший интерес представляет опыт Китая. Ретроспективные исследования показали, что первые *mcr*-позитивные изоляты *E.coli* появились в этой стране ещё в 1970 годах прошлого века, когда началось применение полимиксинов в сельском хозяйстве в ограниченных объёмах, преимущественно для лечения животных. До второй половины 2000 годов их распространённость была крайне незначительной, после чего на фоне перехода к массовому применению полимиксина как стимулятора роста наблюдали резкий подъём распространённости. В 2014 г. до 30% штаммов *E.coli*, выделенных от цыплят несли ген *mcr-1* [21]. На этом фоне в мае 2017 г. применение полимиксина в качестве стимулятора роста в Китае было запрещено, но разрешено для клинического применения у людей, в результате частота выделения *mcr*-позитивных изолятов *E.coli* от свиней в 2018 г. снизилась от 45 до 19% по сравнению с 2016 г. [27]. Существенное снижение частоты выделения колистинорезистентных *E.coli* от сельскохозяйственных животных и здоровых людей-носителей после ограничения применения этого антибиотика в Китае было подтверждено ещё в одном исследовании [28]. Аналогичные результаты после резкого ограничения потребления полимиксинов в качестве стимуляторов роста были получены и в Японии [29].

В настоящее время глобальная распространённость генов *mcr*-типа среди штаммов *Enterobacterales*, циркулирующих у людей, значительно ниже, чем среди штаммов от животных, имеются также особенности в распространении отдельных генов *mcr*-типа между разными странами [30]. По данным многоцентрового исследования в Китае в период 2014–2016 гг. частота *mcr*-позитивных изолятов среди возбудителей интраабдоминальных инфекций составила 0,34%, среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей — 0,23%, среди возбудителей инфекций дыхательных путей таких штаммов обнаружено не было [31]. При инфекциях кровотока частота выделения *mcr*-позитивных штаммов в Китае также не превышала 1% [32–34]. В других регионах мира частота выделения *mcr*-позитивных *Enterobacterales* от людей ещё ниже. Приведённые данные свидетельствуют о наличии определённых барьеров, препятствующих распространению генов *mcr*-типа от животных к человеку.

Однако, как уже было отмечено выше, особо актуальна проблема ассоциированной устойчивости к полимиксинам и бета-лактамам, прежде

всего, к карбапенемам. К настоящему времени обнаружение изолятов, несущих гены бета-лактамазы и гены *mcr*-типа, не является редкостью в Китае и Юго-Восточной Азии, при этом данные весьма не однородны. Так, в ходе ретроспективного исследования в Китае, включавшего 12,858 изолятов *Enterobacterales*, выделенных в период с 2010 по 2019 гг., гены *mcr-1* были обнаружены у 0,68% штаммов, полученных от человека, у 4,07% — из мясной продукции и у 5,43% — из окружающей среды, на этом фоне лишь у шести штаммов выделенных от человека (0,1%) и сохранявших чувствительность к полимиксинам были обнаружены гены *bla_{NDM}* [35]. В другом исследовании из Китая в период с 2014 по 2019 гг. было собрано 1868 карбапенеморезистентных *Enterobacteriaceae*, у 96,18% из них устойчивость была связана с продукцией карбапенемазы NDM или KPC. У 0,41% выделенных до 2017 г. и у 1,38% выделенных позже были обнаружены гены *mcr-1* [36]. Уместно напомнить, что именно в 2017 г. полимиксин был разрешён в Китае для применения у людей. В исследовании из Южной Кореи зафиксированы как значительное генетическое разнообразие карбапенеморезистентных изолятов *Enterobacterales* несущих гены *mcr*-типа, так и вспышки госпитальных инфекций, вызванных близкородственными линиями таких изолятов. Авторы делают вывод о скрытом распространении генов *mcr*-типа среди продуцентов карбапенемазы [37]. По данным обзора, опубликованного в 2019 г. частота ассоциированной устойчивости к карбапенемам и полимиксинам среди *Klebsiella* spp., выделенных от пациентов превышала 5% в Индонезии, Филиппинах, Таиланде и Вьетнаме, в других странах Юго-Восточной Азии этот показатель оказался ниже, преобладающей причиной было одновременное наличие генов карбапенемазы и *mcr*-типа [38]. В Европейском Союзе выделяют единичные штаммы с ассоциированной устойчивостью к полимиксинам и карбапенемам [39–41].

Представленные данные свидетельствуют о сложности процессов формирования и распространения плазмидной резистентности к полимиксинам, которые необходимо учитывать при оценке полученных ограниченных данных по Российской Федерации. Распространённость генов *mcr*-типа среди *Enterobacterales*, циркулирующих у сельскохозяйственных животных Ленинградской области, находится на невысоком уровне (приблизительно 2%). Примечательно, что ген *mcr-1* обнаружен у животных из здорового стада, что говорит о возможном применении колистина не для терапевтических целей, а в качестве стимулятора роста животных. Достоверных данных о распространённости такой практики в России обнаружить не удалось. Экстраполировать эти данные на другие регионы

России необходимо с осторожностью. Для «животноводческих» изолятов был характерен невысокий уровень ассоциированной устойчивости к антибиотикам других групп, что также соответствует мировому опыту.

Все изоляты, выделенные от людей, были генетически гетерогенны. Даже изоляты Есо-49 и Есо-84, выделенные в одном стационаре и содержащие идентичные плазмиды *IncX4*, относились к разным сиквенс-типам [42]. Для штаммов, выделенных от пациентов, был характерен несколько более высокий уровень ассоциированной резистентности к антибиотикам разных групп, так пять из семи изолятов проявляли устойчивость к цефалоспорином III поколения, несли гены бета-лактамаз расширенного спектра группы СТХ-М и/или бета-лактамаз класса С. Особый интерес представляет, выделенный в г. Грозный у новорождённого ребенка с пороком сердца, изолят Есо-5571, у которого были одновременно выявлены гены *mcr-1* и *bla_{NDM-1}* [43]. При этом ген *mcr-1* был локализован на плазмиде практически идентичной плазмиде, выделенной в 2018 г. на Алтае от дикой птицы Чёрный коршун (*Milvus migrans*) [44]. Факты обнаружения генов *mcr-1* у перелётных птиц и пингвинов известны [44, 45]. Однако каких-либо эпидемиологических данных, объясняющих формирование и появление изолята Есо-5571, выявить не удалось. Трудно также объяснить происхождение изолятов Есо-1870 и Есо-1607, выделенных от детей 2-месячного и годовалого возраста, соответственно. В обоих случаях не удалось выявить каких-либо эпидемиологических данных о контактах детей, находившихся на грудном

вскармливании, или их родителей с сельскохозяйственными животными.

Анализ окружения генов *mcr-1* не выявил каких-либо особенностей, все они были локализованы на плаزمидах наиболее часто известных как «хозяева» этих генов (*IncX4*, *IncI2*, *IncHI2*).

Распространение генов *mcr*-типа среди диких и сельскохозяйственных животных, а также в человеческой популяции, вероятно, связанные, но относительно независимые процессы. Если формирование и накопление генов происходит в популяции сельскохозяйственных животных, то после их попадания в результате относительно редких событий в человеческую популяцию дальнейшее распространение будет происходить независимо. Иными словами: меры по ограничению потребления полимиксинов в сельском хозяйстве вряд ли остановят распространение генов *mcr*-типа в человеческой популяции, если их внедрение уже произошло. Не ясно возможно ли затормозить массовое распространение ассоциированной устойчивости к полимиксинам и карбапенемам. Роль диких животных в распространении *mcr* генов ещё предстоит выяснить. Прогнозировать динамику распространения генов *mcr*-типа в России в условиях ограниченности исходных данных практически невозможно, именно это обосновывает необходимость максимально быстрого получения объективных данных об объёмах потребления полимиксинов в сельском хозяйстве и проведения расширенных исследований по молекулярной эпидемиологии ассоциированной резистентности к полимиксинам и бета-лактамам. Такие данные теоретически могут позволить обосновать комплекс мер по сдерживанию распространения резистентности.

Литература/References

- Gregoire N., Aranzana-Climent V., Magréault S. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistin. Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (12): 1441–1460. doi: 10.1007/s40262-017-0561-1.
- Nation R.L., Velkov T., Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? Clin Infect Dis. 2014. 59 (1): 88–94. doi: 10.1093/cid/ciu213. Epub 2014 Apr 3.
- Lee J.Y., Park Y.K., Chung E.S. et al. Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*. Sci Rep. 2016; 6: 25543. doi: 10.1038/srep25543.
- Lee J.Y., Park Y.K., Chung E.S. et al. Corrigendum: Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*. Sci Rep. 2016; 6: 30365. doi: 10.1038/srep30365.
- Bialvaei A.Z., Kafil H.S. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. Curr Med Res Opin. 2015; 31 (4): 707–721. doi: 10.1185/03007995.2015.1018989. Epub 2015 Mar 19.
- Falagas M.E., Kasiakou S.K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis. 2005; 40 (9): 1333–1341. doi: 10.1086/429323. Epub 2005 Mar 22.
- Storm D.R., Rosenthal K.S., Swanson P.E. Polymyxin and related peptide antibiotics. Annu Rev Biochem. 1977; 46: 723–763. doi: 10.1146/annurev.bi.46.070177.003451.
- Poirel L., Jayol A., Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. Clin Microbiol Rev. 2017; 30 (2): 557–596. doi: 10.1128/CMR.00064-16.
- Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016. 16 (2): 161–168. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Epub 2015 Nov 19.
- Poirel L., Kieffer N., Fernandez-Garayzabal J.F. et al. MCR-2-mediated plasmid-borne polymyxin resistance most likely originates from *Moraxella pluranimalium*. J Antimicrob Chemother. 2017; 72 (10): 2947–2949. doi: 10.1093/jac/dkx225.
- Elbediwi M., Li Y., Paudyal N. et al. Global burden of colistin-resistant bacteria: mobilized colistin resistance genes study (1980–2018). Microorganisms. 2019; 7 (10): 461. doi: 10.3390/microorganisms7100461.
- Xavier B.B., Lammens C., Ruhel R. et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. Euro Surveill. 2016; 21 (27). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280.
- Yin W. et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. mBio. 2017; 8 (3): e00543-17. doi: 10.1128/mBio.00543-17.
- Yin W., Li H., Shen Y. et al. Erratum for Yin et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. mBio. 2017; 8 (4): e01166-17. doi: 10.1128/mBio.01166-17.
- Carattoli A., Villa L., Feudi C. et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance *mcr-4* gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. Euro Surveill. 2017; 22 (31): 30589. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30589.
- Borowiak M., Fisher J., Hammerl J.A. et al. Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. enterica serovar Paratyphi B. J Antimicrob Chemother. 2017; 72 (12): 3317–3324. doi: 10.1093/jac/dkx327.
- AbuOun M., Stubberfield E.J., Duggett N.A. et al. *mcr-1* and *mcr-2* (*mcr-6.1*) variant genes identified in *Moraxella species* isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. J Antimicrob Chemother. 2018; 73 (10): 2904. doi: 10.1093/jac/dky272.
- Yang Y.Q., Li Y.-X., Lei C.-W. et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-7.1* in *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2018; 73 (7): 1791–1795. doi: 10.1093/jac/dky111.

19. Wang X., Wang Y., Zhou Y. et al. Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. Emerg Microbes Infect. 2018; 7 (1): 122. doi: 10.1038/s41426-018-0124-z.
20. Carroll L.M., Gaballa A., Guldin C. et al. Identification of novel mobilized colistin resistance gene *mcr-9* in a multidrug-resistant, colistin-susceptible *Salmonella enterica* serotype typhimurium isolate. mBio. 2019; 10 (3): e00853-19. doi: 10.1128/mBio.00853-19.
21. Shen Z., Wang Y., Shen Y. et al. Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals. The Lancet Infectious Diseases. 2016; 16 (3): 293. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00061-X.
22. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>
23. Liu X., Chan E.W.-C., Chen S. Transmission and stable inheritance of carbapenemase gene (*bla_{KPC-2}* or *bla_{NDM-1}*)-encoding and *mcr-1*-encoding plasmids in c doi: 10.1016/j.jgar.2021.05.022. Epub 2021 Jul 7. Clinical Enterobacteriaceae strains. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2021; 26: 255–261.
24. Sun J., Zhang H., Liu Y.-H. et al. Towards understanding MCR-like colistin resistance. Trends Microbiol. 2018; 26 (9): 794–808. doi: 10.1016/j.tim.2018.02.006.
25. Meinersmann R.J., Ladely S.R., Plumblee J.R. et al. Prevalence of *mcr-1* in the cecal contents of food animals in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 2017; 61: e02244-16. doi: 10.1128/AAC.02244-16.
26. Irrgang A., Roschanski N., Tenhagen B.-A. et al. Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from livestock and food in Germany, 2010–2015. PLoS One. 2016; 11: e0159863. doi: 10.1371/journal.pone.0159863. eCollection 2016.
27. Shen C. et al. Dynamics of *mcr-1* prevalence and *mcr-1*-positive *Escherichia coli* after the cessation of colistin use as a feed additive for animals in China: a prospective cross-sectional and whole genome sequencing-based molecular epidemiological study. Lancet Microbe. 2020; 1 (1): e34-e43.
28. Wang Y., Xu C., Zhang R. et al. Changes in colistin resistance and *mcr-1* abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study. Lancet Infect Dis. 2020; 20 (10): 1161–1171. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30149-3.
29. Usui M., Nozawa Y., Fukuda A. et al. Decreased colistin resistance and *mcr-1* prevalence in pig-derived *Escherichia coli* in Japan after banning colistin as a feed additive. J Glob Antimicrob Resist. 2021; 24: 383–386. doi: 10.1016/j.jgar.2021.01.016. Epub 2021 Feb 3.
30. Ling Z., Yin W., Shen Z. et al. Epidemiology of mobile colistin resistance genes *mcr-1* to *mcr-9*. J Antimicrob Chemother. 2020; 75 (11): 3087–3095. doi: 10.1093/jac/dkaa205.
31. Jiang B., Du P., Jia P. et al. Antimicrobial susceptibility and virulence of *mcr-1*-positive Enterobacteriaceae in China, a Multicenter Longitudinal Epidemiological Study. Front Microbiol. 2020; 11: 1611. doi: 10.3389/fmicb.2020.01611. eCollection 2020.
32. Wang Y., Tian G.-B., Zhang R. et al. Prevalence, risk factors, outcomes, and molecular epidemiology of *mcr-1*-positive Enterobacteriaceae in patients and healthy adults from China: an epidemiological and clinical study. Lancet Infect Dis. 2017; 17: 390–399. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30527-8. Epub 2017 Jan 28.
33. Quan J., Li X., Chen Y. et al. Prevalence of *mcr-1* in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* recovered from bloodstream infections in China: a multicentre longitudinal study. Lancet Infect Dis. 2017; 17 (4): 400–410. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30528-X. Epub 2017 Jan 28.
34. Zheng B., Xu H., Yu X. et al. Low prevalence of MCR-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in bloodstream infections in China. Clin Microbiol Infect. 2018; 24: 205–206. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.004. Epub 2017 Aug 12.
35. Fan R., Li C., Duan R. et al. Retrospective screening and analysis of *mcr-1* and *bla_{NDM}* in gram-negative bacteria in China, 2010–2019. Front Microbiol. 2020; 11: 121. doi: 10.3389/fmicb.2020.00121. eCollection 2020.
36. Huang H., Dong N., Shu L. et al. Colistin-resistance gene *mcr* in clinical carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains in China, 2014–2019. Emerg Microbes Infect. 2020; 9 (1): 237–245. doi: 10.1080/22221751.2020.1717380.
37. Kim J.S., Yu J.K., Jeon S.J. et al. Distribution of *mcr* genes among carbapenem-resistant Enterobacteriales clinical isolates: High prevalence of *mcr*-positive *Enterobacter cloacae* complex in Seoul, Republic of Korea. Int J Antimicrob Agents. 2021; 58 (5): 106418. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106418.
38. Malchione M.D., Torres L., Hartley D.M. et al. Carbapenem and colistin resistance in Enterobacteriaceae in Southeast Asia: Review and mapping of emerging and overlapping challenges. Int J Antimicrob Agents. 2019; 54 (4): 381–399. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.019. Epub 2019 Jul 29.
39. Falgenhauer L., Waezsada S.-E., Yao Y. et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. The Lancet Infect Dis. 2016; 16 (3): 282–283. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00009-8.
40. Corbella M., Mariani B., Ferrari C. et al. Three cases of *mcr-1*-positive colistin-resistant *Escherichia coli* bloodstream infections in Italy, August 2016 to January 2017. Euro Surveill. 2017; 22: e30517. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30517.
41. Hasman H., Hammerum A.M., Hansen F. et al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. Euro Surveill. 2015; 20 (49). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30085.
42. Ageevets V., Lazareva I., Mrugova T. et al. IncX4 plasmids harbouring *mcr-1* genes: Further dissemination. J Glob Antimicrob Resist. 2019; 18: 166–167. doi: 10.1016/j.jgar.2019.07.002.
43. Sulian O., Ageevets V., Lazareva I. et al. Co-production of MCR-1 and NDM-1 by *Escherichia coli* sequence type 31 isolated from a newborn in Moscow, Russia. Int J Infect Dis. 2020; 101: 4–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1422. Epub 2020 Sep 24.
44. Tarabai H., Valcek A., Jamborova I. et al. Plasmid-mediated *mcr-1* colistin resistance in *Escherichia coli* from a Black Kite in Russia. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63 (9): e01266-19. doi: 10.1128/AAC.01266-19.
45. Liakopoulos A., Mevius D.J., Olsen B. et al. The colistin resistance *mcr-1* gene is going wild. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (8): 2335–6. doi: 10.1093/jac/dkw262. Epub 2016 Jun 20.

Информация об авторе

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

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

Сухинин Александр Александрович — д.б.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1245-3440. WOS Researcher ID: AAB-9644-2022. Scopus Author ID: 57219424465

Агеевец Ирина Владимировна — к. м. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-

About the authors

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

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

Alexander A. Sukhinin — D.Sc. in biology, Professor, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1245-3440. WOS Researcher ID: AAB-9644-2022. Scopus Author ID: 57219424465

Irina V. Ageevets — Ph. D. in medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal

клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Абгарян Сусанна Рафиковна — к. в. н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6970-428X

Макавичик Светлана Анатольевна — к. в. н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5435-8321. WOS Researcher ID: K-2887-2017. Scopus Author ID: 57211625230

Каменева Ольга Анатольевна — Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждения здравоохранения «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6488-1826. Scopus Author ID: 57203148265

Косякова Карина Георгиевна — к. м. н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-9900-5332. WOS Researcher ID: M-1161-2014. Scopus Author ID: 56657503200

Мругова Татьяна Маратовна — к. м. н., Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4127-7415. WOS Researcher ID: D-9468-2019. Scopus Author ID: 57210186625

Попов Дмитрий Александрович — д. м. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-1473-1982. WOS Researcher ID: H-5556-2012. Scopus Author ID: 14120091800

Пунченко Ольга Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; старший научный сотрудник лаборатории биомедицинской микроэкологии, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1847-3231. WOS Researcher ID: ID L-9448-2014. Scopus Author ID: 56657489900

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

Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Susanna R. Abgaryan — Ph.D. in veterinary sciences, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6970-428X

Svetlana A. Makavchik — Ph.D. in veterinary sciences, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5435-8321. WOS Researcher ID: K-2887-2017. Scopus Author ID: 57211625230

Olga A. Kameneva — St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution City Children's Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6488-1826. Scopus Author ID: 57203148265

Karina G. Kosyakova — Ph. D. in medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9900-5332. WOS Researcher ID: M-1161-2014. Scopus Author ID: 56657503200

Tatyana M. Mrugova — Ph. D. in medicine, Moscow State Clinical Hospital named after V. V. Veresaev, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4127-7415. WOS Researcher ID: D-9468-2019. Scopus Author ID: 57210186625

Dmitry A. Popov — D. Sc. in medicine, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1473-1982. WOS Researcher ID: H-5556-2012. Scopus Author ID: 14120091800

Olga E. Punchenko — Ph. D. in medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1847-3231. WOS Researcher ID: ID L-9448-2014. Scopus Author ID: 56657489900

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

Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки

Е. В. НИКИТИНА¹, И. А. ЦВЕТКОВА¹, О. С. КАЛИНОГОРСКАЯ¹,
В. В. ГОСТЕВ^{1,2}, С. С. БЕЛАНОВ³, А. С. МОХОВ², Е. Л. КАЛИСНИКОВА¹,
Д. П. ГЛАДИН⁴, В. А. АГЕЕВЕЦ¹, *С. В. СИДОРЕНКО^{1,2}

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Университет Хельсинки, Институт Биотехнологии, Хельсинки, Финляндия

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Serotype Composition of *Streptococcus pneumoniae* in Children with Respiratory Infections, Optimization of Molecular Assessment Methods

EKATERINA V. NIKITINA¹, IRINA A. TSVETKOVA¹, OLGA S. KALINOGORSKAYA¹,
VLADIMIR V. GOSTEV^{1,2}, SERGEY BELANOV³, ALEXEY S. MOKHOV²,
EKATERINA L. KALISNIKOVA¹, DMITRY P. GLADIN⁴,
VLADIMIR A. AGEEVETS¹, *SERGEY V. SIDORENKO^{1,2}

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

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

³ University of Helsinki, Institute of Biotechnology, Helsinki, Finland

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Резюме

В работе представлены оптимизированные методы ПЦР- и сиквенс-типирования *Streptococcus pneumoniae*. С использованием оптимизированных методов проанализирован серотиповый состав пневмококков, выделенных от детей в возрасте до 5 лет с инфекциями верхних дыхательных путей. В период с 2016 по 2021 гг. отмечено снижение частоты серотипов, входящих в 13-валентную конъюгированную пневмококковую вакцину (ПКВ13) с 94,1 до 25,8%, преимущественно за счёт серогруппы 6ABCD и серотипа 19F. Охват циркулирующих у детей серотипов вакцинами ПКВ15 и ПКВ20 составил в 2021 г. 28,1 и 41,6%, соответственно. За период исследования наиболее существенно возросло количество невакцинных серогрупп 11AD и 15AF, а также серотипов, не детектируемых в рамках данного протокола капсульного ПЦР-типирования.

Ключевые слова: серотипирование; ПЦР; секвенирование по Сэнгеру; вакцины; *Streptococcus pneumoniae*

Для цитирования: Никитина Е. В., Цветкова И. А., Калиногорская О. С., Гостев В. В., Беланов С. С., Мохов А. С., Калисникова Е. Л., Сидоренко С. В. Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 18–24. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-18-24.

Abstract

The paper presents optimized methods for PCR and sequence typing of *Streptococcus pneumoniae*. The serotype composition of pneumococci isolated from children under 5 years of age with infections of the upper respiratory tract was analyzed using optimized methods. Between 2016 and 2021, there was a decrease in the frequency of serotypes included in the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (PCV13) from 94.1 to 25.8%, mainly due to the 6ABCD serogroup and the 19F serotype. The coverage of serotypes circulating in children with PCV15 and PCV20 vaccines was 28.1% and 41.6% in 2021, respectively. During the study period, the number of non-vaccine serogroups 11AD and 15AF, as well as serotypes that are not detected under this capsular PCR typing protocol, increased most significantly.

Keywords: serotyping; PCR; Sanger sequencing; vaccines; *Streptococcus pneumoniae*

For citation: Nikitina E.V., Tsvetkova I.A., Kalinogorskaya O.S., Gostev V.V., Belanov S.S., Mokhov A.S., Kalisnikova E.L., Sidorenko S.V. Serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* in children with respiratory infections, optimization of molecular assessment methods. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 18–24. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-18-24.

Введение

Социальное и медицинское значение пневмококковых инфекций определяется высокой частотой их распространения в различных возрастных группах населения и существенной летальностью при инвазивных формах. *Streptococcus pneumoniae* относится к бактериям, хорошо адаптированным к организму человека. При этом микроорганизм реализует несколько стратегий сосуществования с хозяином: бессимптомную колонизацию слизистых оболочек верхних дыхательных путей или инфекцию, проявляющуюся выраженной в различной степени симптоматикой. Чаще всего пневмококки вызывают неинвазивные (мукозальные) инфекции — острый средний отит, параназальный синусит и пневмонию. Эти инфекции отличаются лёгким течением и склонностью к спонтанному разрешению. Основным признаком инвазивных инфекций считается выделение пневмококка из стерильных локусов организма человека, таких как кровь и цереброспинальная жидкость. К таким формам относят менингит и бактериемию, часть пневмоний также может протекать как инвазивная инфекция. Первым обязательным этапом в развитии всех пневмококковых инфекций является носительство патогена в верхних дыхательных путях [1]. Плотность пневмококков в верхних дыхательных путях существенно возрастает на фоне вирусных инфекций [2].

Дети в возрасте до 5 лет — основной резервуар пневмококков в человеческой популяции и основная группа риска развития как мукозальных, так и инвазивных инфекций. Массовая вакцинация детей этой возрастной категории обеспечивает как их индивидуальную защиту, так и защиту других возрастных групп за счёт формирования популяционного иммунитета [3]. Для иммунизации доступны полисахаридные и конъюгированные вакцины, индуцирующие иммунный ответ к основному фактору вирулентности пневмококка: полисахаридной капсуле. Описано более 100 серотипов пневмококка, близкие серотипы объединены в серогруппы [4, 5]. Полисахаридные вакцины представляют собой смесь наиболее важных и распространённых очищенных пневмококковых полисахаридов, а конъюгированные вакцины основаны на химическом соединении тех же полисахаридов с белком-носителем, способствующим индукции иммунного ответа у детей до 2 лет. Поскольку по технологическим причинам включение в состав вакцин всех известных полисахаридов невозможно, возникла необходимость в выборе ограниченной группы наиболее важных. Основными критериями являются распространённость и тяжесть вызываемых инфекций. Серотиповая структура пневмококковых популяций значительно варьирует в зависимости от геогра-

фии и времени. Кроме того, после внедрения в практику первой конъюгированной 7-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ7) было установлено, что массовая иммунизация приводит к элиминации из циркуляции серотипов, входящих в её состав, и распространению «невакцинных» серотипов [6].

Оказалось, что для обеспечения «охвата» 70–80% серотипов пневмококковой популяции региона состав вакцины необходимо менять приблизительно один раз в 10 лет. При этом все разработчики идут по пути увеличения «валентности» вакцины, на практике доступны 10- и 13-валентные препараты, 15- и 20-валентные находятся на стадии регистрации, имеются сообщения о разработке 30-валентной вакцины. Интересно отметить, что до сих пор нет примеров исключения из новых комбинаций серотипов, входивших в состав первой ПКВ7. Из-за значительной вариабельности серотипового состава пневмококковых популяций в отдельных географических регионах интенсивно обсуждается, но не реализуется принцип создания «региональных» вакцин.

Очевидно, что для оценки эффективности вакцинации и формирования её стратегии наиболее важна информация о серотиповом составе пневмококков, вызывающих наиболее тяжёлые и инвазивные инфекции, однако в реальной практике в Российской Федерации сбор значительного количества «инвазивных» изолятов крайне затруднён. Указанный факт вызывает необходимость использования суррогатных показателей, основным из которых может быть серотиповый состав пневмококков, циркулирующих у здоровых детей и детей с респираторными инфекциями.

Эталонным методом серотипирования является реакция Нейфельда (выявляемое микроскопически набухание капсулы при обработке антителами к соответствующему серотипу). Для этого метода характерны трудоёмкость и значительная стоимость. Альтернативой классическому серотипированию могут быть молекулярные методы, основанные на анализе *cps*, локуса в котором локализованы гены, участвующие в биосинтезе капсульных полисахаридов. Нуклеотидные последовательности *cps*-локуса 90 серотипов *Streptococcus pneumoniae* были опубликованы S. D. Bentley и соавт. в 2006 г. [7], что послужило основой для использования серотип-специфичных генов *cps*-локуса в качестве мишеней для разработки методов серотипирования пневмококка при помощи полимеразной цепной реакции [8–12]. Рекомендательный протокол ПЦР-типирования *S. pneumoniae* опубликован на сайте Центров по контролю и профилактике заболеваний США [13]. В 2012 г. M. H. Leung и соавт. [14] разработали протокол

капсульного сиквенс-типирования *S.pneumoniae* путём секвенирования по Сэнгеру гена *cpsB*, входящего в *cps*-локус [15].

В Российской Федерации конъюгированная пневмококковая вакцина ПКВ13 была включена в Национальный график вакцинации в 2014 г. [7]. Очевидная необходимость наблюдения за динамикой серотипового состава пневмококков на территории РФ требует внедрения в практику эффективных и доступных методов типирования. Целью данного исследования является оптимизация методов капсульного ПЦР- и сиквенс-типирования *S.pneumoniae* и их применение для анализа серотипового состава пневмококков у детей с инфекциями дыхательных путей.

Материал и методы

Сбор и анализ биологического материала. Использовали биологический материал от пациентов с респираторными инфекциями, получаемый в ходе стандартных диагностических исследований. Для сбора и транспортировки биологического материала из носоглотки обследуемых использовалась жидкостная система сбора и транспортировки ESwab™ (COPAN Diagnostics). Мазки были взяты в соответствии с инструкциями производителя. Биологические образцы инокулировали на чашки Петри с кровяным агаром непосредственно после доставки в лабораторию. Чашки инкубировали в течение 18–24 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Выделенные бактерии были идентифицированы как *S.pneumoniae* в случае наличия α-гемолиза, чувствительности к оптохину.

Капсульное ПЦР-типирование. Материалом для капсульного ПЦР-типирования служит ДНК, выделенная из различных биологических жидкостей, а также из бактериальных культур. Для выделения тотальной ДНК использовали набор «АмплиСенс ДНК-сорб Б» (ИнтерЛабСервис), согласно инструкции производителя. Капсульное ПЦР-типирование проводится в несколько этапов, которые выполняют последовательно, пока не выявится положительный результат. На первом этапе обязательным является постановка скрининговой ПЦР-реакции на мишени *lytA* и *cpsA*. Положительные образцы используют для дальнейшего типирования в мультиплексных реакциях с праймерами, охватывающими наиболее часто встречающиеся серотипы и серогруппы, преимущественно относящиеся к вакцинным, с учётом возможности скомбинировать праймеры в одном мультиплексе. CDC предлагает различные по составу мультиплексные реакции для США, Латинской Америки, Африки и Азии с учётом частоты распространения серотипов в этих регионах [13]. В настоящей работе в первые реакции были включены серотипы, наиболее часто встречающиеся в Российской Федерации [15].

Согласно протоколу, оптимизированному и применяемому в нашей лаборатории, ПЦР-типирование в реальном времени проводится последовательно по схеме:

1. Детекция *S.pneumoniae* (гены-мишени *lytA* и *cpsA*)
2. Для образцов, положительных по *lytA*, последовательно проводятся мультиплексные реакции для детекции следующих групп серотипов/серогрупп:
 - 6ABCD, 9AV, 23F;
 - 19F, 18ABCF, 15AF;
 - 19A, 3, 12FAB/44/46;
 - 7AF, 4, 5;
 - 11AD, 16F, 9LN.
3. При отсутствии результатов последовательно проводятся Моноплексные реакции для детекции следующих серотипов: 14, 1, 2, 22AF, 23A, 33AF/37.

Были использованы зонды и праймеры для ПЦР, согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США [13]. В реакционную смесь входят следующие компоненты (зонды производства компании Синтол, остальные реактивы — компании Евроген):

- 10×dNTP-mix;
- 5× ПЦР-буфер 0 мМ Mg²⁺;
- MgSO₄, 50 мМ раствор;
- HS Taq ДНК-полимераза;
- прямой праймер (рабочий сток 20 мМ готовится из исходного раствора с концентрацией 100 мМ);
- обратный праймер (рабочий сток 20 мМ готовится из исходного раствора с концентрацией 100 мМ);
- зонд (рабочий сток 10 мМ готовится из исходного раствора с концентрацией 100 мМ).
- Реакционная смесь для проведения мультиплексной ПЦР в реальном времени должна содержать следующие конечные концентрации реагентов (на 1 реакцию):
 - Mg²⁺ — 4–6 мМ;
 - TaqF-полимераза — 1 ед.;
 - праймеры — по 160–240 нМ;
 - зонды — по 160–240 нМ.

В качестве примера приведём состав реакционной смеси (табл. 1) и температурный режим реакции амплификации для скрининга на наличие гена *lytA*.

Таблица 1. Состав реакционной смеси реакции амплификации для скрининга на наличие гена *lytA*
Table 1. The composition of the reaction mixture used for amplification reaction in screening for the presence of the *lytA* gene

Компонент	Объём, мкл
Вода	7,3
10×Taq буфер (без Mg)	2,5
Смесь dNTP (10мМ каждого)	0,5
Раствор MgCl ₂ (50 мМ)	3
Прямой праймер <i>lytA</i> 20 мМ	0,3
Обратный праймер <i>lytA</i> 20 мМ	0,3
Зонд <i>lytA</i> 10 мМ	0,3
Прямой праймер <i>cpsA</i> 20 мМ	0,3
Обратный праймер <i>cpsA</i> 20 мМ	0,3
Зонд <i>cpsA</i> 10 мМ	0,3
HS Taq ДНК-полимераза	0,2
Образец	10

Температурный режим амплификации:

- 1 цикл: 95°C, 3 мин;
- 10 циклов: 95°C — 20 с; 62°C — 30 с;
- 35 циклов: 95°C — 30 с; 57°C — 30 с;

Приведённый протокол капсульного ПЦР типирования позволяет детектировать 11 серотипов и 10 серогрупп, которые нуждаются в дальнейшей дифференцировке.

Капсульное сиквенс-типирование. Капсульное сиквенс-типирование осуществлялось только для чистых культур пневмококка, серотип которых не удалось определить с помощью ПЦР.

В протоколе капсульного сиквенс-типирования *S.pneumoniae*, предложенном М. Н. Leung и соавт. [14], используется одна пара праймеров, которая амплифицирует регуляторный ген *cpsB* (*wzh*), кодирующий фосфотиризин-протеинфосфатазу всех серотипов пневмококка. Ген *cpsB* выбран для секвенирования, так как его вариабельность у разных серотипов позволяет их различать, но при этом он достаточно консервативен, чтобы амплифицировать один и тот же генный сегмент различных серотипов, используя одну смесь праймеров.

Для оптимизации метода капсульного сиквенс-типирования *S.pneumoniae* использовали загруженные из GenBank (база Nucleotide collection) 516 нуклеотидных последовательностей *S.pneumoniae*, охватывающих все известные на данный момент серотипы, включающих ген *cpsB* (732 п.н.) и

фланкирующие его области, длина нуклеотидной последовательности — 1913 п.н.

Для выбора амплифицируемого участка загруженные последовательности выравнивали при помощи программы UGENE с применением алгоритма Muscle. Вручную были выбраны наиболее консервативные участки. Поскольку длина участка, который надо амплифицировать (1061 п. н.), превышает длину качественного прочтения по методу Сэнгера, последовательность была разделена на 2 перекрывающихся участка. При помощи программы FastPCR были подобраны праймеры, соответствующие наиболее консервативным участкам (в качестве референсной использовали соответствующую нуклеотидную последовательность штамма *S. pneumoniae* Nr. 141/68, серотип 19A):

1-й амплифицируемый участок (708 п.н.):

прямой праймер — 5'-GCAATGCCAGACAGTAACCTCTAT (совпал с таковым у Leung и соавт.);

обратный праймер — 5'-ACATGTGAACATTTACTTGCCTGT.

2-й амплифицируемый участок (534 п.н.):

прямой праймер — 5'-GCGATATTCATAGTGCCTTGAGT;

обратный праймер — 5'-CCTGCCTGCAAGTCTTGATT (также совпал с таковым у М. Н. Leung и соавт. [14]).

Видовая специфичность праймеров была проверена с помощью онлайн-программы Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Для оценки вариабельности амплифицируемого фрагмента (база Whole genome shotgun contigs) при помощи алгоритма MegaBLAST из GenBank загрузили 7567 нуклеотидных последовательностей гена *cpsB* с фланкирующими участками, гомологичных таковой последовательности штамма *S. pneumoniae* Nr. 141/68, и выполнили ПЦР *in silico*. Праймеры для 1-го участка позволяли амплифицировать 7478 из данных нуклеотидных последовательностей, для 2-го — 4956. Поскольку эффективности амплификации второго фрагмента явно недостаточно в качестве прямого праймера для 2-го участка использовать смесь (1:1) двух вырожденных праймеров:

5'-GCGATATTCATAGTGCCTTGAGT;

5'-GTCAGATTCATACGGGATTGAGC.

Для амплификации выбранной нуклеотидной последовательности мы использовали готовую смесь DreamTaq™ Hot Start PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific). Разведения праймеров готовили путём разбавления стокового раствора с концентрацией 100 мкМ, конечная концентрация праймеров — 10 мкМ.

Состав реакционной смеси для амплификации:

- Dream Taq Hot Start PCR Master Mix 2×12,5 мкл.
- Прямой + обратный праймеры 4 мкМ 2,5 мкл.
- Образец 10 мкл.

Температурный режим амплификации:

- 1 цикл: 95°C, 2 мин;
- 35 циклов: 95°C — 30 с; 54°C — 30 с; 72°C — 30 с.

Полученный ампликон очищали при помощи набора D-Pure Dye Terminator Cleanup Kit (Nimagen), согласно протоколу производителя. Реакцию секвенирования проводили с помощью набора BrilliantDye Terminator, v 3.1 (Nimagen).

Условия реакции секвенирования (конечная концентрация праймера — 3,3 пкМ).

Компоненты реакции:

- готовая смесь для секвенирования 1 мкл;
- 5×буфер для секвенирования 2 мкл;
- вода 0,9 мкл;
- праймер 1,1 мкл;
- образец 5 мкл.

Температурный режим реакции секвенирования:

- 1 цикл: 96°C, 1 мин;
- 27 циклов: 96°C — 10 с; 50°C — 10 с.

Продукты реакции секвенирования очищали при помощи набора D-Pure Dye Terminator Cleanup Kit (Nimagen), согласно протоколу производителя. Секвенирование проводили на приборе 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems). Сборку нуклеотидной последовательности гена выполняли при помощи программы Vector NTI (Thermo Fisher Scientific). Капсульное сиквентс-типирование осуществляли с помощью онлайн-сервиса Streptococcus Pneumoniae CST Typing Tool Version 0.0 (RIVM, Netherlands).

Серотипирование в реакции агглютинации. Для подтверждения результатов капсульного ПЦР- и сиквентс-типирования чистых культур пневмококка использовали набор антисывороток Immulex TM Pneumotest Kit (SSI Diagnostica). Результаты, полученные молекулярными методами, совпали с результатами серотипирования для всех серотипов/серогрупп, входящих в протокол.

Статистика. Для оценки значимости изменений распределения серотипов использовался критерий χ^2 [16].

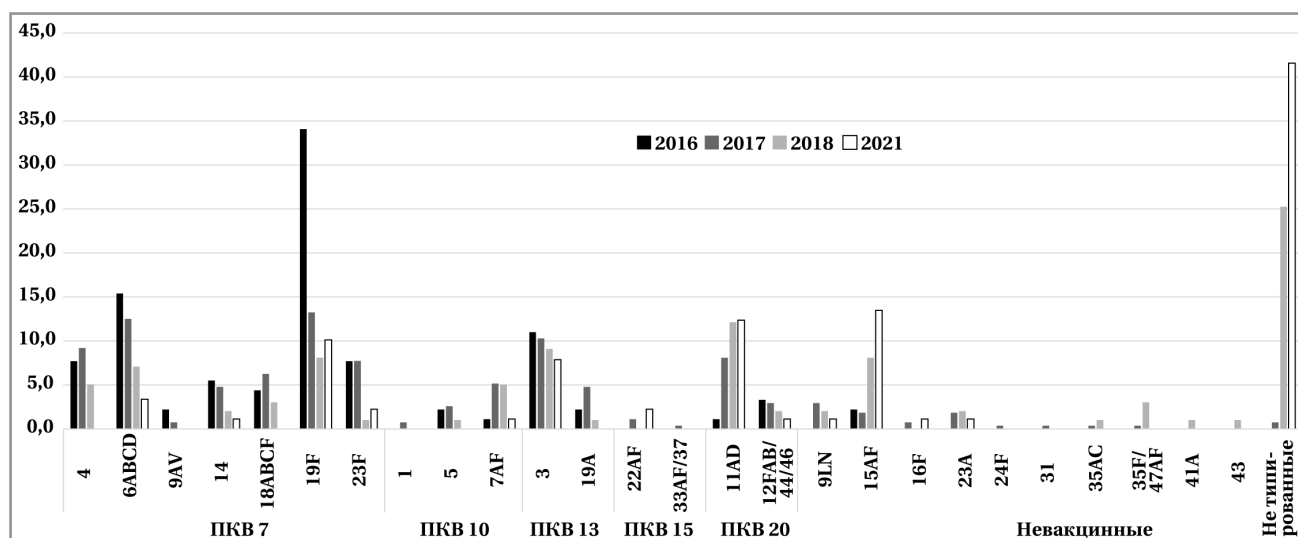
Результаты и обсуждение

Объём исследования биологического материала и характеристика обследованных групп детей представлены в табл. 2.

Сравнение распределения серотипов/серогрупп *S. pneumoniae* у детей с респираторными инфекциями по годам за период 2016–2018 гг. и за 2021 г. позволяет увидеть тенденцию к замене вакцинных серотипов пневмококка невакцинными (рис. 1): наиболее значимо снизилось количество серогрупп/серотипов 6ABCD (с 15,4% в 2016 г. до 3,4% в 2021, $p < 0,05$), 19F (с 34,1 до 10,1%, $p < 0,005$), практически исчезли из циркуляции серогруппы/серотипы 4, 9AV, 18ABCF, 1, 5, 19A. При этом возросло количество серогруппы 11AD (с 1,1% в 2016 г. до 12,4% в 2021, $p < 0,01$), входящей только в вакцину ПКВ20 и невакцинной серогруппы 15AF (с 2,2 до 13,5%, $p < 0,005$). Доля серотипов, входящих в 13-валентную ПКВ [1, 3, 4, 5,

Таблица 2. Число обследованных пациентов, типированных образцов и выявленных серотипов
Table 2. Number of examined patients, typed specimens, and identified serotypes

Параметр	Год			
	2016	2017	2018	2021
Всего пациентов обследовано	255	485	206	276
Средний возраст	2,57 лет/ 2 г 7 мес.	2,73 лет/ 2 г 9 мес.	2,68 лет/ 2 г 8 мес.	3,03 лет/ 3 г 4 мес.
Пол	м 55,5% ж 44,5%	м 58,1% ж 41,9%	м 59,7% ж 40,3%	м 51,6% ж 48,4%
Выделено чистых культур/получены результаты типирования	60/34	166/118	47/29	61/15
Обнаружена ДНК/получены результаты типирования	41/33	160/77	68/33	83/42
Выявлено серотипов/серогрупп	85	228	71	52
Суммарная доля серотипов, входящих в состав ПКВ13	93,4	77,9	42,4	25,8



Распределение серотипов/серогрупп *Streptococcus pneumoniae* у детей с респираторными инфекциями. Санкт-Петербург 2016–2018, 2021 гг.

Distribution of serotypes/serogroups of *Streptococcus pneumoniae* in children with respiratory infections. St. Petersburg 2016–2018, 2021

6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], с течением времени существенно изменилась — с 94,1% в 2016 г. до 44,0% в 2021 ($p < 0,005$) (табл. 1).

В 2021 г. частота серотипов, входящих в вакцины ПКВ15 и ПКВ20 составила 28,1 и 41,6%, соответственно.

Также следует отметить весьма существенное увеличение доли серотипов, не определяемых при помощи принятого нами протокола серотипирования — в 2016 г. удалось типировать все выявленные в ходе исследования пневмококки, а в 2021 г. доля не типированных составила 41,6%. Это говорит о необходимости дальнейшей оптимизации протокола капсульного ПЦР-типирования, включении в него дополнительных серотипов.

Изменение серотипового состава пневмококковых популяций на фоне массовой вакцинации — универсальное явление, наблюдаемое во всех регионах, однако конкретный характер таких изменений между регионами существенно различается. Так, в Великобритании доминирующими серотипами к 2015–2016 гг. стали 12F, 8, 10A; в Израиле — 12F; в Германии — 10A и 24F; во Франции — 24F, 15BC, 23B и 12F [17].

До антипневмококковой вакцинации в России пневмококковые инфекции преимущественно ассоциировались с вакцинными серотипами. Согласно данным различных исследований, суммированных в обзоре [18], в период с 2003 по 2012 гг. ПКВ13 охватывала от 66 до 90% серотипов. Наиболее распространёнными были серогруппа 6 и серотип 19F. В 2020 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования серотипового состава пневмококков, вызывавших бес-

симптомное носительство у детей до 5 лет, в начальный период внедрения массовой иммунизации детей вакциной ПКВ13 (с 2016 по 2018 гг.) [19]. В указанном исследовании была выявлена четкая тенденция к снижению частоты ПКВ13-серотипов (до 49,4%) и росту частоты не-ПКВ13 серотипов, преимущественно за счёт серогрупп 11AD, 15AF и 15BC.

В работе, опубликованной в 2019 г., анализировали серотиповой состав пневмококков, выделенных от детей младше 5 лет с острыми респираторными инфекциями в Москве с 2010 по 2017 гг. [20]. Согласно полученным данным, встречаемость ПКВ13-вакцинных серотипов оставалась почти неизменной в период с 2010 по 2015 гг. (77,7%), но значительно снизилась в 2017 г. (до 58,5%) и в 2017 г. стали чаще встречаться серогруппы 11AD, 15BC и 35F.

Таким образом, очевидно, что в популяционной структуре пневмококков в Российской Федерации на фоне массовой вакцинации ПКВ13 происходят серьёзные изменения. Наиболее общей и очевидной тенденцией, выявляемой в настоящем и других исследованиях, является распространение серогруппы 11AD. Выявляемые в отдельных исследованиях тенденции к росту серогрупп 15AF, 15BC и серотипа 35F не столь однозначны.

Снижение охвата пневмококков, циркулирующих в Российской Федерации ПКВ13, и распространение «невакцинных» серотипов ставит вопрос о её замене в Национальном календаре новой вакциной расширенного серотипового состава. В Северной Америке и Западной Европе разрешены к применению у взрослых 15- и 20-валентные вакцины. В состав 15-валентной

вакцины включены серотипы, входящие в состав ПКВ13, а также 22F и 33A, а в состав 20-валентной добавлены ещё пять серотипов: 8, 10A, 11A, 12F и 15B. 20-валентная вакцина в настоящее время в большей степени соответствует серотиповому составу пневмококков на территории РФ (охватывает 41,6% серотипов), поскольку в её состав входят серотип 11A и 15B, однако имеющие тенденцию к распространению серотипы 15AF и 35F в ней отсутствуют.

Вполне закономерным представляется вывод о необходимости разработки конъюгированной пневмококковой вакцины, в максимальной степени соответствующей серотиповому составу пневмококков, циркулирующих в Российской Федерации. Для максимально надёжного обоснования серотипового состава такой вакцины необходимы данные о серотиповом составе не только пневмококков, вызывающих бессимптомное носительство у детей или выделяемых на фоне респираторных инфекций, но

и пневмококков, вызывающих инвазивные инфекции. Серьёзного рассмотрения требует проблема высокой частоты образцов, нетипируемых применяемыми молекулярными методами, вполне вероятно, что среди них распространены другие важные серотипы. Очевидна необходимость дальнейшего совершенствования методов типирования пневмококков непосредственно из биологических жидкостей. Так, недавно предложен протокол двухэтапного ПЦР сиквенс-типирования (PCRSeqTyping) [21].

Согласно международному опыту, необходимость в коррекции серотипового состава пневмококковых вакцин возникает приблизительно один раз в 10 лет. Есть все основания полагать, что к 2025–2026 гг. такая потребность возникнет и в Российской Федерации. Таким образом, потребность в расширении исследований популяционной структуры пневмококков с привлечением наиболее современных молекулярных методов очевидна.

Литература/References

1. Simell B., Auranen K., Kayhty H., Goldblatt D., Dagan R., O'Brien K.L. et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012; 11: 841–855.
2. Howard L.M., Zhu Y., Griffin M.R., Edwards K.M., Williams J.V., Gil A.I. et al. Nasopharyngeal Pneumococcal Density during Asymptomatic Respiratory Virus Infection and Risk for Subsequent Acute Respiratory Illness. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25: 2040–2047.
3. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J., Harrison L.H., Bennett N.M., Lynfield R. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1737–1746.
4. Ganaie F., Saad J.S., McGee L., van Tonder A.J., Bentley S.D., Lo S.W. et al. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral Streptococcus. *mBio*. 2020; 11 (3): e00937–20. doi: 10.1128/mBio.00937-20.
5. Geno K.A., Gilbert G.L., Song J.Y., Skovsted I.C., Klugman K.P., Jones C. et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *clinical microbiology reviews*. 2015; 28: 871–899.
6. Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011; 378: 1962–1973.
7. Bentley S.D., Aanensen D.M., Mavroidi A., Saunders D., Rabinowitsch E., Collins M. et al. Genetic analysis of the capsular biosynthetic locus from all 90 pneumococcal serotypes. *PLoS Genet*. 2006; 2: e31.
8. Brito D.A., Ramirez M., de Lencastre H. Serotyping *Streptococcus pneumoniae* by multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 2378–2384.
9. Kong F., Wang W., Tao J., Wang L., Wang Q., Sabanathan A. A molecular-capsular-type prediction system for 90 *Streptococcus pneumoniae* serotypes using partial *cpsA-cpsB* sequencing and *wzy*- or *wzx*-specific PCR. *J Med Microbiol*. 2005; 54: 351–356.
10. Lawrence E.R., Griffiths D.B., Martin S.A., George R.C., Hall L.M. Evaluation of semiautomated multiplex PCR assay for determination of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and serogroups. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 601–607.
11. O'Halloran D.M., Cafferkey M.T. Multiplex PCR for identification of seven *Streptococcus pneumoniae* serotypes targeted by a 7-valent conjugate vaccine. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 3487–3490.
12. Pai R., Gertz R.E., Beall B. Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 124–131.
13. Conventional PCR deduction of 40 pneumococcal serotypes or serogroups. Available at: <http://www.cdc.gov/streplab/pcr.html> (Accessed 02.09.2020).
14. Leung M.H., Bryson K., Freystatter K., Pichon B., Edwards G., Charalambous B.M. et al. Sequotyping: serotyping *Streptococcus pneumoniae* by a single PCR sequencing strategy. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 2419–2427.
15. Калиногорская О.С., Волкова М.О., Беланов С.С., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотер*. 2015; 60 (1–2): 10–18. [Kalinogorskaya O.S., Volkova M.O., Belanov S.S., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotikorezistentnost' i serotipovyy sostav *Streptococcus pneumoniae*, vydelennykh u detey v Sankt-Peterburge v 2010–2013 gg. *Antibiotiki i khimioter*. 2015; 60 (1–2): 10–18. (in Russian)]
16. <http://www.biometrika.tomsk.ru/freq1.htm>.
17. Levy C., Ouldali N., Caeymaex L., Angoulvant F., Varon E., Cohen R. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe. *J Pediatr*. 2019; 213: 252–3 e3.
18. Tatchenko V., Sidorenko S., Namazova-Baranova L., Mayanskiy N., Kulichenko T., Baranov A. et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13: 257–264.
19. Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y., Briko N., Kozlov R., Namazova-Baranova L. et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020; 96: 114914.
20. Mayanskiy N., Kulichenko T., Alyabieva N., Brzhozovskaya E., Ponomarenko O., Savinova T. et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 94 (4): 389–390. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010.
21. Nagaraj G., Ganaie F., Govindan V., Ravikumar K.L. Development of PCRSeqTyping—a novel molecular assay for typing of *Streptococcus pneumoniae*. *Pneumonia (Nathan)*. 2017; 9: 8.

Информация об авторе

Никитина Екатерина Валерьевна — к. б. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-9737-9496. WOS Researcher ID: AAE-4032-2022. Scopus Author ID: 57211941455

About the author

Ekaterina V. Nikitina — Ph. D. in biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9737-9496. WOS Researcher ID: AAE-4032-2022. Scopus Author ID: 57211941455

Цветкова Ирина Анатольевна — к. б. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0170-6975. WOS Researcher ID: F-9426-2017. Scopus Author ID: 57197832461

Калиногорская Ольга Серафимовна — к. м. н. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-1419-9068. WOS Researcher ID: AAW-3832-2020. Scopus Author ID: 56525317800

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

Беланов Сергей Сергеевич — к. б. н., Университет Хельсинки, Институт Биотехнологии, Хельсинки, Финляндия. ORCID: 0000-0003-3419-3659

Мохов Алексей Сергеевич — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1519-5299. WOS Researcher ID: AAV-2943-2021. Scopus Author ID: 57206484035

Калисникова Екатерина Леонидовна — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гладин Дмитрий Павлович — к. м. н., доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4975-7110. Scopus Author ID: 6603374770

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

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

Irina A. Tsvetkova — Ph. D. in biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0170-6975. WOS Researcher ID: F-9426-2017. Scopus Author ID: 57197832461

Olga S. Kalinogorskaya — Ph. D. in medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1419-9068. WOS Researcher ID: AAW-3832-2020. Scopus Author ID: 56525317800

Vladimir V. Gostev — Ph. D. in biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Sergey Belanov — Ph.D. in biology, University of Helsinki, Institute of Biotechnology, Helsinki, Finland. ORCID: 0000-0003-3419-3659

Alexey S. Mokhov — North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1519-5299. WOS Researcher ID: AAV-2943-2021. Scopus Author ID: 57206484035

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

Dmitry P. Gladin — Ph. D. in medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4975-7110. Scopus Author ID: 6603374770

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

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

Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулёза

*Г. Н. МОЖОКИНА, Ю. Р. ЗЮЗЯ, Л. Ю. ПЕТРОВА,
А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Российская Федерация

Toxicity of Treatment Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis

*GALINA N. MOZHOKINA, YULIA R. ZYUZYA, LARISA YU. PETROVA,
ANASTASIA G. SAMOILOVA, IRINA A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Основными факторами, снижающими эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких, являются растущая лекарственная устойчивость микобактерий, обуславливающая необходимость усиления схем химиотерапии и использования новых антимикробных препаратов, плохая переносимость лечения вследствие высокой частоты нежелательных побочных реакций на препараты. В новых схемах лечения больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя используются сочетания фторхинолонов, бедаквилаина, линезолида с традиционными противотуберкулёзными препаратами, однако вопросы безопасности новых режимов ещё недостаточно изучены.

Цель. Изучение в эксперименте на крысах особенностей проявления токсического действия 5-компонентных комплексов антимикобактериальных препаратов.

Методы. Исследование проводили на 64 нелинейных крысах, старых самках, разделённых поровну на 3 опытные группы и 1 контрольную. Крысы опытных групп получали комплексы препаратов в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. Основой комплексов были: моксифлоксацин, бедаквиллин, линезолид, капреомицин. Пятым препаратом в 1-й группе был протионамид, во 2-й — пиазинамид, в 3-й — циклосерин. Через 14 и 28 дней введений анализировали клиническую картину интоксикации, результаты ЭКГ, поведенческих реакций крыс в тесте «открытое поле», биохимических исследований крови и мочи, патоморфологических исследований.

Результаты. У крыс всех опытных групп наблюдали прогрессирующее поражение ЖКТ, печени, почек, ЦНС. Ведущий компонент политоксичности — нефротоксический эффект, вызванный капреомицином, к которому у крыс имеется высокая видовая чувствительность. У крыс 1-й группы, получавших три препарата с потенциальной кардиотоксичностью, наблюдали кардиотоксический эффект в виде удлинения интервала QT на ЭКГ уже через 14 дней введений. Наиболее токсичной оказалась комбинация препаратов у крыс 3-й группы, усиленная добавлением нейротоксического циклосерина, приведшая к гибели более трети животных к концу эксперимента.

Заключение. Применение многокомпонентных комбинаций антимикобактериальных препаратов, сходных по профилю безопасности, повышают риск развития сочетанных токсических реакций.

Ключевые слова: туберкулёз; множественная лекарственная устойчивость; антимикобактериальные препараты; режимы химиотерапии; нежелательные побочные реакции; экспериментальные исследования

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулёза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 25–30. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30.

Abstract

Background. The main factors reducing treatment effectiveness in patients with pulmonary tuberculosis are as follows: the growing drug resistance of mycobacteria, which necessitates the strengthening of chemotherapy regimens, the use of new antimicrobial drugs, as well as poor tolerability of treatment due to the high frequency of adverse drug reactions. Combinations of fluoroquinolones, bedaquiline, and linezolid with traditional anti-tuberculosis drugs are used in new regimens for the treatment of patients with multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, but the safety of new regimens has yet to be sufficiently studied.

The aim was to study the features of toxic effect manifestations of the 5-component antimycobacterial drug complexes in an experiment on rats.

Methods. The study was carried out on 64 non-pedigree rats, old females, divided equally into 3 experimental groups and 1 control. Rats of the experimental groups received drug complexes at doses corresponding to therapeutic doses for humans. The complexes' base components were: moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, and capreomycin. The fifth drug in group 1 was prothionamide, in the 2nd — pyrazinamide, in the 3rd — cycloserine. After 14 and 28 days of administration,

the clinical picture of intoxication, ECG results, behavioral reactions of rats in the open field test, biochemical blood and urine tests, as well as pathomorphological studies were analysed.

Results. Progressive damage to the gastrointestinal tract, liver, kidneys, and central nervous system was observed in rats of all experimental groups. The leading reason of polytoxicity is the nephrotoxic effect caused by capreomycin, to which rats have a high species sensitivity. In group 1, rats were treated with three drugs possessing potential cardiotoxicity; cardiotoxic effect was observed in the form of prolongation of the QT interval on the ECG after 14 days of administration. The most toxic combination of drugs was the one used in rats of the 3rd group, it was enhanced by the addition of neurotoxic cycloserine, which led to the death of more than a third of the animals by the end of the experiment.

Conclusion: the use of multicomponent combinations of antimycobacterial drugs, similar in safety profile, increases the risk of developing combined toxic reactions.

Keywords: tuberculosis; multidrug resistance; antimycobacterial drugs; chemotherapy regimens; adverse drug reaction; experimental studies

For citation: Mozhokina G. N., Zyuzya Yu. R., Petrova L. Yu., Samoilova A. G., Vasilyeva I. A. Toxicity of treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 25–30. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30.

Введение

Повышение эффективности лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя представляет собой актуальную проблему мирового уровня значимости. В 2019 г. ВОЗ рекомендовала включать в режимы химиотерапии комбинации из приоритетных препаратов с антимикобактериальной активностью: бедаквилин + линезолид + моксифлоксацин/левофлоксацин [1]. Однако, по мнению ряда отечественных клиницистов [2], вопросы по безопасности новых режимов ещё недостаточно изучены.

Известно, что для всех фторхинолонов характерным побочным эффектом является удлинение интервала QT на ЭКГ с возможным риском развития вентрикулярной аритмии типа пируэтной (TdP) [3–5]. Различные представители фторхинолонов обладают неодинаковой ингибирующей активностью: с моксифлоксацином ассоциирован более высокий риск развития удлинения интервала QT по сравнению с офлоксацином и левофлоксацином [6]. При применении фторхинолонов с препаратами, обладающими кардиотоксическим потенциалом, могут возникать фармакодинамические взаимодействия, приводящие к усилению риска развития TdP [7, 8]. Описаны случаи развития вентрикулярной аритмии на фоне использования линезолида [9]. Как ингибиторы цитохрома P450, фторхинолоны могут приводить к фармакокинетическим взаимодействиям, например, с бедаквилином, который является субстратом для изоформы CYP3A4 [10] и способствовать риску развития TdP.

Для фторхинолонов характерны нейротоксические реакции, спектр проявления которых в последние годы расширен: от бессонницы и головной боли, проходящих обычно после прекращения приёма препарата, до эпилептических приступов и психозов [11,12]. Нейротоксичность линезолида может проявляться в виде энцефалопатии, оптической невропатии, паралича Белла [13], периферической невропатии [14].

Схемы терапии туберкулёза с МЛУ возбудителя должны включать как минимум 5 лекарственных препаратов [1]. В дополнение к приоритетным препаратам в соответствии с данными лекарственной устойчивости возбудителя пациентам могут быть назначены и другие противотуберкулёзные препараты (ПТП), в том числе инъекционные антибактериальные лекарственные средства группы аминогликозидов или полипептидов (амикацин, канамицин, капреомицин), которые имеют высокий потенциал нефротоксичности [15, 16]. Такие многокомпонентные схемы из 5 и более препаратов представляют большой риск развития различных нежелательных реакций у больных туберкулёзом.

Цель экспериментального исследования — изучение токсического действия комплексов из 5 антимикобактериальных препаратов у крыс.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводили в соответствии с Национальным стандартом «Принципы надлежащей лабораторной практики» [17] и с учётом методических рекомендаций по проведению доклинических исследований [18]. Исследование проводили на 64 нелинейных белых крысах, массой 280–320 г. Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Крыс содержали в специальных просторных клетках по 4–5 особей при температуре воздуха 20–23°C и относительной влажности 60–65% в условиях естественного освещения и принудительной вентиляции. Для кормления использовали стандартный промышленный сертифицированный брикетированный корм для грызунов с установленным сроком годности. Животные имели доступ к корму и воде *ad libitum*.

Дизайн эксперимента. Крысы были разделены на 3 опытные группы и 1 группу контрольную (по 16 особей в каждой). В течение 28 дней крысы из опытных групп получали комплексы из 5 препаратов в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. Основой комплексов были: моксифлоксацин (Mx) + бедаквилин (Bdq) + линезолид (Lzd) + капреомицин (Cm). Пятым препаратом в 1-й группе были протионамид (Pto), во 2-й — пипразинамид (Z), в 3-й — циклосерин (Cs). Таким образом были сформированы 3 схемы.

1-я группа = схема 1: Mx + Bdq + Lzd + Pto + Cm;

2-я группа = схема 2: Mx + Bdq + Lzd + Z + Cm;

3-я группа = схема 3: Mx + Bdq + Lzd + Cs + Cm.

Все таблетированные формы препаратов вводили одновременно внутрижелудочно в 1% крахмальной взвеси; капреомидин вводили внутримышечно в то же время. Крысы контрольной группы получали внутрижелудочно 1% крахмальную взвесь и физиологический раствор внутримышечно.

Через 2 недели от начала эксперимента проводили комплекс обследований, для чего по 8 крыс из каждой группы выводили из эксперимента. Комплексное обследование включало: анализ ежедневного наблюдения за животными (клиническая картина интоксикации, учёт числа павших животных и сроки их гибели), динамика массы тела (взвешивание на весах лабораторных AND EK-600i, «AND Company Limited», Япония), ЭКГ, поведенческие реакции, лабораторные исследования крови и мочи, патоморфологические исследования.

Для определения показателей электрической активности сердца у крыс регистрировали показатели ЭКГ на электрокардиографе SHILLER AT-1 (Швейцария) при скорости протяжки ленты 50 мм/сек в I, II и III стандартных отведениях и в усиленных однополюсных отведениях от конечностей в aVL, aVR и aVF. Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, PQ, QRS, QT).

Поведенческие реакции оценивали в тесте «открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением. В течение 3 мин фиксировали количество: пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в норки, грумингов (умываний, почесываний), дефекаций, уринизаций. Статистическую значимость различий оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала–Уоллиса [19].

Биохимические исследования крови и мочи проводили на анализаторе «Architect C 4000» (Abbott, США) с использованием реагентов Abbott Laboratories.

При патоморфологических исследованиях оценивали внешний вид и размеры органов, массу сердца, почек, печени (взвешивание на электронных лабораторных весах E 2000D, «Sartorius» AG, Германия) с забором материала для приготовления гистологических препаратов, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили качественную, описательную и полуколичественную оценку поражения тканей сердца, почек, печени, при которой учитывали степень выраженности в них дистрофических и стромально-сосудистых изменений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Определение достоверности различий между количественными показателями проводили с помощью t -критерия Стьюдента; между качественными показателями — по критерию χ^2 . Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты эксперимента

Результаты комплексного обследования показали, что проявления токсического действия

изучаемых схем препаратов были во многом схожи. В течение первого этапа наблюдения, через 14 дней введения препаратов по 1- и 2-й схемам, гибели крыс не было. Среди животных, получавших схему 3, в этот период погибло 4 крысы на фоне прогрессирования общетоксического действия.

У всех животных опытных групп наблюдались клинические признаки поражения желудочно-кишечного тракта и ЦНС. Отмечалось прогрессирующее угнетённое состояние крыс, снижение аппетита, изменение цвета и консистенции фекалий.

Биохимические исследования биоматериалов крыс подтвердили токсичность схем для ЖКТ и печени (табл. 1).

Установлено достоверное изменение содержания ферментов АЛТ, АСТ, снижение синтеза мочевины, повышенный уровень амилазы в крови и кетонов в моче крыс свидетельствуют о нарушениях функции печени и поджелудочной железы.

На вскрытии у животных из всех опытных групп обнаружены вздутие желудка с нарушением эвакуаторной функции (содержит белесую массу, препараты и корм), изменение внешнего вида кишечника (рис. 1).

На вскрытии крыс из опытных групп было выявлено изменение размеров, массы и окраски почек (рис. 2).

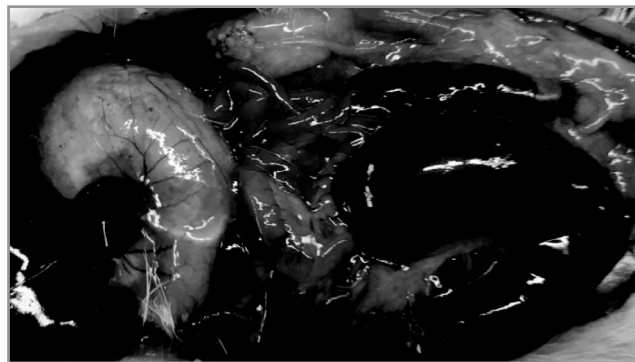


Рис. 1. Вздутие желудка и кишечника, истончение стенок кишечника.

Fig. 1. Bloating of the stomach and intestines, thinning of the intestinal walls.

Таблица 1. Результаты биохимических исследований крови и анализа мочи крыс, получавших комплексы ПТП

Table 1. Results of biochemical blood tests and urinalysis of rats treated with anti-tuberculosis drug complexes

Биохимические показатели крови и мочи крыс	Комплексы ПТП			
	Mx+Bdq+Lzd+ Pto+Cm	Mx+Bdq+Lzd+ Z+Cm	Mx+Bdq+Lzd+ Cs+Cm	Контроль без ПТП
АЛТ	46,56±3,75*	36,66±2,57*	13,73±1,91*	23,86±1,44
АСТ	161,15±10,5*	125,0±6,26*	127,22±13,54	104,11±4,95
Амилаза	773,88±128,67*	1000,57±105,38*	1368,8±86,0*	465,7±24,2
Мочевина	57,88±3,4*	51,88±4,32*	51,5±6,1*	96,5±7,96
Кетоны мочи	16,9±5,0*	12,5±6,4*	6,9±0,9*	1,5±0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Note. * — $P < 0.05$ compared to control.

В гистологических препаратах почек крыс из всех опытных групп выявлены сходные изменения: расширение канальцев, атрофия эпителия канальцев, повреждение сосудистых клубочков (рис. 3).

При биохимических исследованиях крови и мочи определялось снижение клиренса креатинина, содержания калия, кальция, повышение содержания мочевой кислоты (табл. 2). Водный баланс у крыс 1,2,3 групп нарушился в сторону полиурии (111–115–116%, соответственно) против 93% в контроле.

Изученные комбинации препаратов изменили общее состояние и поведение животных всех опытных групп по сравнению с показателями контрольных животных: наблюдали нарушение двигательной активности, которая проявлялась в виде снижения горизонтальной и вертикальной активности (количество пересечённых квадратов и стоек) и нарушение исследовательской активности (количество заглядываний в норки). Наблюдали эмоциональное угнетение: отсутствие дефекаций, снижение количества уринизаций и груминга. Однако в 3-й группе эти проявления токсической реакции на ЦНС происходили на фоне гибели 4 животных в этот период наблюдений.

У крыс в первой опытной группе, в отличие от 2- и 3-й, выявлено кардиотоксическое действие комплекса (Mx + Bdq + Lzd + Cm + Pto), проявившееся уже через 14 дней его введения. На ЭКГ регистрировали уменьшение частоты сердечных сокращений, увеличение интервалов QT и QRS по сравнению с контролем (табл. 3), и нарушение сердечного ритма, связанного с электрической проводимостью: выпадение третьего или пятого зубца R при наличии зубца P или появление высокого куполообразного зубца T.

При морфологических исследованиях существенных изменений размеров и массы сердца крыс 1-й опытной группы по сравнению с контрольной группой и другими опытными группами не выявлено. В гистологических препаратах сердца этих крыс выявлены минимальные изменения в виде слабо выраженной мелкоочаговой гидропической дистрофии кардиомиоцитов, слабо выраженного очагового отёка стромы и слабо выраженного очагового венозного полнокровия, аналогичных таковым у крыс из других опытных групп.

На втором этапе наблюдений при продолжении введения комплексов препаратов до 28 дней отмечали прогрессирование интоксикации: погибли: 1 крыса из 1-й группы, по 2 крысы из 2- и 3-й групп. У всех выживших животных сохранялись лабораторные и морфологические признаки нефротоксичности, гепатотоксичности и нейротоксичности. Отмечалось усиление кардио-

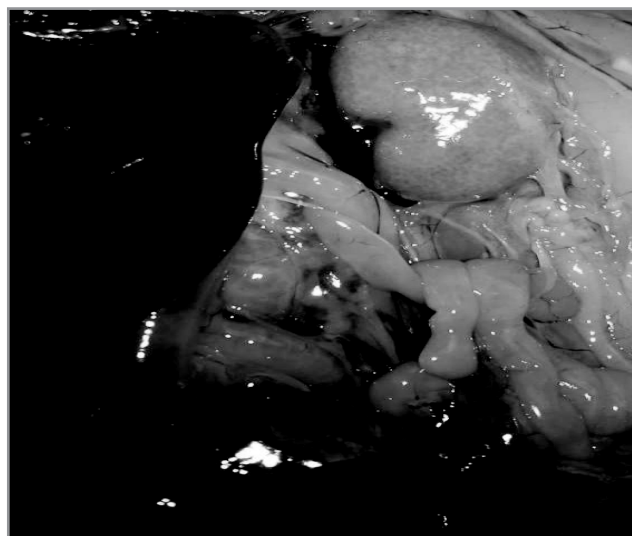


Рис. 2. Изменение цвета и увеличение размера почки крысы из опытной группы.

Fig. 2. Colour change and size increase of the kidney in a rat from the experimental group.

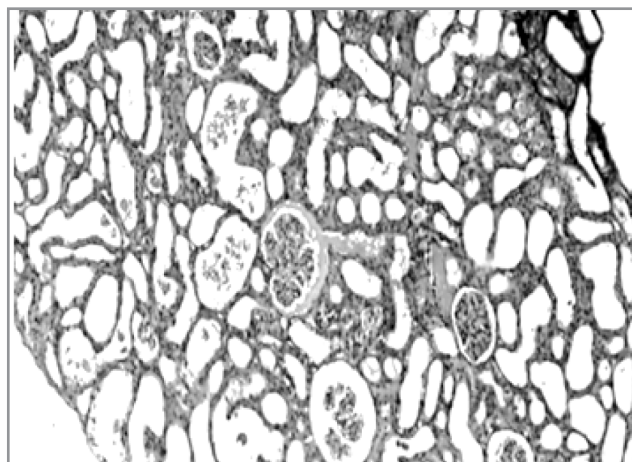


Рис. 3. Гистологическая картина почки крысы опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

Fig. 3. Histological picture of the kidney of the rat from the experimental group. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 200$.

токсического действия в виде ещё большего увеличения интервала QT до $0,067 \pm 0,003$ сек с сохранением качественных изменений ЭКГ (высокий куполообразный зубец T во II, III и aVF отведениях) у крыс 1-й группы. У крыс 2-й группы появилось увеличение интервала QT до $0,055 \pm 0,002$ с по сравнению с контролем ($0,040 \pm 0,003$ с), однако без нарушения сердечного ритма, связанного с электрической проводимостью. У оставшихся к концу эксперимента 2 крыс из 3-й группы отмечали урежение ЧСС до $316,5 \pm 12,4$ ударов в минуту по сравнению с контрольной группой животных ($354,7 \pm 8,4$) и тенденцию к увеличению интервала QT до $0,050 \pm 0,006$ с, но без качественных изменений ЭКГ.

Таблица 2. Основные показатели функционального состояния почек крыс опытных групп через 14 дней введения комплексов ПТП в сравнении с контрольной группой

Table 2. The main indicators of kidneys' functional state in rats of the experimental groups after 14 days of administration of anti-tuberculosis drug complexes in comparison with the control group

Показатели	Комплексы ПТП			
	Mx+Bdq+Lzd+Pto+Cm	Mx+Bdq+Lzd+Z+Cm	Mx+Bdq+Lzd+Cs+Cm	Контроль без ПТП
Клиренс креатинина	0,43±0,04*	0,61±0,07*	0,57±0,09*	0,77±0,02
Мочевая кислота	12,94±1,9*	19,78±1,28*	11,53±1,80*	6,8±0,41
Натрий	141,4±0,5*	142,4±0,4	142,6±0,4	143,5±0,4
Калий	2,83±0,11*	3,31±0,15*	3,42±0,2*	4,37±0,26
Кальций	1,19±0,01*	1,2±0,02*	1,19±0,03*	1,27±0,02

Таблица 3. Показатели ЭКГ крыс опытной группы после перорального ежедневного введения комплекса 1 (Mx + Bdq + Lzd + Cm + Pto) по сравнению с контролем

Table 3. ECG parameters of rats from the experimental group after daily oral administration of complex No. 1 (Mx + Bdq + Lzd + Cm + Pto) compared with control

Группа крыс	ЧСС (удар/мин)	RR (сек)	PQ (сек)	QT (сек)	QRS (сек)
Опытная, 14 дней введений	320,6±13,3*	0,19±0,01	0,07±0,005	0,056±0,002*	0,028±0,003
Контроль	354,7±8,4	0,17±0,004	0,069±0,003	0,043±0,002	0,022±0,001

Обсуждение результатов

Для выявления особенностей токсического действия комбинаций антимикобактериальных препаратов мы использовали сочетания препаратов и их терапевтических доз, приближённые к практическому использованию в клинике. Доказана высокая эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при применении схем терапии с включением бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина/левофлоксацина [20].

В результате применения всех 3 схем наблюдали целый спектр токсических реакций, проявившихся уже через 14 дней и прогрессирующих в дальнейшем: поражение ЖКТ, печени, почек, ЦНС. Ведущий компонент политоксичности — нефротоксический эффект капреомицина, вызывающего прямое повреждающее действие на эпителий канальцев, к которому у крыс имеется повышенная видовая чувствительность [21]. Кроме того, подбор крыс по полу и возрасту (старые самки) включал дополнительный фактор риска развития побочных реакций. Наиболее токсичной оказалась комбинация Mx + Bdq + Lzd + Cs + Cm, усиленная добавлением нейротоксичного Cs [22, 23], приведшая к гибели более трети (37,5%) животных. Нейротоксический эффект проявился не только в форме нарушений моторных, интегративных функций мозга, эмоционального статуса, но и гибелью животных, что может быть связано с повреждением механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем. У

крыс 1-й группы, получавших три препарата с потенциальной кардиотоксичностью (Mx, Bdq и Pto [24]), наблюдали кардиотоксический эффект с преимущественным нарушением в проводящей системе сердца уже через 14 дней введений.

Заключение

Результаты эксперимента показали, что в условиях необходимости применения 5-компонентных комбинаций препаратов, сходных по профилю безопасности, риск развития сочетанных токсических реакций достаточно высокий. Назначение лекарственных препаратов больным туберкулёзом должно проводиться с учётом индивидуальных особенностей пациента (сопутствующих заболеваний и других особых состояний), при этом польза от применения препарата должна превышать риск от его назначения.

Изученные комбинации препаратов могут быть использованы в качестве моделей в экспериментальных исследованиях по изучению эффективности коррекции токсических реакций с помощью патогенетических препаратов.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают признательность коллегам, сотрудникам лаборатории фармакологии и токсикологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, за помощь в проведении экспериментальных исследований.

Литература/References

- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. — Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>. [World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.
- Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. Туберкулёз и болезни лёгких. 2020; 98 (1): 5–15. doi: 10.21292/2075-1230-2020-

- 98-1-5-15. [Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (1): 5–15. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15. (in Russian)]
3. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ* 2001; 322: 46–7. doi: 10.1136/bmj.322.7277.46.
4. Kang J., Wang L., Chen X.L., Triggler D.J., Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol*. 2001; 59 (1): 122–126. doi: 10.1124/mol.59.1.122.
5. Tsikouris J.P., Peeters M.J., Cox C.D., Meyerrose G.E., Seifert C.F. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006 Jan; 11 (1): 52–56. doi: 10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x.
6. Briasoulis A., Agarwal V., Pierce W.J. QT prolongation and torsades de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*. 2011; 120 (2): 103–110. doi: 10.1159/000334441.
7. Модел С.В., Кузьмина А.В., Галстян Г.М., Соколов А.Н., Троицкая В.В. Лечение пароксизмов желудочковой тахикардии «torsades-de-pointes» у больной с синдромом удлиненной электрической систолы, развившимся в результате антибактериальной терапии. Гематология и трансфузиология. 2015; 60 (2): 44–51. [Model S.V., Kuzmina A.V., Galstyan G.M., Sokolov A.N., Troitskaya V.V. Therapy of «torsades-de-pointes» ventricular tachycardia paroxysms in a female patient with lqts syndrome, developing as a result of antibacterial therapy: *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2015; 60 (2): 44–51. (in Russian)]
8. Nykamp D. L., Blackmon C. L., Schmidt P. E., Roberson A. G. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine and fluoxetine. *Ann. Pharmacother*. 2005; 39: 3: 543–546. doi: 10.1345/aph.1E513.
9. Simkó J., Csilek A., Karácsi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*. 2008 Jun; 36 (3): 194–206. doi: 10.1007/s15010-007-7211-8.
10. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2013 Oct 25; 62 (RR-09): 1–12.
11. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection URL: <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022101530/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm> Accessed 12 Jul 2018.
12. Skelly M.K., Wattengel B., Starr K.E., Sellick J.A., Mergenhagen K.A. Jr. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatristtimes.com/special-report/> November 29, 2019.
13. Grill M F, Maganti R K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep; 72 (3): 381–393. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x.
14. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Периферическая полиневропатия на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014; 3: 58–64. [Ivanova D.A., Zarudy Zh.Kh., Ivanova T.I. Peripheral neuropathy complicating anti-tuberculosis treatment. *Tuberkulez i Sotsial'no Znachimye Zabolevaniya*. 2014; 3: 58–64. (in Russian)]
15. Arnold A., Cooke G.S., Kon O.M., Dedicoat M., Lipman M., Loyse A., Chis Ster L., Harrison T.S. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61: e02586–16. doi: 10.1128/AAC.02586-16.
16. Shibeshi W., Sheth, A.N., Admasu, A., Berha A. B., Negash Z., Yimer G. Nephrotoxicity and ototoxic symptoms of injectable second-line anti-tubercular drugs among patients treated for MDR-TB in Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019; 20: 31. doi: 10.1186/s40360-019-0313-y.
17. Национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики». М.: Стандартинформ, 2010 [Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii (GOST 53434-2009) «Printsipy nadležashchei laboratornoi praktiki». Moscow: Standartinform, 2010 (in Russian)]
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств /под общей ред. А.Н.Миронова. М.: Гриф и К, 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv.d. A.N.Mironova (ed.). Moscow: Grif i K, 2012 (in Russian)]
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. [Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: Praktika, 1998. (in Russian)]
20. Самойлова А. Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования. Дисс. ... д. м. н. М.: 2017. [Samoilova A. G. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya bol'nykh tuberkulezom legkikh s shirokoi lekarstvennoi ustoychivost'yu vzbuditelya i prichiny ee formirovaniya. Diss. ... d. m. n. Moscow: 2017. (in Russian)]
21. Muraoka Y., Hayashi Y., Minesita T. Studies of capreomycin nephrotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1968; 12 (3): 350–359. doi: 10.1016/0041-008X(68)90144-0.
22. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*. 2010; 24 (8): 655–667. doi: 10.2165/11534340-000000000-00000.
23. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug-resistant tuberculosis patient with reversible MRI changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: A3792.
24. Мордык А.В. Патогенез и обоснование способов коррекции кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. Дисс. ... д. м. н. Омск: 2008. [Mordyk A.V. Patogenez i obosnovanie sposobov korektsii kardiotoxicheskogo deistviya protivotuberkuleznykh preparatov (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Avtoref. Diss.. d.m.n. Omsk. 2008. (in Russian)]

Информация об авторе

Можокина Галина Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ФПИ), Москва, Российская Федерация

Зюзя Юлия Рашидовна — к. м. н., врач-патологоанатом патолого-анатомической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Петрова Лариса Юрьевна — к. м. н., врач КЛД лаборатории клинической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Самойлова Анастасия Геннадьевна — д. м. н., первый заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ФПИ), Москва, Российская Федерация

Васильева Ирина Анатольевна — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ФПИ), Москва, Российская Федерация

About the authors

Galina N. Mozhokina — D. Sc. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Yulia R. Zyuzya — Ph. D. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Larisa Yu. Petrova — Ph. D. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Anastasia G. Samoilova — D. Sc. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Irina A. Vasilyeva — D. Sc. in medicine, Professor, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в крови у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

И. Б. БОНДАРЕВА¹, *С. К. ЗЫРЯНОВ^{1,2}, М. С. ЧЕНКУРОВ¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Pharmacokinetic Analysis of Meropenem Therapeutic Drug Monitoring Data (TDM) in Critically Ill Adult Patients

IRINA B. BONDAREVA¹, *SERGEY K. ZYRYANOV^{1,2}, MIKHAIL S. CHENKUROV¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

Резюме

Меропенем — антибиотик класса карбапенемов, широко используемый в лечении тяжёлых инфекций в ОРИТ. Патологические особенности пациентов, находящихся в критическом состоянии, могут стать причиной таких изменений фармакокинетики меропенема, как повышенный/сниженный почечный клиренс и увеличение объёма распределения препарата. Оценка фармакокинетических (ФК) параметров меропенема была выполнена с помощью программы NPAG из программного обеспечения Pmetrics на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга (измерения пик–спад). Однокамерную линейную модель использовали для анализа данных 36 пациентов в ОРИТ (всего 66 измеренных концентраций меропенема) и для прогноза значений фармакодинамического (ФД) параметра (%T>МПК) для эмпирически назначенных режимов дозирования антибиотика пациентам при различных уровнях минимальной подавляющей концентрации. Оцененные параметры ФК модели меропенема хорошо согласуются с опубликованными в литературе ранее. Выраженная межиндивидуальная вариабельность ФК параметров оценена в пределах от 44,5 до 167%. Разные регрессионные зависимости для клиренса меропенема и клиренса креатинина CL_{Cr} (формула Кокрофта–Голта) были получены у пациентов с диапазонами $CL_{Cr} \leq 7$ л/ч против > 7 л/ч: статистически значимая регрессия ($n=30$, $p=0,015$) против отсутствия корреляции ($n=6$, $p=0,85$), соответственно. Персонализация дозирования меропенема на основе данных ТЛМ и Байесовской адаптивной оптимизации — наиболее оправданный подход для обеспечения адекватного воздействия (экспозиции) препарата у тяжёлых пациентов, особенно у пациентов с повышенными значениями почечного клиренса.

Ключевые слова: меропенем; фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Бондарева И. Б., Зырянов С. К., Ченкуров М. С. Фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в крови у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 31–38. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-31-38.

Abstract

Meropenem is a carbapenem antibiotic widely used in treatment of severe infections in ICU. Critically ill patients' pathophysiological features may cause changes in the pharmacokinetics of meropenem, such as augmented/impaired renal clearance, as well as an increase in the volume of distribution of the drug. Considerable variability in meropenem concentration for the same dosage regimen, severity of the diseases and the escalating antibiotic resistance support the need for an individualization of the dosing in critically ill patients. Estimation of meropenem pharmacokinetic (PK) parameters was performed using the NPAG (non-parametric adaptive grid) program from the Pmetrics package based on peak-trough TDM data. A one-compartment linear PK model with zero-order input and first-order elimination was used to analyze data of the 36 critically ill patients (66 measured meropenem concentrations totally) and to predict pharmacodynamic (PD) parameter values (%T>MIC) based on the time course of free meropenem concentration for empirically prescribed dosage regimens by MIC level. The estimated PK parameters of the meropenem model were in good agreement with those published in the literature earlier. A great interindividual variability for PK parameters from 44.5% up to 167% was revealed. Different regression lines between meropenem clearance and clearance creatinine (CL_{Cr}) were registered in patients with $CL_{Cr} \leq 7$ L/h versus > 7 L/h: statistically significant regression ($n=30$, $p=0.015$) versus no correlation ($n=6$, $p=0.85$), respectively. Bayesian feedback TDM-based meropenem dose personalization is the most practical approach to ensure adequate drug exposure in critically ill patients, especially in patients with augmented renal clearance.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Миклухо-Маклая, 6, РУДН, г. Москва, Российская Федерация, 117198.
E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 6 Miklukho-Maklaya str., RUDN University, Moscow, 117198 Russian Federation.
E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Введение

Одним из широко используемых антибиотиков в лечении тяжёлых инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является меропенем. Меропенем — антибиотик класса карбапенемов, обладающий широким спектром в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также некоторых анаэробов [1, 2]. Элиминация меропенема преимущественно происходит в результате почечной экскреции. У здоровых добровольцев до 70% меропенем выводится с мочой в неизменённом виде [1]. Фармакодинамически карбапенемы представляют собой времязависимые антибиотики, которые обладают бактерицидной активностью в случае, если время поддержания свободной концентрации препарата выше минимальной подавляющей концентрации ($T > \text{МПК}$) поддерживается в течение, как минимум, 40% от интервала дозирования [3]. Стандартные значения фармакодинамической (ФД) цели 40–50% $T > \text{МПК}$, обуславливающих бактерицидный эффект [3], могут успешно использоваться для лечения пациентов средней тяжести с нормальным иммунным статусом, но у пациентов, находящихся в критическом состоянии, например, с тяжёлым сепсисом или септическим шоком, они могут оказаться недостаточными. В таких случаях могут использоваться ФД цели, которые в разных источниках ранжируются от 50–100% $T > \text{МПК}$ до 100% $T > 4 \cdot \text{МПК}$, они увеличивают концентрацию препарата в тканях и снижают вероятность развития резистентности [4, 5]. Несмотря на отсутствие единого подхода к выбору подходящей ФД цели, отмечалось, что высокие значения ФД целей показывают хорошие клинические результаты и редко возникающую токсичность. По данным литературы, более 74% начальных доз антибиотиков не достигают у пациентов, находящихся в критическом состоянии, достаточных уровней ФД показателей [5]. Потенциально низкое воздействие антибиотиков не только приводит к неуспеху проводимой антибиотикотерапии, субтерапевтические концентрации могут способствовать селекции резистентных микроорганизмов, что ещё больше увеличивает угрозу устойчивости к антибиотикам в ОРИТ [2, 6–8].

У пациентов в ОРИТ достаточно часто наблюдается состояние, определяемое как повышенный клиренс креатинина более 130 мл/мин/1,73 м² [4]

(хотя встречаются и другие определения: >120 мл/мин/1,73 м², >160 мл/мин/1,73 м² или >130 мл/мин). По данным литературы, такие пациенты при получении стандартных режимов дозирования достаточно часто не достигают даже минимальной ФД цели 50% $T > \text{МПК}$. Значительное снижение концентрации меропенема у таких пациентов отмечалось также в работе [9]. Другое состояние, возникающее на фоне серьёзных бактериальных инфекций — острое почечное повреждение, может приводить к снижению клиренса меропенема. Помимо экскреторных нарушений, известны и другие факторы, которые могут существенно изменять объём распределения гидрофильных антибактериальных препаратов при лечении тяжёлых инфекций. Пациенты пожилого и старческого возраста являются наиболее многочисленной группой среди госпитализируемых в ОРИТ и получающих антибиотикотерапию. Практически у всех лиц пожилого возраста имеются заболевания, которые могут в разной степени менять ФК параметры лекарственных препаратов или потребовать комплексной терапии, при которой потенциально возможны клинически значимые лекарственные взаимодействия. Кроме того, с возрастом, даже у лиц без заболеваний почек, отмечается снижение эффективности системы элиминации лекарственных средств.

Таким образом, пациенты, находящиеся в ОРИТ, демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность ФК параметров, которые могут быстро меняться в ответ на улучшение или ухудшение клинического состояния, что приводит также к значительной интраиндивидуальной вариабельности [4, 7].

Поскольку стандартные режимы дозирования у пациентов, находящихся в критическом состоянии не всегда могут привести к желаемым результатам, всё чаще используется адаптация режимов дозирования в зависимости от демографических, клинических и/или ФК данных конкретного пациента, характеристик инфекционного процесса, в том числе и для терапии меропенемом [3]. По ФК модели или по индивидуальным значениям ФК параметров, оцененным на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), зная или предполагая уровень МПК, с помощью моделирования можно прогнозировать вероятность достижения выбранной ФД цели при планируемом режиме дозирования, чтобы не поставить под угрозу эффективность проводимой терапии.

Цель исследования — изучение фармакокинетики меропенема и влияющих на неё факторов (ковариат) у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга.

Материал и методы

В данное ретроспективное исследование включены данные 36 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» г. Москвы в период с августа по декабрь 2019 г., получавших антибактериальную терапию меропенемом по поводу инфекционных заболеваний бактериального генеза в рамках клинической практики. Работа по изучению особенностей фармакокинетики и фармакодинамики меропенема по данным ТЛМ была одобрена Комитетом по Этике Медицинского института РУДН (20 июня 2019, протокол № 10).

Стратегия ТЛМ предполагала забор крови непосредственно перед очередной инфузией меропенема для определения остаточной концентрации (C_{trough}) и сразу же после окончания инфузии для определения пиковой концентрации, близкой к максимуму (C_{max}). У 9 (25%) пациентов проба крови бралась в середине интервала дозирования дополнительно или вместо соответствующей пиковой концентрации. После взятия образцы помещали на лёд для транспортировки в лабораторию. Время от забора образца крови до проведения анализа составляло не более 30 мин. Процедуру ТЛМ проводили в среднем на 3,6±2,6 день терапии меропенемом (от 1-го до 10-го дня). Пробоподготовку и определение концентраций меропенема в крови проводили с помощью ВЭЖХ-УФ по методике, разработанной в ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» [10]. Дополнительно была проведена оценка линейности по 12 градуировочным точкам в диапазоне наблюдаемых концентраций от 0,2 мкг/мл до 300 мкг/мл. Коэффициент корреляции градуировочной кривой составил 0,9997.

Индивидуальные и средние ФК параметры меропенема у 36 пациентов, находящихся в критическом состоянии, были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics), разработанного в лаборатории Прикладной фармакокинетики и биоинформатики Университета Южной Калифорнии (США), и широко применяемого в мире для ФК/ФД моделирования. На основе Байесовского подхода программа позволяет получить оценки максимального правдоподобия для ФК параметров и их распределений без априорных предположений о форме таких распределений. Непараметрический метод NPAG (Non-Parametric Adaptive Grid), реализованный в программном обеспечении Pmetrics, является усовершенствованием непараметрического метода максимизации вероятности NPEM [11]. В соответствии с методологией, предложенной авторами программы, все концентрации анализировали с весами, обратно пропорциональными дисперсии ошибки измерения на соответствующем уровне концентрации [11].

Поскольку у пациентов для ФК анализа было доступно по 1–3 измерения концентраций в 1–2 интервалах дозирования, однокамерная линейная модель с процессом нулевого порядка поступления меропенема в центральную камеру (внутривенная инфузия) в течение заданного времени и процессом выведения препарата первого порядка использована для ФК/ФД моделирования. Параметризация ФК модели предполагала получение оценок константы скорости выведения (K_{el} , 1/ч) и кажущегося объёма распределения центральной камеры (V , л). Индивидуальные значения клиренса (CL , л/ч) были рассчитаны как произведение соответствующих индивидуальных Байесовских апостериорных оценок параметров K_{el} и V пациента.

Линейная регрессия использовалась для выявления статистически значимых ковариат ($p < 0,05$), влияющих на оценки основных ФК параметров у пациентов, включенных в анализ.

По оцененным в ходе ФК моделирования индивидуальным значениям ФК параметров пациента для эмпирически назначенного пациенту режима дозирования был рассчитан основной ФД показатель — процент времени превышения свободной концентрацией меропенема различных предполагаемых уровней МПК в интервале дозирования за сутки ($\%T > \text{МПК}$) на основе линейной однокамерной ФК модели для внутривенной инфузии. Связывание с белками предполагалось на уровне 2% для всех пациентов.

Результаты и обсуждение

В анализ включены данные 36 пациентов, находящихся в критическом состоянии, которые были госпитализированы в ОРИТ в связи с выраженными нарушениями витальных функций на фоне бактериальных инфекций различной локализации и которые получали меропенем. Наиболее распространёнными показаниями к терапии меропенемом были инфекции нижних дыхательных путей 23 (63,9%), интраабдоминальные инфекции 9 (25,0%). Подробное описание клинических и демографических характеристик пациентов содержится в табл. 1. В зависимости от состояния почечной функции и тяжести заболевания пациенты получали эмпирическую терапию меропенемом с разовыми дозами от 0,5 г до 2 г с длительностью внутривенной инфузии от 0,5 до 3 ч и интервалами 8 или 12 ч, назначенную лечащим врачом. Суточная доза меропенема ранжировалась от 1,5 до 6 г, большинство пациентов — 33 (91,7%) — получали дозы от 3 до 6 г в сутки. В ходе процедуры ТЛМ у включённых в ФК анализ пациентов было получено 66 измерений концентрации меропенема в крови.

Измеренные концентрации после окончания инфузии (C_{max}) и остаточные концентрации (C_{trough}) находились в диапазонах 20–288 мг/л (геометрическое среднее значение — 55,6 мг/л) и 0,4–31,3 мг/л (геометрическое среднее значение — 8,0 мг/л), соответственно. Межиндивидуальная вариабельность измеренных концентраций меропенема была оценена как 70,8% для C_{max} и 80,3% для C_{trough} .

Статистические характеристики идентифицированных значений ФК параметров меропенема представлены в табл. 2.

На рис. 1 показаны результаты оценки качества описания имеющихся данных ФК моделью (внутренняя валидизация). Рис. 1, а демонстрирует рассогласование измеренных значений концентрации предсказанных на основе средних значений ФК параметров. Видно, что ошибка предсказания на основе средних значений растёт с ростом значений концентрации, при этом наблюдается систематическая ошибка (bias) — большинство измеренных концентраций, пред-

Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики пациентов, включенных в анализ
Table 1. Demographic and other baseline characteristics of patients included in the analysis

Пациенты		n=36
Мужчины		16 (44,4%)
Женщины		20 (55,6%)
Возраст		65,3±19,75 (медиана 73)
Масса тела, кг		73,5±18,66 (медиана 70)
ИМТ, кг/м ²		26,4±7,3 (медиана 24,5)
Сывороточный креатинин в день ТЛМ, мкмоль/л		121,8±77,45 (медиана 103)
Клиренс креатинина (CL _{Cr}), рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта, л/ч		4,2±3,16 (медиана 3,29)
Инфекционные заболевания		n=36
Инфекции нижних дыхательных путей		23 (63,9%)
Интраабдоминальные инфекции		9 (25,0%)
Катетер-ассоциированные инфекции		2 (5,5%)
Инфекции мягких тканей		1 (2,8%)
Острый инфекционный эндокардит		1 (2,8%)
Стадии ХБП градации (KDIGO)		n=15
1		2 (13,3%)
2		4 (26,6%)
3a		2 (13,3%)
3b		2 (13,3%)
4		3 (20,0%)
5		2 (13,3%)
Искусственная вентиляция лёгких		12 (33,3%)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; CL_{Cr} — клиренс креатинина; ХБП — хроническая болезнь почек; KDIGO — Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Note. ИМТ — body mass index; ТЛМ — therapeutic drug monitoring; CL_{Cr} — creatinine clearance; ХБП — chronic kidney disease; KDIGO — Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Таблица 2. Описательная статистика фармакокинетических параметров меропенема у пациентов, включённых в фармакокинетический анализ (n=36)
Table 2. Descriptive statistics of the pharmacokinetic parameters of meropenem in patients included in the pharmacokinetic analysis (n=36)

	Среднее	Стд. отклонение	CV, %	Процентили (квантили)			Диапазоны значений по данным литературы для здоровых добровольцев [1]
				25%	50% (Медиана)	75%	
T _{1/2} , ч	4,59	7,66	167,0	1,84	2,35	2,88	0,83–1,24 ч
V, л	31,32	17,34	55,4	18,54	26,73	42,83	12,5–21 л
V, л/кг	0,45	0,26	58,4	0,28	0,40	0,62	0,18–0,39 л/кг
CL, л/ч	7,19	3,20	44,5	5,14	7,33	9,82	11–20 л/ч

Примечание. T_{1/2} — период полувыведения; V — кажущийся объём распределения; CL — общий клиренс меропенема; CV — коэффициент вариации.

Note. T_{1/2} — half-life; V — apparent volume of distribution; CL — total clearance of meropenem; CV — coefficient of variation.

сказываются по модели более низкими значениями. На основе средних значений удаётся описать 14,5% общей вариации ФК данных. Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок ФК параметров улучшается (рис. 1, b): удаётся описать 82,1% вариабельности ФК данных, систематическая ошибка значительно уменьшается, более адекватно предсказываются и высокие значения концентраций. Всё это свидетельствует в пользу ТЛМ и расчёта индивидуальных ФК параметров для оптимизации терапии меропенемом у пациентов в ОРИТ.

В нашей работе в линейном однофакторном регрессионном анализе с клиренсом меропенема в качестве зависимой переменной и демографическими и другими характеристиками пациента (пол, возраст, масса тела, индекс массы тела, клиренс креатинина) CL_{Cr} оказался наиболее выра-

женным статистически значимым предиктором. Тем не менее, регрессионные соотношения для клиренса меропенема и CL_{Cr}, оцененные для подгрупп пациентов со значениями CL_{Cr} ниже и выше 7 л/ч принципиально различались (рис. 2). Для значений CL_{Cr} 7 л/ч и ниже была получена статистически значимая линейная зависимость клиренса меропенема: $1,14 \cdot CL_{Cr} + 3,7$ ($n=30$, $p=0,015$; $R^2=19,2$). При этом линейная зависимость не наблюдалась для значений CL_{Cr} > 7 л/ч, ($n=6$, $p=0,85$).

На рис. 3 представлены результаты ФК/ФД моделирования: средние и минимальные оценки ФД показателя %T>МПК для разных предполагаемых значений МПК и разных диапазонов значений рассчитанного по формуле Кокрофта–Голта клиренса креатинина CL_{Cr} у включённых в анализ пациентов. Максимальные значения рассчитанного ФД показателя для всех групп паци-

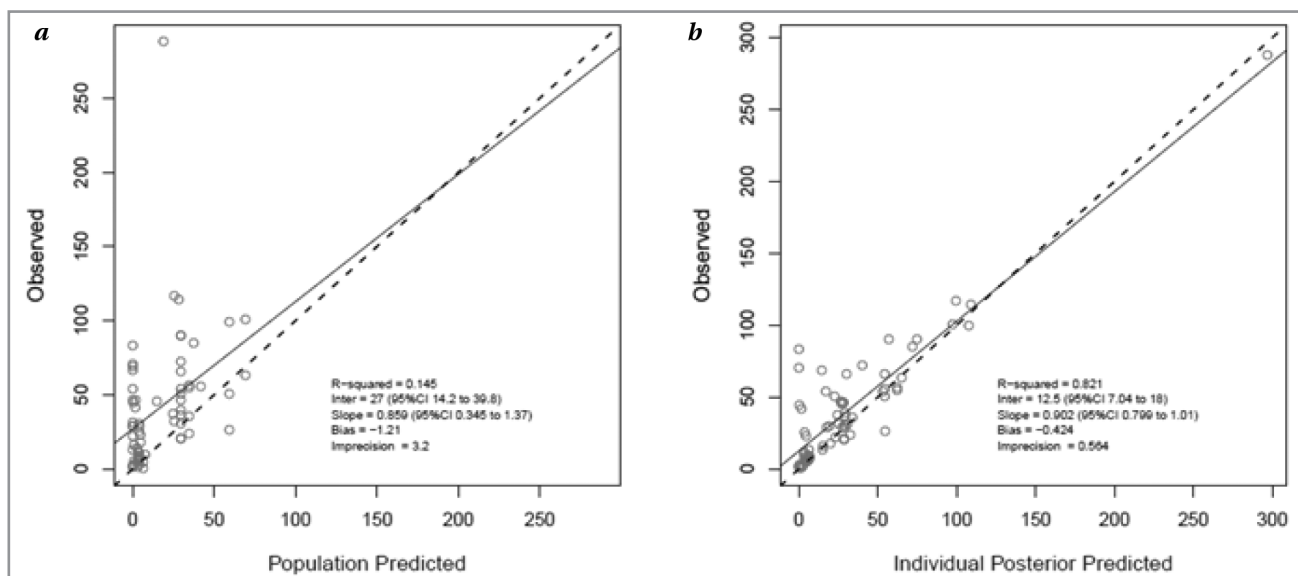


Рис. 1. Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации меропенема в крови. *a* — предсказанные значения на основе средних значений (Population Predicted); *b* — предсказанные значения на основе оцененных индивидуальных значений (Individual Posterior Predicted): построено с помощью программы NPAG.

Fig. 1. Scatterplot of the predicted — found relationship and measured values of meropenem concentration in blood. *a* — predicted values based on mean values (Population Predicted); *b* — predicted values based on the estimated individual values (Individual Posterior Predicted): done using the NPAG program.

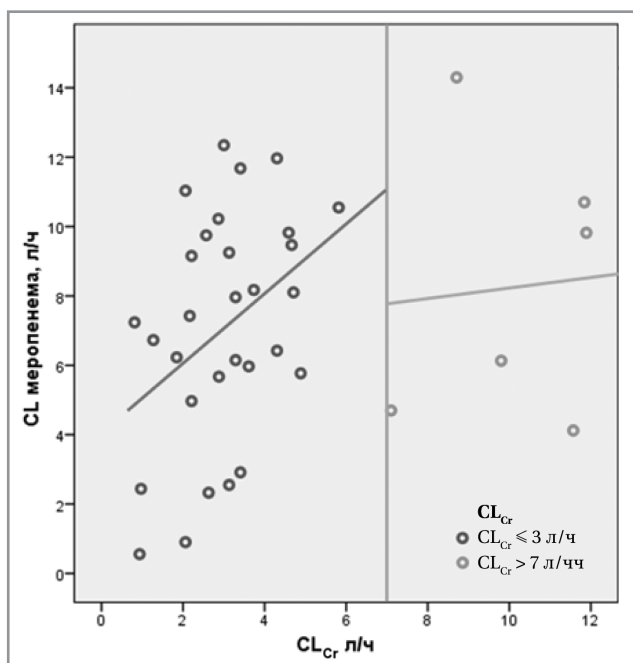


Рис. 2. Линейные регрессии для клиренса меропенема и клиренса креатинина (CL_{Cr}) для разных диапазонов значений клиренса креатинина у взрослых пациентов, включённых в фармакокинетический анализ.

Fig. 2. Linear regressions for meropenem clearance and creatinine clearance (CL_{Cr}) for different ranges of creatinine clearance values in adult patients included in the pharmacokinetic analysis.

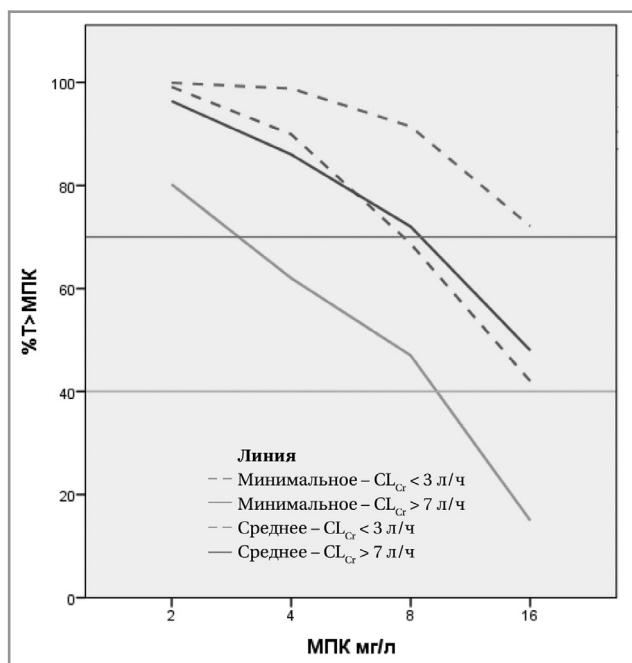


Рис. 3. Фармакодинамический показатель % T>МПК (минимальное и среднее значение) для эмпирически назначенных режимов дозирования, оцененный на основе моделирования у пациентов, включённых в фармакокинетический анализ, в зависимости от диапазона клиренса креатинина.

Fig. 3. Pharmacodynamic parameter % T>MIC (minimum and mean value) for empirically prescribed dosing regimens, estimated based on simulations in patients included in the pharmacokinetic analysis by the range of creatinine clearance values.

ентов в зависимости от значений клиренса креатинина были 100%.

Например, для уровня МПК = 2 мг/л с большой вероятностью у всех пациентов достигается ФД цель $70\% T > \text{МПК}$, а у 26 пациентов (72,2%) концентрация антибиотика в крови в течение всего интервала дозирования превышает этот уровень МПК. С ростом предполагаемого уровня МПК снижается доля случаев достижения высоких ФД целей, появляются случаи недостижения даже минимальной ФД цели — $40\% T > \text{МПК}$, что в большей степени проявляется с ростом значений показателя почечной функции. Таким образом, ФК/ФД моделирование по индивидуальным данным ТЛМ позволяет оценить правдоподобие достижения у пациента ФД цели с учётом уровня МПК для выбранного режима дозирования.

Группа 36 пациентов, данные которых были включены в ФК анализ, неоднородна по демографическим и клиническим характеристикам: возраст — от 24 до 93 лет, медиана = 73 года; клиренс креатинина — от 13,5 до 198,2 мл/мин, медиана = 54,8 мл/мин, то есть, у пациентов наблюдалось как увеличение клиренса креатинина, так и снижение его с разной степенью почечной недостаточности у 15 (41,7%) пациентов, включая 5 (13,9%) пациентов на заместительной почечной терапии.

Для индивидуальных значений ФК параметров меропенема у пациентов, находящихся в критическом состоянии, характерна значительная межиндивидуальная вариабельность. Коэффициенты вариации для ФК параметров в нашем исследовании ранжировались от 44,5% для общего клиренса (л/ч) до 167% в случае периода полувыведения препарата (ч).

Оцененные в работе значения ФК параметров меропенема хорошо согласуются со значениями, ранее опубликованными в литературе для пациентов, находящихся в критическом состоянии [12]. Тенденции к увеличению объёма распределения, замедленная элиминация при снижении почечной функции и наличие пациентов с увеличенным почечным клиренсом, а также значительная межиндивидуальная ФК вариабельность также отмечались ранее в этой популяции пациентов [4, 12].

Многие исследователи сходятся во мнении, что индивидуализация дозирования на основе ТЛМ как с использованием специального программного обеспечения, так и без него, может улучшить результаты терапии бета-лактамами антибиотиками, включая меропенем [3, 6]. Считается, что процедура ТЛМ меропенема не даёт дополнительное клиническое преимущество при относительно лёгких инфекционных процессах и/или низком уровне резистентности микроорганизмов. Однако у пациентов с труднопредсказуемой фармакокинетикой или в случае тяжёлых

инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами с высоким значением МПК, ТЛМ меропенема помогает в персонализации терапии [4, 6]. Кроме того, по данным литературы, пациенты, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от ТЛМ, включают тяжелобольных, тучных, пожилых людей, пациентов с нарушением функции почек, в том числе находящиеся на диализе, больных муковисцидозом, остеомиелитом, простатитом, менингитом и др. [4, 7].

У пациентов, находящихся в критическом состоянии, может увеличиться почечный клиренс антибиотиков и/или объём распределения, что приводит к низким концентрациям антибиотиков [3]. У других тяжелобольных пациентов может развиться дисфункция органов, приводящая к снижению клиренса антибиотиков и высоким концентрациям антибиотиков, что может быть причиной проявления токсичности препарата [3]. Процедуры, проводимые в ОРИТ, также являются потенциальными факторами, влияющими на изменение ФК параметров антибиотиков у пациента: при вливании больших объёмов физиологических и лекарственных растворов может увеличиваться объём плазмы, диализ может приводить к снижению концентрации антибактериальных препаратов. Значительные изменения ФК и/или ФД, в свою очередь, меняют вероятность достижения ФД цели, поэтому пациентам в тяжёлом состоянии настоятельно рекомендуется индивидуализация антибиотикотерапии на основе ФК/ФД моделирования [2, 13]. Для этого, в частности, применяются регрессионные зависимости ФК параметров меропенема от таких ковариат, как масса тела и клиренс креатинина [2, 6, 14]. Сывороточный креатинин и масса тела пациента для такого расчёта доступны непосредственно из медицинской документации. Однако при таком подходе важно понимать, в какой степени расчётная оценка клиренса креатинина, чаще всего, по формуле Кокрофта–Голта, позволяет предсказать индивидуальное значение клиренса меропенема у пациента, и насколько точно такие регрессионные соотношения позволяют предсказать уровни свободной концентрации меропенема в интервале дозирования для оценки ФД показателя.

В работе G.Wong и соавт. [14] на основе измерений ТЛМ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, был проведён анализ точности прогноза свободной концентрации меропенема в интервале дозирования с помощью опубликованных различных линейных и нелинейных регрессионных соотношений для ФК параметров (внешняя валидизация). В качестве факторов в этих моделях использовались разные комбинации CL_{Cr} , массы тела, модифицированного значения сывороточного креатинина, наличия отёка. Работа выявила достаточно низкое качество

предсказания для большинства моделей: более низкие прогнозируемые концентрации по сравнению с измеренными в ходе ТЛМ в среднем (систематическая ошибка) и низкая точность (большая вариабельность) предсказания. Одна из причин рассогласования — возможные различия в популяциях пациентов, которые использованы для расчёта регрессионного соотношения и для последующего прогноза концентраций на основе этой модели. Поэтому регрессионные соотношения, рассчитанные по ФК данным малочисленной и ограниченной группы пациентов, должны с осторожностью использоваться для прогноза концентраций и оценки ФД параметров в клинической практике, если реальная популяция по составу клинических проявлений и возможных изменений фармакокинетики может значительно отличаться [14].

Авторы работы Т. Tamatsukuri и соавт. [15] также отметили значительное расхождение значений концентрации меропенема у пациентов с повышенными значениями клиренса креатинина, измеренных в ходе ТЛМ и предсказанных на основе большинства опубликованных регрессионных моделей. Одна из возможных причин низкого качества прогноза клиренса на основе клиренса креатинина у таких пациентов — отсутствие адекватной формулы для расчёта индивидуальных значений клиренса креатинина при низких уровнях сывороточного креатинина у пациента. Используемая в большинстве случаев формула Кокрофта–Голта даёт заниженные значения клиренса креатинина при низких концентрациях креатинина. Кроме того, некоторые пациенты могут иметь повышенные значения клиренса креатинина при оценке с использованием 8–24-часового сбора мочи, несмотря на нормальные значения сывороточного креатинина [3].

В нашей работе для значений CL_{Cr} 7 л/ч и ниже была получена статистически значимая линейная зависимость клиренса меропенема от клиренса креатинина, а для значений $CL_{Cr} > 7$ л/ч линейная зависимость практически отсутствовала. Хотя в нашем исследовании подгруппа пациентов со значениями клиренса креатинина выше 7 л/ч была крайне малочисленна ($n=6$), отсутствие корреляции между клиренсом меропенема и $CL_{Cr} > 7$ л/ч у пациентов, находящихся в критическом состоянии, было выявлено также в работе [13] в подгруппе из 78 пациентов. У пациентов с уровнями CL_{Cr} 7 л/ч и ниже ($n=160$) в этой работе также наблюдалась выраженная статистически значимая линейная зависимость клиренса меропенема от CL_{Cr} ($p < 0,0001$), объяснявшая порядка 47% вариации данных. Некоторые различия в оцененных линейных регрессионных соотношениях у пациентов с уровнями CL_{Cr} 7 л/ч и ниже в нашей работе и в работе [13], возможно,

объясняются относительно небольшим размером этой подгруппы в нашем исследовании ($n=30$) при большой межиндивидуальной ФК вариабельности, а также различиями в методах оценки клиренса меропенема по данным ТЛМ.

Авторы работы G.Wong и соавт. [14], изучая факторы, ассоциирующиеся с недостижением ФД целей у пациентов, находящихся в критическом состоянии, пришли к выводу, что рассчитанные значения клиренса креатинина $CL_{Cr} > 7,8$ л/ч у пациентов были одним из наиболее выраженных предикторов субтерапевтических концентраций. Хотя механизмы, вызывающие повышение значений клиренса креатинина у пациентов, находящихся в критическом состоянии, до конца не изучены, в литературе появляется всё больше свидетельств о высокой распространённости этого феномена и его связи с концентрациями меропенема, ниже ожидаемых [2].

Данные литературы и результаты, представленные в нашей работе, демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность основных ФК параметров меропенема в популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии. Авторы метаанализа J. Gonçalves-Pereira и соавт. [12] также отмечали гетерогенность клиренса меропенема у таких пациентов от среднего значения 4,7 л/ч до среднего значения 15,4 л/ч. F. S. Tacccone и соавт. [8] сделали вывод, что ФК изменения, связанные с сепсисом, были плохо предсказуемыми, и никакие демографические и клинические предикторы — возраст, тяжесть заболевания, шоковое состояние, использование механической вентиляции лёгких, не улучшали качество прогноза индивидуальных ФК параметров пациента. Всё это, а также растущая резистентность к антибиотикам свидетельствуют в пользу использования процедуры ТЛМ меропенема как стратегии для персонализации дозирования на основе оценки индивидуальных значений ФК параметров и оптимизации достижения ФД цели, особенно в тяжёлых клинических случаях и в случае повышенных значений клиренса креатинина [2–5, 7, 13, 14]. Вывод о пользе ТЛМ меропенема для оптимизации режима дозирования пациентам с повышенным клиренсом креатинина наряду с ежедневным измерением клиренса креатинина был сделан и авторами работы [9].

Таким образом, для пациентов, находящихся в критическом состоянии, ТЛМ имеет преимущество для индивидуализации терапии меропенемом с целью предупреждения побочных эффектов из-за слишком высоких концентраций или с целью снижения риска неуспеха терапии из-за создания субтерапевтических концентраций. Персонализация дозирования меропенема на основе данных ТЛМ, Байесовской адаптивной оптимизации и ФК/ФД моделирования — наиболее

оправданный подход для обеспечения адекватного воздействия (экспозиции) препарата у тяжёлых пациентов, особенно у пациентов с повышенными значениями почечного клиренса.

Выводы

1. У взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, наблюдалась тенденция к увеличению объёма распределения меропенема, замедленная элиминация при снижении почечной функции, а также выявлена значительная вариабельность индивидуальных значений ФК параметров — от 44,5 до 167%.

2. В отличие от пациентов с $CL_{Cr} \leq 7$ л/ч у пациентов с более высокими значениями $CL_{Cr} > 7$ л/ч

для регрессионной зависимости клиренса меропенема от клиренса креатинина CL_{Cr} (формула Кокрофта–Голта) статистическая значимость не наблюдалась ($p=0,85$). То есть для пациентов с клиренсом креатинина 7 л/ч и менее подход, основанный на регрессионном соотношении для клиренса меропенема, может помочь в какой-то степени адаптировать дозы меропенема в соответствии с показателем почечной функции, для пациентов с $CL_{Cr} > 7$ л/ч он не даёт никакого преимущества. Для пациентов с повышенными значениями клиренса креатинина оптимизация режима дозирования меропенема возможна только по данным ТЛМ.

Литература/References

1. Moon Y.S., Chung K.C., Gill M.A. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. Clin Infect Dis. 1997; 24 Suppl 2: S249–S255. doi: 10.1093/clinids/24.supplement_2.s249.
2. Wong G., Briscoe S., McWhinney B. et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. J Antimicrob Chemother. 2018; 73 (11): 3087–3094. doi: 10.1093/jac/dky314.
3. Abdul-Aziz M.H., Alfenaar J.-W.C., Bassetti M. et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. 2020; 46 (6): 1127–1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1.
4. Guilhaumou R., Benaboud S., Bennis Y. et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). Critical Care. 2019; 23 (1): 104. doi: 10.1186/s13054-019-2378-9.
5. Roberts J.A., Uldemolins M., Roberts M.S. et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. Int J Antimicrob Agents. 2010; 36 (4): 332–339. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008.
6. Dhaese S.A.M., Farkas A., Colin P. et al. J Population pharmacokinetics and evaluation of the predictive performance of pharmacokinetic models in critically ill patients receiving continuous infusion meropenem: a comparison of eight pharmacokinetic models. Antimicrob Chemother. 2019; 74 (2): 432–441. doi: 10.1093/jac/dky434.
7. Muller A.E., Huttner B., Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? Drugs. 2018; 78 (4): 439–451. doi: 10.1007/s40265-018-0880-z.
8. Taccone F.S., Laterre P.F., Dugernier T. et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care. 2010; 4 (4): R126. doi: 10.1186/cc9091.
9. Tröger U., Drust A., Martens-Lobenhoffer J. et al. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. Int J Antimicrob Agents. 2012; 40 (4): 370–372. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.05.010.
10. Казанова А.М., Степанова Е.С., Макаренкова Л.М. и др. Разработка и валидация методики количественного определения меропенема в плазме крови для терапевтического лекарственного мониторинга. Химико-фармацевтический журнал. 2020; 54 (4): 56–60. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-4-56-60. [Kazanova A.M., Stepanova E.S., Makarenkova L.M. i dr. Razrabotka i validatsiya metodiki kolichestvennogo opredeleniya meropenema v plazme krovi dlya terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa. Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal. 2020; 54 (4): 56–60. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-4-56-60. (in Russian)]
11. Taccone F.S., Laterre P.F., Dugernier T. et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care. 2010; 4 (4): R126. doi: 10.1186/cc9091.
12. Gonçalves-Pereira J., Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. Critical Care. 2011; 15 (5): R206. doi: 10.1186/cc10441.
13. Roehr A.C., Frey O.R., Köberer A. et al. ECCMID eLibrary, EV0080. 2015.
14. Wong G., Farkas A., Sussman R. et al. Comparison of the accuracy and precision of pharmacokinetic equations to predict free meropenem concentrations in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 59 (3): 1411–1417. doi: 10.1128/AAC.04001-14.
15. Tamatsukuri T., Ohbayashi M., Kohyama N. et al. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose. J Infect Chemother. 2018; 24 (10): 834–840. doi: 10.1016/j.jiac.2018.07.007.

Информация об авторе

Бондарева Ирина Борисовна — д. б. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Российская Федерация

Зырянов Сергей Кенсаринвич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Ченкуров Михаил Станиславович — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Российская Федерация

About the authors

Irina B. Bondareva — D. Sc. in biology, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russian Federation

Sergey K. Zyryanov — D. Sc. in medicine, Professor, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia); City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

Mikhail S. Chenkurov — PhD student, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russian Federation

Динамика нейрокогнитивных показателей на фоне нейропротективной терапии вертебро-базиллярной недостаточности с симптомами церебральной венозной дисциркуляции

*О. В. КИМ, Ё. Н. МАДЖИДОВА, Ф. Р. ШАРИПОВ

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Dynamics of Neurocognitive Indicators Against the Background of Neuroprotective Therapy of Vertebrobasilar Insufficiency With Cerebral Venous Discirculation Symptoms

* OLGA V. KIM, YAKUTKHON N. MADJIDOVA, F. R. SHARIPOV

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель исследования — оценка влияния цитофлавина на выраженность нейрокогнитивных показателей у пациентов с хронической ишемией мозга, вертебро-базиллярной недостаточностью с симптомами церебральной венозной дисциркуляции. Исследованы 60 пациентов, которые были разделены на две группы. В основной группе был назначен цитофлавин: 1 раз в сутки утром внутривенно медленно капельно по 10,0 мл на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, длительность инфузии в среднем составляла 40–60 мин курсом 10 дней с переходом на таблетированную форму — по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 30 дней на фоне стандартной базисной терапии (ацетилсалициловая кислота и антигипертензивные препараты). Пациенты группы сравнения получали только базисную терапию. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, для оценки неврологического статуса использовались оценочные шкалы — головной боли (ВАШ) и астении (ШАС). Выявлено, что основными клинико-неврологическими проявлениями у пациентов с симптомами церебральной венозной дисциркуляции являются головные боли (48 (80%) пациентов) и головокружения (53 (88,3%) пациента). С прогрессированием стадии хронической ишемии мозга увеличивалась и частота встречаемости головокружения, например, при I стадии головокружение встречалось в 57% случаев, при II стадии — в 78% и при III стадии — в 100%. При проведении исследования динамики выраженности головной боли по шкале ВАШ было отмечено снижение интенсивности головных болей у пациентов получивших цитофлавин в 1,7 раза (с $5,68 \pm 0,62$ до $3,23 \pm 0,56$ баллов, $p < 0,05$), в то время как у пациентов группы сравнения интенсивность боли снизилась незначительно. Кроме того, включение препарата в схемы терапии пациентов с данной патологией показало достоверное уменьшение частоты жалоб, в том числе специфических «венозных», выраженности цефалгического синдрома, астенических и вегетативных расстройств, что положительно повлияло на качество жизни пациентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата в схемы терапии пациентов с симптомами церебральной венозной дисфункции.

Ключевые слова: цитофлавин; хроническая ишемия мозга; вертебрально-базиллярная недостаточность; венозная дисциркуляция; церебральная гемодинамика

Для цитирования: Ким О. В., Маджидова Ё. Н., Шарипов Ф. Р. Динамика нейрокогнитивных показателей на фоне нейропротективной терапии вертебро-базиллярной недостаточности с симптомами церебральной венозной дисциркуляции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 39–43. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-39-43.

Abstract

The aim of the study was to assess the effect of Cytoflavin on the severity of neurocognitive parameters in patients with chronic cerebral ischemia, as well as vertebrobasilar insufficiency with symptoms of cerebral venous circulation. The study involved 60 patients who were divided into two groups. Cytoflavin was prescribed in the treatment group: once per day in the morning, slow intravenous drip of 10.0 ml per 200 ml of 0.9% sodium chloride solution, the duration of the infusion averaged 40–60 minutes for a course of 10 days with the transition to a tablet form — 2 tablets twice per day for 30 days against the background of standard basic therapy (acetylsalicylic acid and antihypertensive drugs). Patients in the comparison group received only basic therapy. The rating scales for headache (visual analogue scale) and asthenia (asthenic state scale) were used to assess the neurological status in addition to the standard clinical and labo-

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Богишамол, 223, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан, 100140. E-mail: ao-kim@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 223 Bogishamol st., Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, 100140 Uzbekistan. E-mail: ao-kim@mail.ru

ratory examination. It was revealed that the main clinical and neurological manifestations in patients with symptoms of cerebral venous discirculation are headaches (48 (80%) patients) and dizziness (53 (88.3%) patients). The incidence of dizziness increased with the progression of chronic cerebral ischemia, for example, at stage I dizziness occurred in 57% of cases, at stage II — in 78%, and at stage III — in 100%. When conducting a study of the headache severity dynamics on the VAS scale, a decrease in the intensity of headaches by 1.7 times (5.68 ± 0.62 to 3.23 ± 0.56 points, $p \leq 0.5$) was noted in patients who received Cytoflavin, while only a slight decrease in the intensity of pain was noted in patients of the comparison group. In addition, the inclusion of the drug in the therapy regimens for patients with this pathology showed a significant decrease in the frequency of complaints, including specific «venous» complaints, the severity of cephalgic syndrome, as well as asthenic and autonomic disorders, which had a positive effect on the patients' quality of life. The results obtained make it possible to recommend the inclusion of the drug in the therapy regimens for patients with symptoms of cerebral venous dysfunction.

Keywords: cytoflavin; chronic cerebral ischemia; vertebrobasilar insufficiency; venous discirculation; cerebral hemodynamics.

For citation: Kim O. V., Madjidova Ya. N., Sharipov F. R. Dynamics of neurocognitive indicators against the background of neuro-protective therapy of vertebrobasilar insufficiency with cerebral venous discirculation symptoms. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 39–43. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-39-43.

Введение

В последнее время всё больше внимания уделяется проблеме нарушения кровообращения в вертебрально-базиллярной системе (ВБС), которая считается тяжёлым и наиболее часто встречающимся вариантом цереброваскулярной патологии. Количество пациентов с признаками хронической ишемии головного мозга (ХИМ) неуклонно растёт: согласно статистике, в Узбекистане ежегодно выявляется более 60 тыс. случаев инсульта, которые являются основной причиной инвалидизации [1].

По данным ВОЗ, нарушения гемодинамики в вертебро-базиллярном бассейне (ВББ) составляет более 30% от всех сосудистых заболеваний головного мозга, при этом около 70% преходящих нарушений мозгового кровообращения приходится на циркуляторные расстройства в ВБС.

Важную роль в развитии цереброваскулярной патологии играют нарушения кровотока в венозном русле. Различные факторы, затрудняющие отток венозной крови из полости черепа, приводят к переполнению сосудистого русла головного мозга кровью и повышению внутричерепного венозного давления [2], что приводит к сосудистым поражениям головного мозга и вертеброгенным заболеваниям нервной системы [3, 4].

Роль венозной дисциркуляции в происхождении, течении и клиническом определении сосудистой патологии головного мозга длительное время недооценивалась, и до настоящего времени эти расстройства часто не распознаются. Несмотря на это, не вызывает сомнения тот факт, что длительно существовавшее нарушение венозного оттока может быть причиной развития характерных клинических синдромов, которые со временем приводят к ухудшению работоспособности пациента и качества его жизни.

Клиническая картина церебральной венозной дисциркуляции переменна, а клинические и диагностические методы сравнительно

ограничены. В связи с этим затрудняется выявление патологии на раннем этапе. Тяжесть клинической картины при венозной дисциркуляции во многом зависит от несвоевременной диагностики процесса [5–7].

Особенности строения и функций вертебрально-базиллярной артериальной системы и своеобразие клинической симптоматики при дисциркуляции в ней обусловили выделение в последней версии Международной классификации болезней (МКБ-Х) [8] «синдрома вертебрально-базиллярной артериальной системы» в рамках «преходящих транзиторных церебральных ишемических приступов (атак) и родственных синдромов» (МКБ-Х, G 45.0) [8].

Основой терапии, направленной на улучшение самочувствия пациента с данной патологией и улучшение качества его жизни, являются препараты, воздействующие на мозговое кровообращение на микроциркуляторном уровне и препараты, улучшающие обменные процессы в головном мозге. Одним из таких средств является цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия), компоненты которого известны и широко используются в медицинской практике. В состав препарата входят: инозин — производное пурина, предшественник АТФ; обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых ферментов-нуклеотидов; ослабляет реакции эксайтотоксичности; янтарная кислота — эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, выполняющий универсальную энергосинтезирующую функцию; стимулирует аэробный гликолиз и синтез АТФ в клетках; улучшает тканевое дыхание за счёт активации транспорта электронов в митохондриях; является важным компонентом процессов биосинтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС); рибофлавин — флавиновый кофермент, активирующий окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса; обес-

печивает полноценную реализацию дыхательной функции митохондрий, входя в состав ферментов дегидрогеназ; никотинамид — витаминный препарат РР, путём каскада биохимических реакций в клетках трансформируется в форму никотинамидадениннуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), активируя ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ; ингибирует индуцируемый ишемией процесс апоптоза нейронов. Особенностью цитофлавина является одностороннее действие всех его составляющих через различные рецепторные, ферментные и медиаторные системы. Основными эффектами препарата являются: антиишемический, антигипоксический, антиоксидантный, нейротрофический, нейромедиаторный, антиапоптозный [9].

Цель исследования — оценить влияние цитофлавина на выраженность нейрокогнитивных показателей у пациентов с ХИМ и ВБН с симптомами церебральной венозной дисциркуляции.

Материал и методы

Нами изучена клиническая картина состояния 60 пациентов с ХИМ, ВБН с симптомами нарушений церебрального венозного кровообращения.

Из коморбидных состояний у пациентов были выявлены: у большинства (85% — 51 больной) атеросклероз, остеохондроз шейного отдела позвоночника (75% — 45 человек), ИБС (41,6% — 25 человек), ожирение (21,7% — 13 человек) и сахарный диабет 2 типа (21,7% — 13 человек).

Пациенты были разделены на две группы. Основная группа — 30 пациентов (20 лиц женского пола и 10 лиц мужского пола) с диагнозом ХИМ, ВБН и симптомами нарушения церебрального венозного кровообращения на фоне гипертонической болезни. Средний возраст составил $61 \pm 5,87$ лет. В группу сравнения вошли 30 больных (15 женщин и 15 мужчин). Средний возраст — $59,8 \pm 8,7$ лет.

В основной группе больные получали цитофлавин по 2 таблетки 2 раза в день на фоне стандартной базисной терапии (ацетилсалициловая кислота и антигипертензивные препараты), больные группы сравнения — только базисную терапию.

Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Для оценки неврологического статуса использовался комплекс оценочных шкал головной боли (ВАШ) и астении (ШАС).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы «Statistica 8.0».

Результаты и обсуждение

Одной из самых распространённых при ВБН, является головная боль как субъективное проявления чувствительности человека к развивающейся гипоксии. Она выявлялась до начала терапии практически у всех больных и характеризовалась возникновением в ночные или утренние часы, с ощущением тяжести в затылке, с иррадиацией в лобно-глазничную область, давлением изнутри на глазные яблоки.

С нарастанием интенсивности головная боль становилась распирающей, приобретала характер диффузной, постоянной.

В основной группе головная боль отмечалась большинством (26 — 86,2%) больных, чаще носила двусторонний характер, преимущественно локализовалась в теменно-затылочной (52,2%) или лобно-височной (39,3%) областях. В 36% случаев локальная головная боль переходила в диффузную. Больше чем у половины больных (53,75%) головная была постоянной и проявлялась чувством тяжести в голове. Периодически на фоне слабой и диффузной возникала приступообразная интенсивная головная боль, которую больные характеризовали как сжимающую (35%), распирающую (27%), давящую (20%), пульсирующую (18%). Анализ суточной динамики головной боли показал, что чаще всего боль возникала в первой половине дня (43% больных). В 36% наблюдений головная боль возникала в утренние часы, после пробуждения, уменьшалась после подъёма с постели и исчезала к середине дня.

В группе сравнения головная боль отмечалась у 72,5% обследованных. Основными факторами, влияющими на головную боль, в данном случае были психоэмоциональное (32% больных) или физическое напряжение, связанное с большим мышечным усилием, работой в наклонном положении (10% больных) или длительным горизонтальном положении. Головная боль носила распирающий (31%), сжимающий (22%), давящий (19%) и пульсирующий (9%) характер. Головная боль чаще была диффузного характера (61%), у 39% пациентов головная боль локализовалась в теменно-затылочной области. Анализируя время возникновения цефалгии, было выявлено, что чаще всего боль возникала в первой половине дня (53% больных). В 43% наблюдений головная боль возникала в утренние часы, после пробуждения, уменьшалась после подъёма с постели и исчезала к середине дня.

При оценке динамики головной боли с помощью опросника ВАШ (табл. 1), отмечено, что у пациентов основной группы произошло уменьшение интенсивности боли в 1,7 раза ($5,68 \pm 0,62$ до $3,23 \pm 0,56$ баллов) и она оценивалась как «слабая», в то время как в группе сравнения — только в 1,3 раза ($5,6 \pm 0,78$ до $4,3 \pm 0,68$ баллов) — «умеренная» ($p > 0,05$).

Второй по частоте была жалоба на головокружение. Головокружение в основной группе встречалось в 28 (93,3%) случаев, а в группе сравнения — у 25 (83,3%) человек и носило неустойчивый характер с чувством неустойчивости, ощущением проваливания.

Следует отметить, что с прогрессированием стадии ХИМ увеличивалась и частота встречаемости головокружения. Например, при ХИМ I ста-

Таблица 1. Динамика головной боли в зависимости от схемы лечения по шкале ВАШ (баллы, $M \pm m$)
Table 1. Headache dynamics depending on the treatment regimen according to the VAS scale (points, $M \pm m$)

Интенсивность, баллы	Основная группа, $n=30$	Группа сравнения, $n=30$
До лечения	5,68±0,62	5,6±0,78
После лечения	3,23±0,56	5,0±0,68

Таблица 2. Динамика астенизации пациентов в зависимости от схемы терапии (баллы, $M \pm m$)
Table 2. Dynamics of patients' asthenization depending on the therapy regimen (points, $M \pm m$)

Показатель	Основная группа, $n=30$		Группа сравнения, $n=30$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Шкала астенического состояния (30–120 баллов)	86,71±6,91	44,25±3,02	87,74±11,15	65,55±3,19

дии головокружение встречалось в 57% случаев, при II стадии — в 78%, при III стадии — в 100%. У большинства пациентов оно носило постоянный характер, («где-то внутри головы»), и не зависело от положения тела.

Больные основной группы чаще жаловались на шум в ушах и голове, чем больные группы сравнения — 52,5 и 53,5%, соответственно. Пациенты описывали это как чувство гула и свиста в ушах, расширение в ушах, чувства закладывания ушей.

В обеих группах головная боль сопровождалась характерными «венозными» жалобами: отёчность лица и век в утренние часы (52,5% — в основной группе и 58,5% — сравнения). Отличительной жалобой у пациентов были изменения зрения в виде ощущения «пелены» и возникновение «мушек» перед глазами, возникновение симптома «песка в глазах» (33,75 и 17,5%, соответственно), симптома «высокой подушки» (11,25 и 7,5%, соответственно), которые уменьшались к вечеру. Кроме того, пациенты отмечали расширение сети вен на голове, расширение подкожных вен на шее и лице, инъекция склер и синюшность конъюнктивы.

Также больные предъявляли характерные для ВБН жалобы на неустойчивость и пошатывание при ходьбе, нарушение равновесия при поворотах. Шаткость ходьбы встречалась в 43,75% случаев в основной и в 27,5% случаев — в группе сравнения. В тяжёлых стадиях ХИМ отмечались падения у 3 пациентов основной группы. У четверти пациентов основной группы были жалобы на нарушения координации при повседневной жизнедеятельности, тогда как в группе сравнения это показатель составил лишь 5%.

При проведении клинико-неврологического обследования были выявлены симптомы, характерные для рассеянного поражения головного мозга: установочный или мелкокоразмашистый нистагм (33 пациента — 55%), проба Ромберга была положительной у 54 (90%) больных, нарушения походки — у половины (30 человек), рефлекс орального автоматизма (хоботковый, Маринеску-Радович) оказались положительными у 47 (78,3%) пациентов, а патологические стопные знаки — у 29 (48,3%) обследованных. Повышение мышечного тонуса отмечено у 31 (51,6%) пациента, а анизорексия — у 51 (85%) больного.

С учётом того, что одним из критериев включения в исследование было наличие у пациентов вертебро-базиллярной недостаточности, мозжечково-дискоординаторные расстройства носили преобладающий характер среди неврологических синдромов. Координаторная патология при выполнении пальце-носовой пробы проявлялась чаще всего промахиванием и немного реже — интенционным тремором и была выявлена у 70% больных основной группы, и незначительно меньше у больных группы сравнения (67,5%) случаев, коленно-пяточной — у 27,5 и 15%, соответственно.

Одним из наиболее часто встречающихся синдромов при ВЭ является астенический синдром. В исследуемых группах у 40% больных отмечали раздражительность, у 28% — тревожность, появлялась вегетоллабильность (12,5%), плаксивость (8,75%), эмоциональная лабильность (23,75%), сон становился нарушенным, с частыми пробуждениями — у 33,75%.

На фоне проведённой терапии отмечена положительная динамика показателей, более выраженная у пациентов, получавших в схеме терапии цитофлавин (табл. 2): показатель снизился в 1,9 раза (с 86,71±6,91 баллов до 44,25±3,02 баллов), $p \leq 0,05$. В то время как в группе сравнения — только в 1,3 раза (с 87,74±11,15 баллов до 65,55±3,19 баллов), $p \geq 0,05$.

Нежелательных явлений на приём препарата выявлено не было, все пациенты получили терапию в полном объёме.

Заключение

Основными клинико-неврологическими проявлениями у пациентов с симптомами церебральной венозной дисциркуляции являются головные боли (48 пациентов — 80%) и головокружения (53 пациента — 88,3%). С прогрессированием стадии ХИМ увеличивалась и частота встречаемости головокружения, например, при ХИМ I стадии головокружение встречалось в 57% случаев, при II стадии — в 78%, при III стадии — в 100%. При проведении исследования динамики выраженности головной боли по шкале ВАШ было отмечено снижение интенсивности головных болей

у пациентов получивших цитофлавин в 1,7 раза ($5,68 \pm 0,62$ до $3,23 \pm 0,56$ баллов), $p \leq 0,5$, в то время как у пациентов группы сравнения интенсивность боли снизилась незначительно. Кроме того, включение цитофлавина в схемы терапии пациентов с данной патологией показало достоверное уменьшение частоты жалоб, в том числе специ-

фических «венозных», выраженности цефалгического синдрома, астенических и вегетативных расстройств, что положительно повлияло на качество жизни пациентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата в схемы терапии пациентов с симптомами церебральной венозной дисфункции.

Литература/References

1. Материалы Республиканской научной конференции «Современные вопросы хронической сосудисто-мозговой недостаточности» г. Ташкент, 2–3 октябрь, 2018; 167. [Materialy Respublikanskoj nauchnoj konferentsii «Sovremennye voprosy khronicheskoy sosudisto-mozgovoy nedostatochnosti» g. Tashkent, 2–3 oktyabr', 2018; 167.]
2. Sparaco M., Ciolli L., Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke—a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci.* 2019; 40 (10): 1995–2006. doi: 10.1007/s10072-019-03977-2. Epub 2019 Jun 20.
3. Камчатнов П. Р., Чугунов А. В. Хронические цереброваскулярные заболевания. Доктор Ру. 2017; 130 (1): 11–15. [Kamchatnov P. R., Chugunov A. V. Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolevaniya. Doktor Ru. 2017; 130 (1): 11–15. (in Russian)]
4. Есин Р. Г., Хайруллин И. Х., Абрамова Г. Ф., Есин О. Р. Болезнь церебральных мелких сосудов и бессимптомные цереброваскулярные болезни: современные стандарты диагностики, профилактики, перспективы лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019; 4: 81–87. doi: 10.17116/jnevro201911904181. [Esin R. G., Khajrullin I. Kh., Abrarova G. F., Esin O. R. Bolezni' tserebral'nykh melkikh sosudov i bessimptomnye tserebrovaskulyarnye bolezni: sovremennoe standarty diagnostiki, profilaktiki, perspektivy lecheniya. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2019; 4: 81–87. doi: 10.17116/jnevro201911904181. (in Russian)]
5. Mehanna R., Review J. J. Movement disorders in cerebrovascular disease. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (6): 597–608. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70057-7. Epub 2013 Apr 19.
6. Кулеш А. А., Шестаков В. В. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9 (3): 68–75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75. [Kulesh A. A., Shestakov V. V. Sosudistye nedementnye kognitivnye narusheniya: diagnost, prognoz, lechenie i profilaktika. Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika. 2017; 9 (3): 68–75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75. (in Russian)]
7. Исакова Е. В. Алгоритм диагностики и терапии цереброваскулярных болезней в практике амбулаторного врача. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 84–89. [Isakova E. V. Algoritm diagnostiki i terapii tserebrovaskulyarnykh boleznej v praktike ambulatornogo vracha. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 84–89. (in Russian)]
8. Международная классификация болезней (МКБ-Х) [International classification of diseases (ICD-X)]. <https://mkb-10.com/> Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznej (МКБ-Х) [International classification of diseases (ICD-X)]. <https://mkb-10.com/> (in Russian)]
9. Маджидова Ё. Н., Юсупалиев Б. К., Шарипов Ф. Р., Азимова Н. М., Мухаммадсолих Ш. Б. Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний. Клиническая медицина. 2020; 98 (6): 456–460. [Madzhidova E. N., Jyusupaliyev B. K., Sharipov F. R., Azimova N. M., Mukhammadsolikh Sh. B. Efektivnost' tsitoflavina u patsientov s vysokim riskom razvitiya tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy. Klinicheskaya meditsina. 2020; 98 (6): 456–460. (in Russian)]

Информация об авторе

Ким Ольга Владиславовна — ассистент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0003-2481-4183.

Маджидова Ёкутхон Набиевна — д. м. н., профессор, Главный невролог Минздрава РУз., заведующая кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института идентификатор, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0002-2464-0315

Шарипов Ф. Р. — Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан.

About the authors

Olga V. Kim — Assistant of the Department of Neurology, Pediatric Neurology, and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0003-2481-4183

Yakutkhon N. Madjidova — D. Sc. in medicine, Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0002-2464-0315

Sharipov F. R. — Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Стратегии применения антибиотиков при инфекции мочевыводящих путей у детей

*Н. Д. БУНЯТЯН^{1,2}, В. И. ПЕТРОВ^{3,4}, О. В. ШАТАЛОВА², А. В. ПОНОМАРЕВА^{2,5},
Г. И. ГОРОДЕЦКАЯ^{1,3}, А. Б. ПРОКОФЬЕВ^{1,3}

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Волгоград, Российская Федерация

⁴ Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоград, Российская Федерация

⁵ Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Российская Федерация

Strategies of Antibiotic Treatment of Urinary Tract Infections in Children

*NATALYA D. BUNYATYAN^{1,2}, VLADIMIR I. PETROV^{3,4}, OLGA V. SHATALOVA²,
ANGELIKA V. PONOMAREVA^{2,5}, GALINA I. GORODETSKAYA^{1,3}, ALEXEY B. PROKOFIEV^{1,3}

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

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

³ Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

⁴ Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd, Russian Federation

⁵ Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd, Russian Federation

Резюме

В обзоре представлены основные направления антибиотикотерапии, связанные с рациональной фармакотерапией инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) в педиатрической практике. Являясь значимой проблемой в детском возрасте, ИМВП часто приводит к рецидивированию и формированию более тяжёлых форм заболеваний мочевыводящей системы. Своевременная и адекватная по этиологическому фактору, выбору препарата, соответствию дозы, пути введения и возрасту пациента антибактериальная терапия позволяет избежать дальнейшего прогрессирования заболевания и инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей у детей; антибактериальная терапия

Для цитирования: Бунятян Н. Д., Петров В. И., Шаталова О. В., Пономарева А. В., Городецкая Г. И., Прокофьев А. Б. Стратегии применения антибиотиков при инфекции мочевыводящих путей у детей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 44–51. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-44-51.

Abstract

The review presents the main directions of antibiotic therapy associated with rational pharmacotherapy of urinary tract infections (UTIs) in pediatric practice. As a serious pediatric problem, UTIs are often prone to recurrence, as well as may lead to the formation of more severe forms of urinary system diseases. Antibiotic therapy, timely and adequate in terms of etiological factors, drug and dosage choice, route of administration, as well as patient's age, allows to avoid further progression of the disease, as well as development of disability in patients.

Keywords: urinary tract infections in children; antibiotic therapy

For citation: Bunyatyan N. D., Petrov V. I., Shatalova O. V., Ponomareva A. V., Gorodetskaya G. I., Prokofiev A. B. Strategies of antibiotic treatment of urinary tract infections in children. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 44–51. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-44-51.

Введение

Одной из самых распространённых и значимых проблем в педиатрической практике яв-

ляются инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). Наиболее значимыми факторами, влияющими на частоту встречаемости ИМВП у детей, являются возраст и пол ребенка. Согласно данным

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Петровский бульвар, 8, стр. 2., г. Москва, Российская Федерация, 127051.
E-mail: Bunyatyan@expmed.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 8/2 Petrovsky blvd., Moscow, 127051 Russian Federation. E-mail: Bunyatyan@expmed.ru

официальной статистики по классу болезни мочеполовой системы, общая заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет на 100 тыс. населения в РФ (N00- N99) составила 5093,3 человек в 2018 г. (http://www.gks.ru/free_doc/doc_2019/zdrav19.pdf).

Самой частой инфекцией, наблюдаемой у 10–15% госпитализированных лихорадящих больных детей грудного и раннего возраста, является инфекция мочевыводящей системы. В объединённом анализе четырёх исследований, в которые были включены дети от 2 до 16 лет с симптомами нарушения мочеиспускания и/или лихорадкой, распространённость ИМВП составила 7,8% (95% ДИ 6,6–8,9) [1].

Мальчики младше 1 года имеют большую склонность к ИМВП (2,7–3,7%), чем девочки (0,7–2%), и наоборот, в возрастной группе от 1 года до 7 лет, чаще болеющими инфекцией мочевыводящей системы становятся девочки (0,9–8% против 0,2–2% у мальчиков) [2, 3].

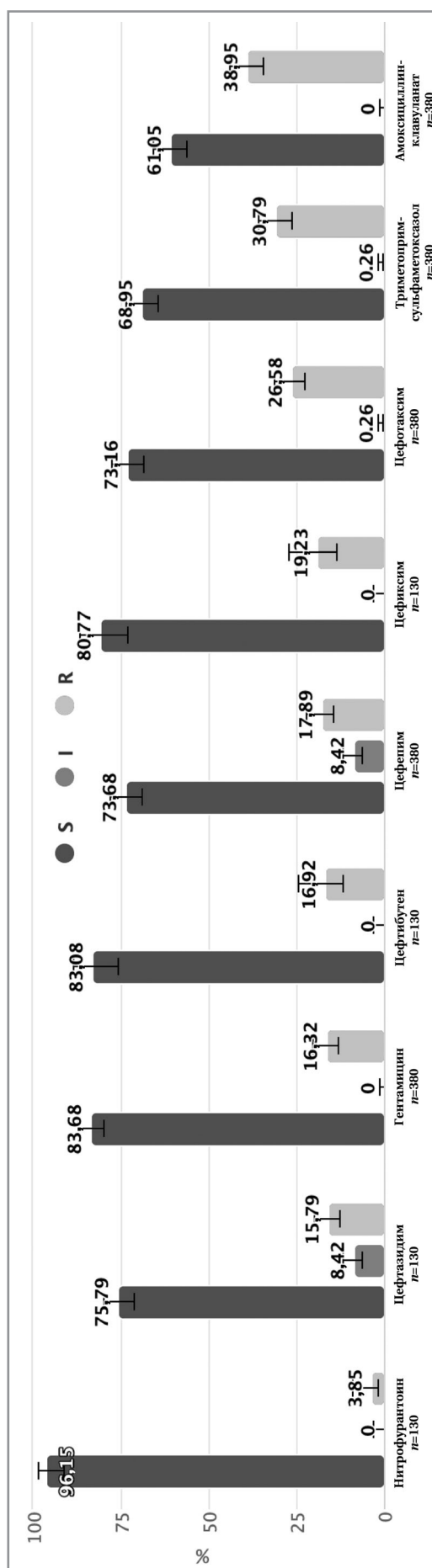
Бессимптомное течение ИМВП у детей первого года жизни в 10–30% случаев является причиной развития рубцовых изменений в структуре почечной ткани, рецидивирующего пиелонефрита, гипертензии и терминальной почечной недостаточности [4, 5].

В метаанализе, включающем 1280 детей в возрасте от 0 до 18 лет, изучались предикторы развития рубцовых изменений почек [6]. Были получены данные, что ими являются: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, связанный с развитием почечных рубцов I–II степени (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,8) и III–IV степени (ОШ 22,5; 95% ДИ 11,3–44,8); повышенные маркеры воспаления, включая С-реактивный белок >40 мг/л (ОШ 3,0; 95% ДИ 2,0–4,6); повышение температуры более 39°C (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,6–3,3) и ИМВП, вызванные микроорганизмом, отличным от *Escherichia coli* (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,3–3,6). Кроме этого, на основании данных скинтиграфии было показано, что у 15,5% детей уже через 5 мес. после первого эпизода ИМВП было выявлено поражение почек.

Эпидемиология

Основными возбудителями ИМВП у детей являются грамотрицательные бактерии, главным образом, *E.coli*. При этом в зависимости от вида инфекции мочевыводящей системы и возраста пациента меняется частота её выделения. При осложнённой форме ИМВП *E.coli* является причинно-значимым фактором в 47,1% случаев [7], а при необструктивном пиелонефрите — примерно в 80% [8–10].

Другими микроорганизмами, ответственными за развитие и рецидивирование инфекционного процесса у детей при осложнённой ИМВП, являются: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *En-*



Чувствительность *E.coli* к рекомендованным антибактериальным препаратам у детей от 0 до 18 лет в РФ AMRmap (<https://amrmap.ru>)
Sensitivity of *E.coli* to recommended antibacterial drugs in children aged 0 to 18 years in the Russian Federation AMRmap (<https://amrmap.ru>)

Таблица 1. Резистентность штаммов *E.coli*, выделенных у детей с неосложнёнными ИМВП в РФ 2011–2018 гг.
Table 1. Antibiotic resistance of *E.coli* strains isolated from children with uncomplicated UTI in the Russian Federation, 2011–2018

Антибиотик	Категория	%	95% ДИ
Триметоприм-сульфаметоксазол	S	68,95	64,12–73,39%
Триметоприм-сульфаметоксазол	R	30,79	26,36–35,6%
Триметоприм-сульфаметоксазол	I	0,26	0,05–1,48%
Амоксициллин-клавуланат	S	61,05	56,06–65,82%
Амоксициллин-клавуланат	R	38,95	34,18–43,94%
Амоксициллин-клавуланат	I	0	0–1%
Цефтазидим-авибактам	S	99,55	97,52–99,92%
Цефокситин	S	92,8	88,91–95,4%
Цефтазидим	S	75,79	71,24–79,82%
Цефтибутен	S	83,08	75,7–88,55%
Цефепим	S	73,68	69,04–77,86%
Цефиксим	S	80,77	73,15–86,62%
Цефотаксим	S	73,16	68,49–77,37%
Цефтазидим-авибактам	R	0,45	0,08–2,48%
Цефокситин	R	7,2	4,6–11,09%
Цефтазидим	R	15,79	12,47–19,8%
Цефтибутен	R	16,92	11,45–24,3%
Цефепим	R	17,89	14,37–22,06%
Цефиксим	R	19,23	13,38–26,85%
Цефотаксим	R	26,58	22,39–31,24%
Цефтазидим-авибактам	I	0	0–1,69%
Цефокситин	I	0	0–1,51%
Цефтазидим	I	8,42	6,03–11,65%
Цефтибутен	I	0	0–2,87%
Цефепим	I	8,42	6,03–11,65%
Цефиксим	I	0	0–2,87%
Цефотаксим	I	0,26	0,05–1,48%
Нитрофурантоин	S	96,15	91,31–98,35%
Нитрофурантоин	R	3,85	1,65–8,69%
Нитрофурантоин	I	0	0–2,87%

terococcus spp., *Staphylococcus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*. Они наиболее часто являются причиной развития рубцов в почках в более позднем возрасте по сравнению с *E.coli* [1, 10, 11].

Возраст ребёнка также влияет на этиологию ИМВП. Так, более чем в 35% случаев *E.coli* был причинно-значимым возбудителем у новорождённых [12, 13]. Такие возбудители, как *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *K.pneumonia* чаще выявляются и увеличивают риск развития уросепсиса в течение первого года жизни [9]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* как в моно-, так и в ассоциации с другими возбудителями (до 60%) обнаруживаются у недоношенных, иммунокомпromетированных детей [14].

Наиболее остро проблема рецидивирования ИМВП стоит у девочек — до 35% в течение 1 года после первого эпизода, при этом у мальчиков данный показатель составляет 20%. Относительный риск развития рецидива после первого перенесённого эпизода ИМВП, как правило, с возрастом возрастает.

Антибактериальная терапия

Основным принципом лечения инфекций мочевыводящих путей является своевременная и адекватная антибиотикотерапия. Согласно Российским и международным рекомендациям, глав-

ной целью фармакотерапии ИМВП у детей является [5, 15–18]:

1. Устранение инфекции и профилактика уросепсиса.
2. Профилактика рецидивов и отдалённых последствий.

При этом выбор лекарственного средства, способа его введения и режима дозирования при ИМВП напрямую зависят от уровня поражения, тяжести течения заболевания, наличия клинических симптомов и возраста ребёнка. На основании имеющихся клинико-лабораторных данных у детей с высокой вероятностью инфекции мочевыводящей системы допустимо назначение эмпирической антибактериальной терапии сразу после надлежащего сбора мочи. Тем не менее, самым оптимальным при назначении и коррекции антибиотикотерапии является оценка результатов чувствительности микроорганизмов.

Антибиотикорезистентность. Антибиотикорезистентность — фактор, определяющий выбор антимикробных препаратов для терапии инфекций мочевыводящих путей. Мониторинг резистентности возбудителей ИМВП постоянно проводится во многих странах мира и является либо самостоятельным исследованием, либо частью более масштабных проектов (рисунок).

В связи с существованием региональных отличий в уровне антибиотикорезистентности,

Таблица 2. Антибиотикотерапия инфекции верхних мочевых путей у детей в возрасте от 3 месяцев и старше в зависимости от пути введения (*per os* или парентерально)¹

Table 2. Antibiotic therapy for upper urinary tract infections in children aged 3 months and older, depending on the route of administration (*per os* or parenteral)¹

Лекарственный препарат <i>per os</i>	Дозировка и продолжительность курса лечения	Лекарственный препарат парентерально	Дозировка и продолжительность курса лечения
Цефалексин	3–11 мес. — 12,5 мг/кг или 125 мг 2 раза/день (максимум 1 г/день для тяжёлых инфекций). От 1 до 4 лет — 12,5 мг/кг два раза в день или 125 мг три раза в день (максимум 1 г/день для тяжёлых инфекций). От 5 до 11 лет — 12,5 мг/кг два раза в день или 250 мг три раза в день (максимум 1 г/день для тяжёлых инфекций). Старше 12 лет — 500 мг два или три раза в день.	Амоксициллин/клавулановая кислота ³	От 3 месяцев до 15 лет — 30 мг/кг три раза в день (максимум 1,2 г три раза в день).
		Цефуроксим	От 3 мес. до 15 лет — 20 мг/кг три раза в день (максимум 750 мг на дозу), увеличение до 50–60 мг/кг три или четыре раза в день (максимум 1,5 г) за дозу для тяжёлых инфекций.
		Цефтриаксон	От 3 месяцев до 11 лет (до 50 кг) — от 50 до 80 мг / кг один раз в день (максимум 4 г в день). 9 лет и старше 1–2 г один раз в день.
Амоксициллин/клавулановая кислота (с учетом бактериологического посева)	От 3 до 11 мес. — 0,25 мл/кг суспензии 125/31 три раза в день (доза удваивается при тяжёлой инфекции). От 1 до 5 лет — 0,25 мл/кг суспензии 125/31 или 5 мл суспензии 125/31 три раза в день (доза удваивается при тяжёлой инфекции). От 6 до 11 лет — 0,15 мл/кг суспензии 250/62 или 5 мл суспензии 250/62 три раза в день (доза удваивается при тяжёлой инфекции). Старше 12 лет — 250/125 мг или 500/125 мг три раза в день в течение 7–10 дней.	Гентамицин ⁴	Первоначально 7 мг/кг один раз в день.
		Амикацин ⁴	Первоначально 15 мг/кг один раз в день.

Примечание. ¹ — National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Clinical guideline on urinary tract infection in under 16s — Diagnosis and management (2018). ² Рекомендовано через 48 ч парентерального введения лекарственных средств рассмотреть возможность перехода на пероральное применение антибиотиков. ³ С учётом бактериологического посева. ⁴ Требуется терапевтический мониторинг лекарственных средств и оценка почечной функции (BNFC, 2018 г.).

Note. ¹ — National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Clinical guideline on urinary tract infection in under 16s — Diagnosis and management (2018). ² It is recommended to consider switching to oral antibiotics after 48 hours of parenteral administration of drugs. ³ Taking bacterial culture test into account. ⁴ Therapeutic drug monitoring and evaluation of renal function is required (BNFC, 2018).

крайне важной задачей является мониторинг резистентности возбудителей ИМВП в регионах России (табл. 1).

Так, исследование «ДАРМИС» (2011 г.) показало чувствительность всех выделенных штаммов *Enterococcus* spp. к линезолиду, ванкомицину, фосфомицину и фуразидину калия. Чувствительность энтерококков к ципрофлоксацину и левофлоксацину составила 67,3 и 79,6%, соответственно.

Механизм развития резистентности отличен у разных возбудителей. Так, вследствие сниженного сродства к бета-лактамам пенициллин-связывающим белкам (ПСБ), энтерококки показывают относительную устойчивость ко всем бета-лактамам и карбапенемам за счёт модификации мишени [12, 19]. Кроме этого, они могут приобретать резистентность ко многим антибио-

тикам в результате мутации существующих хромосомных генов или путём передачи детерминант резистентности. Способность энтерококков к приспособливанию к обитанию и распространению в условиях стационара является следствием их приобретённой устойчивости к антибактериальным препаратам [20]. Более половины штаммов *E. coli* при ИМВП в педиатрической практике имеют устойчивость к амоксициллину, но сохраняют умеренную чувствительность к амоксициллину/клавуланату [21–23]. Высокий уровень резистентности *E. coli* к амоксициллину и ампициллину не позволяет их использовать в качестве эмпирической терапии [24]. Для эмпирического лечения ИМВП у детей предпочтительными являются цефалоспорины второго или третьего поколения, аминогликозиды, цефалоспорины первого поко-

Таблица 3. Антибиотикотерапия инфекции нижних мочевых путей у детей в возрасте от 3 мес. и старше¹
Table 3. Antibiotic therapy for lower urinary tract infections in children aged 3 months and older¹

Лекарственный препарат первого ряда	Дозировка и продолжительность курса лечения	Лекарственный препарат второго ряда	Дозировка и продолжительность курса лечения
Триметоприм (если низкий риск резистентности)	От 3 до 5 мес. — 4 мг/кг или 25 мг дважды в день. От 6 мес. до 5 лет — 4 мг/кг или 50 мг два раза в день. От 6 до 11 лет — 4 мг/кг или 100 мг два раза в день. Старше 12 лет — 200 мг два раза в день.	Нитрофурантоин*	От 3 мес. до 11 лет — 750 мкг/кг четыре раза в день. От 12 до 15 лет — 50 мг четыре раза в день или 100 мг с модифицированным высвобождением два раза в день.
		Амоксициллин**	От 1 до 11 мес. — по 125 мг три раза в день. От 1 до 4 лет — по 250 мг три раза в день. От 5 до 15 лет по 500 мг 3 раза в день в течение 3 дней.
Нитрофурантоин (если СКФ ≤45 мл/мин)	От 3 мес. до 11 лет — 750 мкг/кг четыре раза в день. Старше 12 лет — 50 мг четыре раза в день или 100 мг с модифицированным высвобождением два раза в день.	Цефалексин	от 3 до 11 мес — 12,5 мг/кг или 125 мг два раза в день. От 1 до 4 лет — 12,5 мг / кг два раза в день или 125 мг три раза в день. От 5 до 11 лет — 12,5 мг/кг два раза в день или 250 мг три раза в день. Старше 12 лет — 500 мг два раза в день.

Примечание. ¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Clinical guideline on urinary tract infection in under 16s — Diagnosis and management (2018). * — если СКФ ≥45 мл/мин и препарат не назначался в качестве препарата первого ряда; ** — только если чувствительность доказана.

Note. 1 — National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Clinical guideline on urinary tract infection in under 16s — Diagnosis and management (2018). * — if GFR ≥45 ml/min and the drug was not prescribed as a first-line drug; ** — only if susceptibility has been proven.

ления целесообразны для детей с низким риском поражения почек. Необходимо помнить, что при катетер-ассоциированной ИМВП рекомендована комбинированная терапия цефалоспоринов III поколения в сочетании с амоксициллином или ампициллином, из-за нечувствительности первых в отношении энтерококков.

В соответствии с международными гайдлайнами по применению антибиотиков у детей при инфекции мочевой системы у госпитализированных пациентов, особенно грудного возраста, терапию рекомендуется начинать с парентерального (внутривенного) введения лекарственного средства в первые 2–4 сут. с последующим переходом на пероральный приём. Пероральный приём препарата с первых суток допустимо использовать в случае отсутствия значительной интоксикации и возможности ребёнком получать препарат через рот.

В связи с тем, что основным возбудителем инфекций мочевой системы в настоящее время остаётся *E.coli*, по-прежнему, высокочувствительный к цефалоспорином и защищённым аминопенициллинам, стартовую терапию необходимо рассматривать именно с этих групп препаратов (табл. 2).

Особые группы риска по вероятности развития осложнений, а именно дети с лихорадкой более 39°C в сочетании или без боли в спине, а также имеющие любые формы иммунодефицитных состояний, требуют назначения цефалоспоринов

второго (цефуроксим) или третьего поколения (цефиксим, цефдинир, цефтибутен).

Существует достаточно высокая прогнозируемая вероятность наличия устойчивых возбудителей к цефалоспорином первого поколения, триметоприму-сульфаметоксазолу или амоксициллину, кроме этого, концентрация нитрофурантоина в тканях может быть недостаточной для адекватной антибактериальной терапии.

Что касается сроков антибактериальной терапии, то при приёме препаратов *per os*, она должна составлять от 7 до 10 дней. Однако в многоцентровом исследовании SCOUT [25] было показано, что краткосрочный курс антибиотикотерапии ИМВП у детей снижает вероятность развития резистентных штаммов бактерий и уменьшает риск возникновения побочных эффектов.

Как известно, критериями эффективности антибактериальной терапии являются:

1. Клиническое улучшение в течение 24–48 ч с момента начала лечения.
2. Эрадикация микрофлоры (при правильно подобранном лечении моча становится стерильной через 24–48 ч).
3. Уменьшение или исчезновение лейкоцитурии на 2–3-и сутки от начала лечения.

По данным А. Hoberman [26], была показана высокая эффективность 14-дневного приёма пероральной формы цефиксима, сопоставимая со ступенчатой терапией внутривенной формы це-

Таблица 4. Антибактериальные препараты, применяемые для лечения ИМВП
Table 4. Antibacterial drugs used to treat UTIs

Лекарственный препарат (МНН)	Суточная доза	Режим дозирования
Инфекции верхних мочевых путей (<i>per os</i>)		
Амоксициллин + клавулановая кислота	50 мг/кг/сут (по амоксициллину)	2 раза в день
Цефиксим	8 мг/кг/сут	2 раза в день
Цефутоксим	50–75 мг/кг/сут	2 раза в день
Цефтибутен	9 мг/кг/сут	1 раз в день
Инфекции нижних мочевых путей (<i>per os</i>)		
Ко-тримоксазол*	10 мг/кг/сут (по сульфаметоксазолу)	2–4 раза в день
Фуразидин**	3–5 мг/кг/сут	3–4 раза в день
Инфекции верхних и нижних мочевых путей (парентерально)		
Амоксициллин + клавулановая кислота	90 мг/кг/сут	3 раза в сутки
Цефтриаксон	50–80 мг/кг/сут	1 раз в сутки
Цефотаксим	150 мг/кг/сут	2–4 раза в сутки
Цефазолин	50 мг/кг/сут	3 раза в сутки

Примечание. * — ко-тримоксазол может быть рекомендован только врачебной комиссией. ** — фуразидин показан при ИМВП без лихорадки или цистите.

Note. * — Co-trimoxazole can only be recommended by a medical board. ** — furazidin is prescribed for UTIs in the absence of fever or cystitis.

фотаксима (3 дня) с последующим переходом на его пероральную форму у детей в возрасте от 1 до 24 мес. с фебрильной ИМВП. Аналогичное исследование у детей от 6 мес. до 16 лет показало, что терапия цефтибутоном один раз в день сопоставима с начальной терапией цефтриаксоном с последующим приёмом цефтибутена [27]. G. Montini и соавт. [28] в многоцентровом рандомизированном исследовании показали сопоставимость по эффективности применения пероральной формы амоксициллина-клавуланата и его ступенчатой терапии.

Циститы в педиатрической практике являются одним из наиболее часто встречающихся поражений мочевой системы. Препаратами первого ряда при данной инфекции являются уросептики. Длительность терапии составляет от 7 до 14 дней (табл. 3). Европейская ассоциация детских нефрологов не рекомендует применять краткосрочные 1–2-дневные курсы лечения цистита у детей, т. к. согласно международным исследованиям они являются малоэффективными и способны привести к возникновению резистентных бактерий. В случае неэффективности терапии первого ряда, следует рассмотреть назначение препаратов второго ряда.

Союзом педиатров России под руководством главного внештатного специалиста педиатра Минздрава России, академика РАН А. А. Баранова были разработаны клинические рекомендации по лечению инфекций мочевыводящей системы (2018 г.) (табл. 4).

Согласно национальным рекомендациям, показанием для назначения аминогликозидов яв-

ляется комбинированная терапия уросепсиса. В данной ситуации могут быть использованы такие препараты резерва, как амикацин 20 мг/кг/сут 1 раз в день, тобрамицин 5 мг/кг/сут 3 раза в день, гентамицин 5–7,5 мг/кг/сут 3 раза в день, а также карбапенемы.

Лечение псевдомонадной инфекции достигается комбинацией тикарциллина/клавуланата (250 мг/кг/сут) или цефтазидима (100 мг/кг/сут) с тобрамицином (6 мг/кг/сут).

Заключение

Таким образом, в отношении *E.coli* возможно использование эмпирической терапии с последующей коррекцией назначаемого антибактериального препарата с учётом чувствительности микроорганизмов. Согласно современным Российским и международным рекомендациям по антибиотикотерапии ИМВП у детей, лечение целесообразно начинать с назначения цефалоспоринов или защищённых аминопенициллинов. Инфекция верхних мочевых путей у детей (острый пиелонефрит) требует 10–14-дневную антибиотикотерапию, а инфекция нижних мочевых путей (цистит) — приём антибиотика в течение 5–7 дней.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Additional Information

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Shaikh N., Morone N.E., Bost J.E., Farrell M.H. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27 (4): 302–308. doi: 10.1097/INF.0b013e31815e4122.
2. O'Brien K., Stanton N., Edwards A., Hood K., Butler C.C. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children pre-

senting in primary care: exploratory study. *Scand J Prim Health Care.* 2011; 29 (1): 19–22. doi: 10.3109/02813432.2011.554268.

3. Chang S.L., Shortliffe L.D. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53: 379–400. doi:10.1016/j.pcl.2006.02.011.
4. Leroy S., Gervais A. Procalcitonin, a useful biomarker in pediatric urinary tract infection. *Arch Pediatr.* 2013; 20 (1): 54–62. doi:10.1016/j.arcped.2012.10.025.

5. Федеральные клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей у детей». М.: Союз педиатров России, 2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Infekciya mochevyvodyashchih putej u detej». Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2018. (in Russian)]
6. Shaikh N., Craig J.C., Rovers M.M. et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 2014; 168 (10): 893–900. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.637.
7. Dahlén G., Blomquist S., Almståhl A., Carlén A. Virulence factors and antibiotic susceptibility in enterococci isolated from oral mucosal and deep infections. *J Oral Microbiol.* 2012; 4. doi:10.3402/jom.v4i0.10855.
8. Chang S.L., Shortliffe L.D. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53 (3): 379. doi: 10.1016/j.pcl.2006.02.011.
9. Montini G., Tullus K., Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med.* 2011; 365 (3): 239–250. doi:10.1056/NEJMra1007755.
10. Shaikh N., Hoberman A. Urinary tract infections in children: epidemiology and risk factors. In: Edwards M.S., Mattoo T.K. eds. *UpToDate*. 2019.
11. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011; 128 (3): 595–610. doi:10.1542/peds.2011-1330.
12. 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.
13. Nallapareddy S.R., Sillanpää J., Mitchell J. et al. Conservation of Ebp-type pilus genes among *Enterococci* and demonstration of their role in adherence of *Enterococcus faecalis* to human platelets. *Infect Immun.* 2011; 79 (7): 2911–2920. doi:10.1128/IAI.00039-11.
14. Kaufman D., Fairchild K.D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17 (3): 638–680. doi: 10.1128/CMR.17.3.638-680.2004.
15. European Association of Urology (EAU)-European Society for Paediatric Urology (ESPU): Guidelines on paediatric urology (2019).
16. Public Health England (PHE): Diagnosis of urinary tract infections – Quick reference tool for primary care for consultation and local adaptation (2019).
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Clinical guideline on urinary tract infection in under 16s — Diagnosis and management (2018).
18. Infectious Diseases Society of America (IDSA): Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. 8.
19. Mathew J. L. Can we predict antibiotic-resistance in urinary tract infection/ J. L. Mathew, R. Sinha. *Indian Pediatrics.* 2016; 53 (6): 519–521.
20. Габриелян Н.И., Горская Е.М., Цирульникова О.М. Факторы риска и нозокомальные инфекции, вызываемые энтерококками. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 17 (2): 64–69. [Gabrielyan N. I., Gorskaya E. M., Cirul'nikova O. M. Faktory riska i nozokomial'nye infekcii, vyzyvaemye enterokokkami. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2015; 17 (2): 64–69. (in Russian)]
21. Yakubov R., van den Akker M., Machamad K., Hochberg A., Nadir E., Klein A. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause childhood community-acquired urinary tract infections in central Israel. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36 (1): 113–115. doi: 10.1097/INF.0000000000001373.
22. Bryce A., Hay A.D., Lane I.E., Thornton H.V., Wootton M., Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352: i939. Published 2016 Mar 15. doi: 10.1136/bmj.i939.
23. Bryce A., Costelloe C., Wootton M., Butler C.C., Hay A.D. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary *Escherichia coli* in children in primary care: prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (5): 1359–1367. doi: 10.1093/jac/dkx525.
24. Degnan L.A., Milstone A.M., Diener-West M., Lee C.K. Extended-Spectrum Beta-Lactamase Bacteria From Urine Isolates in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015; 20 (5): 373–377. doi: 10.5863/1551-6776-20.5.373.
25. The SCOUT study: Short course therapy for urinary tract infections in children (SCOUT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01595529> (2019).
26. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W. et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics.* 1999; 104 (1): 79.
27. Degnan L.A., Milstone A.M., Diener-West M., Lee C.K. Extended-Spectrum Beta-Lactamase Bacteria From Urine Isolates in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015; 20 (5): 373–377. doi: 10.5863/1551-6776-20.5.373.
28. Montini G., Toffolo A., Zucchetta P. et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ.* 2007; 335 (7616): 386. doi: 10.1136/bmj.39244.692442.55.

Информация об авторе

Бунятян Наталья Дмитриевна — д. ф. н., профессор, главный аналитик центра клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая кафедрой фармацевтической технологии и фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0936-5551. ResearcherID: D-3071-2018. eLIBRARY SPIN-код: 9853-1232. Scopus Author ID: 6506018057

Петров Владимир Иванович — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, директор Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоград, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0258-4092. ResearcherID: D-9412-2016. eLIBRARY SPIN-код: 148296. Scopus Author ID: 7402843021

Шаталова Ольга Викторовна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7311-4549. eLIBRARY SPIN-код: 478471. Scopus Author ID: 57188798913

Пономарева Анжелика Викторовна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной те-

About the authors

Natalya D. Bunyatyan — D. Sc. in pharmaceutical sciences, Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0936-5551. ResearcherID: D-3071-2018. eLIBRARY SPIN: 9853-1232. Scopus Author ID: 6506018057

Vladimir I. Petrov — D. Sc. in medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0258-4092. ResearcherID: D-9412-2016. eLIBRARY SPIN: 148296. Scopus Author ID: 7402843021

Olga V. Shatalova — D. Sc. in medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7311-4549. eLIBRARY SPIN: 478471. Scopus Author ID: 57188798913

Angelika V. Ponomareva — D. Sc. in medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the

рапии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Минздрава России, заведующая лабораторией клинической фармакологии ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-8237-8335. ResearcherID: H-4714-2013. eLIBRARY SPIN-код: 614388.

Городецкая Галина Ивановна — старший аналитик центра клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7322-3323. ResearcherID: D-3596-2018. eLIBRARY SPIN-код: 8346-3293. Scopus Author ID: 57196437441

Прокофьев Алексей Борисович — д. м. н., профессор, директор центра клинической фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7024-5546. ResearcherID: D-2961-2018. eLIBRARY SPIN-код: 1003-0672. Scopus Author ID: 57189082881

Russian Federation, Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8237-8335. ResearcherID: H-4714-2013. eLIBRARY SPIN code: 614388.

Galina I. Gorodetskaya — Senior Analyst of the Center for Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7322-3323. ResearcherID: D-3596-2018. eLIBRARY SPIN: 8346-3293. Scopus Author ID: 57196437441

Alexey B. Prokofiev — D. Sc. in medicine, Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7024-5546. ResearcherID: D-2961-2018. eLIBRARY SPIN: 1003-0672. Scopus Author ID: 57189082881

Памяти Николая Сергеевича Егорова

In Memory of Nikolai S. Egorov

14 декабря 2021 года на 101 году жизни ушёл из жизни выдающийся учёный, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный профессор Московского университета им. М. В. Ломоносова Николай Сергеевич Егоров.

Николай Сергеевич Егоров — участник Великой Отечественной войны с её первых дней. После ранения он поступил на биологический факультет МГУ, который закончил в 1948 г., оставшись работать на кафедре микробиологии и став основоположником работ по антибиотикам. С 1953 г. Н. С. Егоров читал курс лекций «Антибиотики» для студентов, стажёров.

С 1967–1988 г. он занимал пост заместителя министра высшего и среднего образования СССР, совмещая работу с заведованием кафедрой микробиологии биологического факультета МГУ. Он подготовил большое число специалистов по специальности «микробиология», включая 61 кандидата и 4 докторов биологических наук. Специалисты работают во всех странах мира. Все, кто общался с ним, сохранили к нему тёплое уважительное отношение и искреннюю благодарность. Н. С. Егоров всегда являлся примером уважительного отношения к коллегам, ответственному отношению к работе.

Основное направление его научной деятельности связано с изучением условий биосинтеза микроорганизмами биологически активных веществ, включая антибиотики, ферменты, ингибиторы ферментов биосинтеза холестерина, активаторов ферментов гемостаза человека и др. Им персонально и в соавторстве опубликовано более 680 научных работ, в том числе 11 книг, среди которых «Основы учения об антибиотиках», переизданное 6 раз. Под редакцией Н. С. Егорова были опубликованы: учебное пособие «Микробы-антагонисты и биологические методы определения антибиотической активности», монографии «Бактериальная биолюминесценция», «Гетерогенность популяции бактерий и процесс диссоциации», серия из 8 книг «Биотехнология», «Проблемы и перспективы», «Антибиотики — полипептиды», главы из которых переведены ведущими мировыми издательствами. Он соавтор 76 авторских свидетельств.

За период работы заместителем министра выполнял многие общественные поручения общесоюзного уровня, среди которых: член Президиума ВАС СССР, член Комитета по Ленинским и Государственным премиям при Совете Минист-



ров СССР в области науки и техники, член научно-технического совета при заместителе министра обороны СССР, председатель советской части смешанной Советско-Индийской комиссии по учебникам (1978–1988 гг.), заместитель председателя центрального правления Общества Советско-Китайской дружбы.

Н. С. Егоров принимал активное участие в научно-общественной жизни. Он был членом Ученых советов, председателем специализированного совета по микробиологии, членом аттестационного совета по микробиологии и биотехнологии при МГУ. Он являлся членом президиума Совета ветеранов войны и труда МГУ и председателем совета ветеранов войны и труда биологического факультета МГУ.

За боевые заслуги и трудовые достижения награжден 6 орденами (орден Отечественной войны I степени, орден Отечественной войны II степени, два ордена Трудового Красного Знамени, орден Дружбы народов, Орден Знак почёта) и 16 медалями Советского Союза, «Большой серебряной» медалью Монгольской народной республики. Он — лауреат премии Совета Министров СССР (1987 г.), Государственной премии СССР (1989 г.), премии им. М. В. Ломоносова 1-й степени за научную работу (1977 г.), премии им. М. В. Ломоносова за педагогическую деятельность (2002 г.). Ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (1995 г.) и «Заслуженный профессор Московского университета» (1999 г.). По инициативе студентов ему

присвоена главная награда МГУ «Звезда Московского университета». По случаю 100-летнего юбилея со Дня рождения награждён Почетной грамотой и ценным подарком от Президента РФ В. В. Путина.

С 1979 г. Н. С. Егоров являлся членом редколлегии журнала «Антибиотики и химиотерапия».

Уход из жизни Николая Сергеевича Егорова — невосполнимая потеря для всего научного сообщества, всех, кто знал и имел честь работать с этим очень порядочным человеком, талантливым учёным и общественным деятелем.

Николай Сергеевич Егоров всегда останется в нашей памяти примером самоотверженного служения выбранному делу, науке, отчизне.

Выражаем глубокое соболезнование родным и коллегам.

От имени сотрудников кафедры микробиологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

**Стоянова Л. Г. д. б. н.,
ведущий научный сотрудник кафедры
микробиологии биологического факультета
МГУ им. М. В. Ломоносова**

*Редколлегия, редакционный совет и редакция
журнала «Антибиотики и химиотерапия» выра-
жает глубокое соболезнование родным и близким
Николая Сергеевича Егорова и вместе с ними скор-
бит о его безвременной кончине.*

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале в 2021 году

- Абгарян С. Р. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)
Абдулкадырова И. Д. см. Акмеева А. С. и др. 5–6 (35–39)
Агеев В. А., Сулян О. С., Лазарева И. В., Сухинин А. А. Распространение генов *tst*-типа, кодирующих устойчивость к полимиксинам, в России и мире 1–2 (57–64)
Агеев В. А. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)
Агеев В. А. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)
Агеев И. В. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)
Акмеева А. С., Жамборова Р. Б., Алоева А. Я., Кахидов А. М., Абдулкадырова И. Д., Альтамирова Д. М., Камбачокова З. А., Тагирова Т. Ш., Элиас Э. А. Цитокиновый статус у больных рецидивирующей герпетической инфекцией 5–6 (35–39)
Алексеева А. И. см. Куделькина В. В. и др. 9–10 (17–23)
Алексеева Е. А. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)
Алиева К. Н. см. Голикова М. В. и др. 3–4 (12–17)
Алоева А. Я. см. Акмеева А. С. и др. 5–6 (35–39)
Алсовэиди А. К. М. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (12–18)
Альменко М. А. см. Коломиец В. М. и др. 5–6 (40–47)
Альтамирова Д. М. см. Акмеева А. С. и др. 5–6 (35–39)
Ананьева Л. П. см. Белов Б. С. 9–10 (57–63)
Андреев С. С. см. Журавлева М. В. и др. 3–4 (27–34)
Андрюков Б. Г. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (62–81)
Андрюков Б. Г. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (50–66)
Анисимова А. С. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 (26–32)
Анисимова А. С. см. Аронова Н. В. и др. 7–8 (38–44)
Арамисов К. Э. см. Дадова Л. Ю. и др. 9–10 (54–56)
Арамисова Р. М., Камбачокова З. А., Ахкубекова З. А., Логвина Л. Л., Сарбаиева М. М., Чудопал С. М., Глапишкова Л. Б., Таукенова Л. М., Тамбиев А. Р., Пишуков К. Р. Проблемы лекарственных взаимодействий при лечении больных с COVID-19 и коморбидными состояниями 7–8 (45–49)
Арамисова Р. М. см. Дадова Л. Ю. и др. 9–10 (54–56)
Аронова Н. В. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 (26–32)
Аронова Н. В., Павлович Н. В., Цимбалистова М. В., Полева М. В., Анисимова А. С., Водопьянов С. О., Носков А. К. Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями 7–8 (38–44)
Архипов В. В. см. Журавлева М. В. и др. 9–10 (39–53)
Афанасьев В. В. см. Орлов Ю. П. и др. 1–2 (65–74)
Ахкубекова З. А. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)
- Баранцевич Е. П. см. Баранцевич Н. Е. и др. 9–10 (12–16)
Баранцевич Н. Е., Волкова С. В., Зарицкий А. Ю., Баранцевич Е. П. Антимикробная резистентность энтерококков 9–10 (12–16)
Барях Е. А. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
Батоцыренова Е. Г., Каширо В. А., Шарабанов А. В., Козлов В. К., Коваленко А. Л. Эффективность пептидного продукта из гипофиза северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего токсиканта 7–8 (20–29)
Бацкалевич Н. А. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)
Бацкалевич Н. А. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)
Башарина А. А. см. Богуш Т. А. и др. 1–2 (38–46)
Башарина А. А. см. Богуш Т. А. и др. 5–6 (23–29)
Беланов С. С. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)
Белов Б. С. см. Литвинова М. А. и др. 7–8 (83–89)
Белов Б. С., Ананьева Л. П. Болезнь Лайма: современные подходы к лечению и профилактике (по материалам международных рекомендаций 2020 г.) 9–10 (57–63)
Белоглазова И. П. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
Бениова С. Н. см. Попов А. Ф. и др. 3–4 (35–39)
Беседнова Н. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Федянина Л. Н., Макаренко И. Д., Галкина И. В., Щелканов М. Ю. Полифенолы из наземных и морских растений как ингибиторы репродукции коронавирусов 3–4 (62–81)
Беседнова Н. Н. см. Кузнецова Т. А. и др. 5–6 (17–22)
Беседнова Н. Н., Звягинцева Т. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Гусева Л. Г., Щелканов М. Ю. Сульфатированные полисахариды морских водорослей как потенциальные средства профилактики и терапии гриппа и COVID-19 7–8 (50–66)
Блажеевский Н. Е. см. Карпова С. П. 1–2 (4–11)
Богатырева А. О. см. Зыков К. А. и др. 3–4 (49–61)
Богуш Е. А. см. Богуш Т. А. и др. 1–2 (38–46)
Богуш Е. А. см. Богуш Т. А. и др. 5–6 (23–29)
Богуш Т. А., Рукавишников Е. А., Башарина А. А., Богуш Е. А., Кирсанов В. Ю., Коломийцев С. Д., Равчеева А. Б., Вихлянцева Н. О., Косоруков В. С. Продолжительность жизни радикально оперированных больных немелкоклеточным раком лёгкого: по результатам 8-летнего наблюдения в онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина 1–2 (38–46)
Богуш Т. А., Самсоник С. А., Башарина А. А., Богуш Е. А., Рябинина О. М., Гришанина А. Н., Кирсанов В. Ю., Карпухин А. В., Косоруков В. С. Корреляция количественных показателей экспрессии эстрогеновых рецепторов α и β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого с клиническими характеристиками заболевания 5–6 (23–29)
Бойкова Ю. В. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)
Бондарева И. Б., Зырянов С. К., Ченгуров М. С. Фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в крови у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии 11–12 (31–38)
Бородин А. А. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (12–18)
Бояринов Г. А. см. Симутис И. С. и др. 3–4 (40–48)
Бунятян Н. Д., Петров В. И., Шаталова О. В., Пономарева А. В., Городецкая Г. И., Прокофьев А. Б. Стратегии применения антибиотиков при инфекции мочевыводящих путей у детей 11–12 (44–51)
Быков А. О. см. Яковлев С. В. и др. 3–4 (82–98)
- Васильева Б. Ф. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)
Васильева И. А. см. Можожкина Г. Н. и др. 5–6 (78–85)
Васильева И. А. см. Можожкина Г. Н. и др. 11–12 (25–30)
Васюкова Н. С. см. Журавлева М. В. и др. 9–10 (39–53)
Венгеровский А. И. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)
Вихлянцева Н. О. см. Богуш Т. А. и др. 1–2 (38–46)
Владыкин А. Л. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
Водопьянов А. С. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 (26–32)
Водопьянов С. О. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 (26–32)
Водопьянов С. О. см. Аронова Н. В. и др. 7–8 (38–44)
Водопьянов С. О. см. Селянская Н. А. и др. 3–4 (4–11)
Волкова С. В. см. Баранцевич Н. Е. и др. 9–10 (12–16)
Вологиров А. С. см. Дадова Л. Ю. и др. 9–10 (54–56)
- Габриэлян Н. И. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)
Гажва А. К. см. Кузнецова Т. А. и др. 5–6 (17–22)
Галегов Г. А., Пронин А. А. Рецензия на монографию Ф. И. Ершова «История вирусологии от Д. И. Иванковского до наших дней» 5–6 (86–87)
Галкина И. В. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (62–81)
Гладин Д. П. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)
Глобенко А. А. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
Глухова А. А. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)
Голикова М. В., Струкова Е. Н., Алиева К. Н., Филимонова А. В., Портный Ю. А., Фирсов А. А. Антимутантная эффективность комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином: исследования в динамических системах *in vitro* с *Pseudomonas aeruginosa* 3–4 (12–17)
Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Эрадикация, сохранение штамма, смена штамма — исходы антихеликобактерной терапии 3–4 (18–26)
Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Генетические различия штаммов *Helico-*

bacter pylori, выделенных у больных хроническим гастритом лёгкого и тяжёлого течения 9–10 (24–29)
 Гончаров А. Е., Колоджиева В. В. Медицинская палеомикробиология: проблемы и перспективы 5–6 (72–77)
 Горбачева С. Ю. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
 Гордеев И. Г., Казей В. И., Капашин А. В., Лучинкина Е. Е., Глобенко А. А., Владыкин А. Л., Джайн Е. А., Черенкова А. И., Кокорин И. А., Левчук Н. Н., Смолина Т. В., Соболев П. Д., Горбачева С. Ю. Фармакокинетика имидазолилэтанамида пентаандиовой кислоты у здоровых добровольцев 1–2 (19–25)
 Гореликов П. Л. см. Куделькина В. В. и др. 9–10 (17–23)
 Городецкая Г. И. см. Журавлева М. В. и др. 9–10 (39–53)
 Городецкая Г. И. см. Бунятян Н. Д. и др. 11–12 (44–51)
 Гостев В. В. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)
 Готовцева А. И. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)
 Грачёва А. В. см. Смирнов В. С. и др. 5–6 (4–10)
 Грачёва А. В. см. Ленёва И. А. и др. 5–6 (11–16)
 Гришанина А. Н. см. Богущ Т. А. и др. 5–6 (23–29)
 Гудуева Е. Н. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 (26–32)
 Гулий О. И., Зайцев Б. Д., Ларионова О. С., Алсвэйдиди А. К. М., Караваева О. А., Петерсон А. М., Бородин И. А. Анализ антибактериальной активности амоксициллина биологическим датчиком с щелевой акустической волной 1–2 (12–18)
 Гурьева Ю. В. см. Корноухова Е. Г. и др. 7–8 (30–37)
 Гусева Л. Г. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (50–66)

Дадова Л. Ю., Курашинова М. Р., Арамисова Р. М., Камбачокова З. А., Шаваева Ф. В., Вологирев А. С., Камбачокова А. А., Арамисов К. Э. Немедикаментозная коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с хронической ишемией головного мозга 9–10 (54–56)
 Данилов А. И., Козлов Р. С., Евсеев А. В., Лямец Л. Л. Выбор антимикробной терапии инфекционного эндокардита в Российской Федерации в условиях доминирования грамположительных микроорганизмов в этиологической структуре 5–6 (30–34)
 Дашутина С. Ю. см. Сабитов А. У. и др. 1–2 (33–37)
 Дбар С. Д., Стоянова Л. Г. Новое поколение пробиотиков — психобиотики, их назначение и функции 9–10 (64–80)
 Демьянкова М. В., Садыкова В. С., Глухова А. А., Ефименко Т. А., Бойкова Ю. В., Малкина Н. Д., Кормилицина В. Г., Шарпченко С. О., Сумарукова И. Г., Васильева Б. Ф., Иванкова Т. Д., Терехова Л. П., Габрилян Н. И., Ефременкова О. В. Подход к поиску продуцентов антибиотиков, преодолевающих лекарственную устойчивость микроорганизмов 7–8 (4–12)
 Джайн Е. А. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
 Драницына М. А. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)

Евдокимова Н. Е. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)
 Евсеев А. В. см. Данилов А. И. и др. 5–6 (30–34)
 Егизарян Л. А. см. Селянская Н. А. и др. 3–4 (4–11)
 Ежова М. И. см. Селянская Н. А. и др. 3–4 (4–11)
 Ефименко Т. А. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)
 Ефременко С. Г. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)
 Ефременкова О. В. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)

Жамборова Р. Б. см. Акмеева А. С. и др. 5–6 (35–39)
 Жданов К. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)
 Жданов К. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)
 Желнова Е. И. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
 Жуков В. А. см. Стуров Н. В. и др. 7–8 (100–110)
 Журавлева М. В., [Родионов Б. А.], Лысенко М. А., Яковлев С. В., Андреев С. С., Илюхина Н. Н., Прокофьев А. Б. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике 3–4 (27–34)
 Журавлева М. В., Городецкая Г. И., Резникова Т. С., Васюкова Н. С., Архипов В. В., Сереброва С. Ю. Метааналитиче-

ская оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейропротектора у больных с хронической ишемией головного мозга 9–10 (39–53)

Загребнева А. И., Барях Е. А., Желнова Е. И., Потешкина Н. Г., Белоглазова И. П., Мутovina З. Ю., Самсонова И. В., Ковалевская Е. А., Паришин В. В., Пишеничникова В. В., Фомина Д. С., Круглова Т. С., Лысенко М. А., Драницына М. А. Барицитиниб в лечении пациентов с COVID-19: обзор международных данных и анализ результатов опыта клинического применения в российской популяции 1–2 (47–56)
 Зайцев Б. Д. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (12–18)
 Заплутанов В. А. см. Смирнов В. С. и др. 5–6 (4–10)
 Заплутанов В. А. см. Ленёва И. А. и др. 5–6 (11–16)
 Запорожец Т. С. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (62–81)
 Запорожец Т. С. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (50–66)
 Зарицкий А. Ю. см. Баранцевич Н. Е. и др. 9–10 (12–16)
 Звягинцева Т. Н. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (50–66)
 Зыкова А. А. см. Зыков К. А. и др. 3–4 (49–61)
 Зыков К. А., Синицын Е. А., Рвачева А. В., Богатырева А. О., Зыкова А. А., Шаповаленко Т. В. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий 3–4 (49–61)
 Зырянов С. К. см. Бондарева И. Б. и др. 11–12 (31–38)
 Зюзя Ю. Р. см. Можожкина Г. Г. и др. 11–12 (25–30)

Иванкова Т. Д. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)
 Иванушко Л. А. см. Кузнецова Т. А. и др. 5–6 (17–22)
 Илюхина Н. Н. см. Журавлева М. В. и др. 3–4 (27–34)

Казей В. И. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
 Калинина Ю. С. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)
 Калинина Ю. С. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)
 Калиногорская О. С. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)
 Калисничкова Е. Л. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)
 Камбачокова А. А. см. Дадова Л. Ю. и др. 9–10 (54–56)
 Камбачокова З. А. см. Акмеева А. С. и др. 5–6 (35–39)
 Камбачокова З. А. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)
 Камбачокова З. А. см. Дадова Л. Ю. и др. 9–10 (54–56)
 Каменева О. А. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)
 Камнева Н. В. см. Голубкина Е. В. и др. 3–4 (18–26)
 Камнева Н. В. см. Голубкина Е. В. и др. 9–10 (24–29)
 Каневский Б. А. см. Чепур С. В. и др. 7–8 (13–19)
 Капашин А. В. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
 Караваева О. А. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (12–18)
 Карпова С. П., Блажеевский Н. Е. Количественное определение ампициллина тремя независимыми методами с помощью калий гидрогенпероксомоносульфата 1–2 (4–11)
 Карпунин А. В. см. Богущ Т. А. и др. 5–6 (23–29)
 Карташова Н. П. см. Смирнов В. С. и др. 5–6 (4–10)
 Карташова Н. П. см. Ленёва И. А. и др. 5–6 (11–16)
 Кахидов А. М. см. Акмеева А. С. и др. 5–6 (35–39)
 Каширо В. А. см. Батоцыренова Е. Г. и др. 7–8 (20–29)
 Ким О. В., Маджидова Е. Н., Шарипов Ф. Р. Динамика нейрокognитивных показателей на фоне нейропротективной терапии вертебро-базилярной недостаточности симптомами церебральной венозной дисциркуляции 11–12 (39–43)
 Кириченко А. Н. см. Чепур С. В. и др. 7–8 (13–19)
 Кирсанов В. Ю. см. Богущ Т. А. и др. 1–2 (38–46)
 Кирсанов В. Ю. см. Богущ Т. А. и др. 5–6 (23–29)
 Ковалев Е. В. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 (26–32)
 Ковалевская Е. А. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
 Коваленко А. Л. см. Симутис И. С. и др. 3–4 (40–48)
 Коваленко А. Л. см. Коломиец В. М. и др. 5–6 (40–47)
 Коваленко А. Л. см. Батоцыренова Е. Г. и др. 7–8 (20–29)
 Ковтун О. П. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)
 Ковтун О. П. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)
 Козлов В. К. см. Батоцыренова Е. Г. и др. 7–8 (20–29)

- Козлов Р. С. см. Данилов А. И. и др. 5–6 (30–34)
 Кокорин И. А. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
 Кокоулин М. С. см. Кузнецова Т. А. и др. 5–6 (17–22)
 Колоджиева В. В. см. Гончаров А. Е. 5–6 (72–77)
 Коломиец В. М., Алыменко М. А., Коваленко А. Л., Павленко Е. П., Таликова Е. В. Эффективность психологического сопровождения с использованием гепато-иммунопротекторов как предикаторов в лекарственной терапии туберкулеза 5–6 (40–47)
 Коломийцев С. Д. см. Богуш Т. А. и др. 1–2 (38–46)
 Комарова И. А. см. Попов А. Ф. и др. 3–4 (35–39)
 Кормилицина В. Г. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)
 Корноухова Л. А., Эмануэль В. Л., Гурьева Ю. В., Черных И. Г. Влияние расхождений критериев CLSI и EUCAST на интерпретацию чувствительности Enterobacteriaceae к карбапенемам 7–8 (30–37)
 Корчевая Е. Р. см. Смирнов В. С. и др. 5–6 (4–10)
 Косоруков В. С. см. Богуш Т. А. и др. 1–2 (38–46)
 Косоруков В. С. см. Богуш Т. А. и др. 5–6 (23–29)
 Косырева А. М. см. Куделькина В. В. и др. 9–10 (17–23)
 Косачова К. Г. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)
 Кочеровец В. И., Марданлы С. Г. Препараты Нифуроксазида в Российской Федерации. Сообщение первое: номенклатура и химико-фармацевтические характеристики состава препаратов 7–8 (90–99)
 Кравченко А. Ф. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)
 Краснова Н. М., Ефременко С. Г., Евдокимова Н. Е., Филиппова О. И., Чертовских Я. В., Алексеева Е. А., Татаринова О. В., Готовцева А. И., Прокопьев Е. С., Кравченко А. Ф., Венгеровский А. И., Сычев Д. А. Влияние полиморфных маркеров гена NAT2 на эффективность и безопасность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом лёгких по динамике показателей эритроцитарного звена периферической крови 9–10 (30–38)
 Круглова Т. С. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
 Крыжановский С. П. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (62–81)
 Крыжановский С. П. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (50–66)
 Куделькина В. В., Халанский А. С., Алексеева А. И., Гореликов П. Л., Косырева А. М. Комбинация наносомальной формы доксорубина, интерферона альфа и нитроглицирина в терапии крыс Вистар с глиобластомой 101. 8 9–10 (17–23)
 Кудрявцева Т. А. см. Смирнов В. С. и др. 5–6 (4–10)
 Кудрявцева Т. А. см. Ленёва И. А. и др. 5–6 (11–16)
 Кузнецова Т. А. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (62–81)
 Кузнецова Т. А., Персиянова Е. В., Иванушко Л. А., Смолина Т. П., Гажа А. К., Кокоулин М. С., Беседнова Н. Н. Иммуноадьювантная активность экзополисахаридов морских бактерий в условиях нормы и иммуносупрессии 5–6 (17–22)
 Кузнецова Т. А. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (50–66)
 Кулешова С. И., Процак С. А., Романюк Г. Ю., Лисунова С. А., Семенова Е. Н. Оценка возможности выявления микробной контаминации антимикробных препаратов методом фильтрации 11–12 (4–8)
 Курашинова М. Р. см. Дадова Л. Ю. и др. 9–10 (54–56)
- Лазарева И. В. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (57–64)
 Ларионова О. С. см. Гулий О. И. 1–2 (12–18)
 Левитан Б. Н. см. Голубкина Е. В. и др. 3–4 (18–26)
 Левитан Б. Н. см. Голубкина Е. В. и др. 9–10 (24–29)
 Левчук Н. Н. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
 Ленёва И. А. см. Смирнов В. С. и др. 5–6 (4–10)
 Ленёва И. А., Смирнов В. С., Кудрявцева Т. А., Файзулов Е. Б., Грачева А. В., Карташова Н. П., Заплатанов В. А., Петленко С. В. Местная противовирусная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении коронавируса SARS-CoV-2 *in vitro* 5–6 (11–16)
 Лисунова С. А. см. Кулешова С. И. и др. 11–12 (4–8)
 Литвинова М. А., Муравьева Н. В., Белов Б. С. Терапия COVID-19: место антиревматических препаратов 7–8 (83–89)
 Логвина Л. Л. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)
 Луцкинина Е. Е. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)
- Лысенко М. А. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
 Лысенко М. А. см. Журавлева М. В. и др. 3–4 (27–34)
 Львов Н. И. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)
 Лямец Л. Л. см. Данилов А. И. и др. 5–6 (30–34)
- Маджидова Ё. Н. см. Ким О. В. и др. 11–12 (39–43)
 Макавичик С. А. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)
 Макаренко И. Д. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (62–81)
 Малкина Н. Д. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)
 Мальцев О. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)
 Марданлы С. Г. см. Кочеровец В. И. 7–8 (90–99)
 Маркелова Е. В. см. Попов А. Ф. и др. 3–4 (35–39)
 Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Бета-лактамы антибиотики — препараты резерва для лечения лекарственно-резистентного туберкулеза 5–6 (78–85)
 Можоккина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулеза 11–12 (25–30)
 Мохов А. С. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)
 Мругова Т. М. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)
 Муравьева Н. В. см. Литвинова М. А. и др. 7–8 (83–89)
 Мутвина З. Ю. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
 Мясникова И. А. см. Чепур С. В. и др. 7–8 (13–19)
- Никитина Е. В., Цветкова И. А., Калиногорская О. С., Гостев В. В., Беланов С. С., Мохов А. С., Калисникова Е. Л., Гладин Д. П., Агеев В. А., Сидоренко С. В. Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки 11–12 (18–24)
 Носков А. К. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 26–32)
 Носков А. К. см. Аронова Н. В. и др. 7–8 (38–44)
- Орлов Ю. П., Афанасьев В. В., Хиленко И. А. Перспектива вакцинации в условиях гипоксии при COVID-19 1–2 (65–74)
- Павленко Е. П. см. Коломиец В. М. и др. 5–6 (40–47)
 Павлович Н. В., Цимбалистова М. В., Аронова Н. В., Анисимова А. С., Водопьянов С. О., Водопьянов А. С., Гудуева Е. Н., Сагакянц М. М., Ковалев Е. В., Носков А. К. Внебольничные пневмонии бактериальной этиологии и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у коронапозитивных и коронанегативных больных г. Ростова-на-Дону 1–2 (26–32)
 Павлович Н. В. см. Аронова Н. В. и др. 7–8 (38–44)
 Памяти Н. С. Егорова 11–12 (52–53)
 Парфенов С. А. см. Симутис И. С. и др. 3–4 (40–48)
 Паршин В. В. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
 Пасюкова Н. И. и др. см. Селянская Н. А. и др. 3–4 (4–11)
 Персиянова Е. В. см. Кузнецова Т. А. и др. 5–6 (17–22)
 Петерсон А. М. см. Гулий О. И. и др. 1–2 (12–18)
 Петленко С. В. см. Смирнов В. С. и др. 5–6 (4–10)
 Петленко С. В. см. Ленёва И. А. и др. 5–6 (11–16)
 Петров В. И. см. Бунятян Н. Д. и др. 11–12 (44–51)
 Петрова Л. Ю. см. Можоккина Г. Г. и др. 11–12 (25–30)
 Петровский Д. С. см. Симутис И. С. и др. 3–4 (40–48)
 Полева М. В. см. Аронова Н. В. и др. 7–8 (38–44)
 Пономарева А. В. см. Бунятян Н. Д. и др. 11–12 (44–51)
 Попов А. Ф., Маркелова Е. В., Комарова И. А., Бениова С. Н. Сравнительная эффективность применения препаратов Риамиловир и Умифеновир в лечении гриппа 3–4 (35–39)
 Попов Д. А. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)
 Попов С. В. см. Стуров Н. В. и др. 7–8 (100–110)
 Портной Ю. А. см. Голикова М. В. и др. 3–4 (12–17)
 Потешкина Н. Г. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)
 Прокофьев А. Б. см. Журавлева М. В. и др. 3–4 (27–34)
 Прокофьев А. Б. см. Бунятян Н. Д. и др. 11–12 (44–51)
 Прокофьев Е. С. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)
 Пронин А. А. см. Галегов Г. А. 5–6 (86–87)

Профессору Николаю Сергеевичу Егорову — 100 лет! 1–2 (75–76)

Процак С. А. см. Кулешова С. И. и др. 11–12 (4–8)

Пунченко О. Е. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)

Пишеничникова В. В. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)

Пищуков К. Р. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)

Равчеева А. Б. см. Богущ Т. А. и др. 1–2 (38–46)

Рвачева А. В. см. Зыков К. А. и др. 3–4 (49–61)

Резникова Т. С. см. Журавлева М. В. и др. 9–10 (39–53)

Родионов Б. А. см. Журавлева М. В. и др. 3–4 (27–34)

Романюк Г. Ю. см. Кулешова С. И. и др. 11–12 (4–8)

Рукавишников Е. А. см. Богущ Т. А. и др. 1–2 (38–46)

Рябинина О. М. см. Богущ Т. А. и др. 5–6 (23–29)

Сабитов А. У., Сорокин П. В., Дашутина С. Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 1–2 (33–37)

Сабитов А. У., Ковтун О. П., Бацкалевич Н. А., Мальцев О. В., Жданов К. В., Эсаулenco Е. В., Тихонова Е. П., Калинин Ю. С., Сорокин П. В., Чепур С. В., Степанов А. В. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции 5–6 (48–57)

Сагакянц М. М. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 (26–32)

Садыхова В. С. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)

Самойлова А. Г. см. Можожкина Г. Н. и др. 5–6 (78–85)

Самойлова А. Г. см. Можожкина Г. Г. и др. 11–12 (25–30)

Самсоник С. А. см. Богущ Т. А. и др. 5–6 (23–29)

Самсонова И. В. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)

Сарбашиева М. М. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)

Селянская Н. А., Егизарян Л. А., Ежова М. И., Пасюкова Н. И., Водопьянов С. О. Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов, выделенных из

объектов окружающей среды в России в 2019 г. 3–4 (4–11)

Семенова Е. Н. см. Кулешова С. И. и др. 11–12 (4–8)

Сереброва С. Ю. см. Журавлева М. В. и др. 9–10 (39–53)

Сидоренко С. В. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)

Сидоренко С. В. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)

Симутис И. С., Бояринов Г. А., Юрьев М. Ю., Петровский Д. С., Коваленко А. Л., Парфенов С. А. Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19 3–4 (40–48)

Синёва О. Н. Выделение актиномицетов редких родов — продуцентов антибиотиков из почв с применением

сока *Aloe arborescens* 9–10 (4–11)

Синицын Е. А. см. Зыков К. А. и др. 3–4 (49–61)

Смирнов В. С., Ленёва И. А., Кудрявцева Т. А., Файзулов Е. Б., Заплутанов В. А., Петленко С. В., Карташова Н. П., Грачёва А. В., Корчевая Е. Р. Возможности подавления цитопатогенного действия коронавируса SARS-CoV-2 по результатам изучения противовирусной активности пре-

парата Цитовир-3 *in vitro* 5–6 (4–10)

Смирнов В. С. см. Ленёва И. А. и др. 5–6 (11–16)

Смирнова А. В. см. Чепур С. В. и др. 7–8 (13–19)

Смолина Т. В. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)

Смолина Т. П. см. Кузнецова Т. А. и др. 5–6 (17–22)

Соболев П. Д. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)

Сорокин В. М. см. Голубкина Е. В. и др. 3–4 (18–26)

Сорокин В. М. см. Голубкина Е. В. и др. 9–10 (24–29)

Сорокин П. В. см. Сабитов А. У. и др. 1–2 (33–37)

Сорокин П. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)

Сорокин П. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)

Сорокин П. В. см. Чепур С. В. и др. 7–8 (13–19)

Степанов А. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)

Степанов А. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)

Стоянова Л. Г. Рецензия на монографию А. В. Олескина, Б. А. Шендерова, В. С. Роговского «Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин. Роль нейромедиаторов» 3–4 (99–100)

Стоянова Л. Г. см. Дбар С. Д. 9–10 (64–80)

Структова Е. Н. см. Голикова М. В. и др. 3–4 (12–17)

Стуров Н. В., Попов С. В., Жуков В. А. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей 7–8 (100–110)

Суворова М. П. см. Яковлев С. В. и др. 3–4 (82–98)

Сулян О. С. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (57–64)

Сулян О. С., Агеев В. А., Сухинин А. А., Агеев И. В., Абгарян С. Р., Макавчик С. А., Каменева О. А., Косякова К. Г., Мругова Т. М., Попов Д. А., Пунченко О. Е., Сидоренко С. В. Ассоциированная устойчивость к полимиксину и беталактамам *Escherichia coli*, выделенных от людей и животных 11–12 (9–17)

Сумарукова И. Г. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)

Сухинин А. А. см. Агеев В. А. и др. 1–2 (57–64)

Сухинин А. А. см. Сулян О. С. и др. 11–12 (9–17)

Сычев Д. А. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)

Тагирова Т. Ш. см. Акмеева А. С. и др. 5–6 (35–39)

Таликова Е. В. см. Коломиец В. М. и др. 5–6 (40–47)

Тамбиев А. Р. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)

Татаринова О. В. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)

Таукенова Л. М. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)

Терехова Л. П. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)

Тихонова Е. П. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)

Тихонова Е. П. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)

Тлапшюкова Л. Б. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)

Умерова А. Р. см. Голубкина Е. В. и др. 3–4 (18–26)

Умерова А. Р. см. Голубкина Е. В. и др. 9–10 (24–29)

Файзулов Е. Б. см. Смирнов В. С. и др. 5–6 (4–10)

Файзулов Е. Б. см. Ленёва И. А. и др. 5–6 (11–16)

Федянина Л. Н. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (62–81)

Филимонова А. В. см. Голикова М. В. и др. 3–4 (12–17)

Филиппова О. И. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)

Фирсов А. А. см. Голикова М. В. и др. 3–4 (12–17)

Фомина Д. С. см. Загребнева А. И. и др. 1–2 (47–56)

Халанский А. С. см. Куделькина В. В. и др. 9–10 (17–23)

Хиленко И. А. см. Орлов Ю. П. и др. 1–2 (65–74)

Цветкова И. А. см. Никитина Е. В. и др. 11–12 (18–24)

Цимбалистова М. В. см. Павлович Н. В. и др. 1–2 (26–32)

Цимбалистова М. В. см. Аронова Н. В. и др. 7–8 (38–44)

Ченкуров М. С. см. Бондарева И. Б. и др. 11–12 (31–38)

Чепур С. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)

Чепур С. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)

Чепур С. В., Смирнова А. В., Кириенко А. Н., Мясникова И. А., Каневский Б. А., Сорокин П. В. Исследование активности препарата риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках 7–8 (13–19)

Черенкова А. И. см. Гордеев И. Г. и др. 1–2 (19–25)

Черных И. Г. см. Корноухова Е. Г. и др. 7–8 (30–37)

Чертовских Я. В. см. Краснова Н. М. и др. 9–10 (30–38)

Чудопал С. М. см. Арамисова Р. М. и др. 7–8 (45–49)

Шаваева Ф. В. см. Дадова Л. Ю. и др. 9–10 (54–56)

Шаповаленко Т. В. см. Зыков К. А. и др. 3–4 (49–61)

Шарабанов А. В. см. Батоцыренова Е. Г. и др. 7–8 (20–29)

Шарапченко С. О. см. Демьянкова М. В. и др. 7–8 (4–12)

Шарипов Ф. Р. см. Ким О. В. и др. 11–12 (39–43)

Шаталова О. В. см. Бунятян Н. Д. и др. 11–12 (44–51)

Щелканов М. Ю. см. Беседнова Н. Н. и др. 3–4 (62–81)

Щелканов М. Ю. см. Беседнова Н. Н. и др. 7–8 (50–66)

Элиас Э. А. см. Акмеева А. С. и др. 5–6 (35–39)
Эмануэль В. Л. см. Корноухова Е. Г. и др. 7–8 (30–37)
Эсауленко Е. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (48–57)
Эсауленко Е. В. см. Сабитов А. У. и др. 5–6 (58–71)

Юрьев М. Ю. см. Симутис И. С. и др. 3–4 (40–48)

Яковлев С. В. см. Журавлева М. В. и др. 3–4 (27–34)

Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О. Цефепим/сульбактам — новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжёлых инфекций в стационаре и реализации карбапенемозамещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности 3–4 (82–98)
Яковлев С. В. Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями 7–8 (67–82)

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

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

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

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

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

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

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

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

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

8. В **формулах** должны быть чётко **размечены все элементы**: строчные (м) и прописные (М) буквы, синим 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, О — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

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

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

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

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

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

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

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

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

Lang P.O., Michel J.P., Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. Gerontology. 2009; 55 (5): 539–549.

Если статья написана на кириллице и у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Если нет официального перевода, то нужно привести транслитерацию всей ссылки сразу после ссылки в оригинальном исполнении. В конце ссылки в квадратных скобках вставляется *in Russian*, без точки в конце:

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Валидация опросника для скрининга синдрома старче-

ской астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 30 (2): 236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. Validacija oprosnika dlja 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.



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ
НЕЙРОПРОТЕКТОР ДЛЯ АКТИВАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА
КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ¹

Способствует:

- усилению интенсивности аэробного гликолиза в нервных клетках;
- активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот в нервной ткани;
- стимулированию синтеза γ -аминомасляной кислоты в нейронах;
- увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии;
- улучшению коронарного и мозгового кровотоков.



¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №50, №100. Регистрационный номер ЛС-001767 от 13.09.2011
Раствор для внутривенного применения. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016. РЕКЛАМА