

ISSN 0235-2990

# АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 61



1-2'2016

Научно-практический журнал



## Учредители:

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

Государственный научный  
центр по антибиотикам

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

«Antibiotics and Chemotherapy»

Issued 12 times a year  
Since 1956

## АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а.  
ГНЦА

Тел.: 8-499-611-20-77

Факс: 8-499-611-42-38

E-mail: journalgnca@yandex.ru

Зав. редакцией Л. Б. Смирнова

Корректор: А. Н. Лобусева

## ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: 8-499-611-20-77

Факс: 8-499-611-42-38

E-mail: gncajournal@yandex.ru

Л. И. Гусак

## ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»



Издательство  
**ОКИ**

Подписка по каталогу Роспечать:

- индекс **71404** — для индивидуальных подписчиков
- индекс **71405** — для предприятий и организаций

Подписка через объединённый каталог  
«Пресса России»:

- индекс **10659** — для индивидуальных подписчиков
- индекс **10660** — для предприятий и организаций

Журнал зарегистрирован  
в Комитете РФ по печати  
Рег. свид. № 01110694 от 25 мая 1993 г.

Установочный тираж 5000 экз.

© ГНЦА 2016

Типография:

ООО «Литера»

Дата выхода: 08.03.2016

Свободная цена

# АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

Том 61

1—2'2016

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
MONTHLY JOURNAL

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

Зам. главного редактора — к. м. н. Буданов С. В.

Отв. секретарь — к. м. н. Гучев И. А.

Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Член-корр РАМН, проф., д. м. н. Белоусов Ю. Б.

Проф., д. м. н. Белобородов В. А.

Проф. Говорун В. М.

Проф. Гомберг М. А.

Д. б. н. Даниленко В. Н.

Проф. Клишко Н. Н.

Акад. РАМН, проф., д. м. н. Лобзин Ю. В.

Проф., д. м. н. Никитин А. В.

Проф., д. х. н. Преображенская М. Н.

Проф. Руднов В. А.

Проф. Тишков В. Н.

Проф., д. б. н. Фирсов А. А.

Проф., д. м. н. Яковлев С. В.

Проф. Яроцкий С. В.

Научные редакторы

к.м.н. Кузнецова С. М.

к.б.н. Белявская И. В.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беседнова Н. Н.

Бибикова М. В.

Васильев А. Н.

Волжанин В. М.

Дмитриева Н. В.

Долгова Г. В.

Захарова Ю. А.

Зуева Л. П.

Ильина Е. Н.

Клясова Г. А.

Ленёва И. А.

Митрохин С. Д.

Романцов М. Г.

Сычев Д. А.

Тец В. В.

Цыбанев А. А.

Ших Е. В.

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

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

### Оригинальные статьи

Гулий О. И., Бунин В. Д., Ларионова О. С.,  
Жничкова Е. Г., Балко А. Б., Игнатов О. В.  
Изменение электрофизических свойств клеток  
*Escherichia coli* при действии левомицетина  
и тетрациклина

### В помощь практикующему врачу

Рублева Н. В., Коломиец В. М., Кочеткова Е. Я.  
Лечебно-реабилитационные мероприятия  
у больных туберкулёзом лёгких с разной  
приверженностью к лечению

### Фармакоэпидемиология

Белькова Ю. А., Рачина С. А., Козлов Р. С., Мищенко В. М.,  
Павлюков Р. А., Абубакирова А. И., Бережанский Б. В.,  
Елисева Е. В., Зубарева Н. А., Карпов И. А., Копылова И. А.,  
Палютин Ш. Х., Портнягина У. С., Прибыткова О. В.,  
Самуйло Е. К.  
Потребление и затраты на системные антимикробные  
препараты в хирургических отделениях многопрофильных  
стационаров Российской Федерации  
и Республики Беларусь: результаты многоцентрового  
фармакоэпидемиологического исследования

### Обзоры

Беседнова Н. Н., Ковалев Н. Н., Запорожец Т. С.,  
Кузнецова Т. А., Гажа А. К.  
Головоногие моллюски — источники новых  
антимикробных субстанций  
Гучев И. А., Клочков О. И., Синопальников А. И.  
Профилактика вспышек внебольничной пневмонии  
полисахаридной пневмококковой вакциной: анализ  
перспектив применения для силовых структур России

### По страницам журналов 53 Abstracts

### Original Papers

3 Guliy O. I., Bunin V. D., Larionova O. S.,  
Zhnichkova E. G., Balko A. B., Ignatov O. V.  
Change of Electrophysical Properties  
of *Escherichia coli* Cells Due to Levomycetin  
and Tetracycline Action

### Guidelines for Practitioners

9 Rubleva N. V., Kolomiets V. M., Kochetkova E. Ya.  
Therapy and Rehabilitation of Patients  
with Pulmonary Tuberculosis and Different  
Treatment Adherence

### Pharmacoepidemiology

15 Belkova Yu. A., Rachina S. A., Kozlov R. S., Mishchenko V. M.,  
Pavlyukov R. A., Abubakirova A. I., Berezhanskiy B. V.,  
Eliseeva E. V., Zubareva N. A., Karpov I. A., Kopylova I. A.,  
Palyutin Sh. Kh., Portnyagina U. S., Pribytkova O. V.,  
Samuylo E. K.  
Systemic Antimicrobials Consumption and Expenditures  
in Departments of Surgery of Multi-Profile Hospitals  
in the Russian Federation and the Republic of Belarus:  
Results of Multicentre Pharmacoepidemiological Study

### Reviews

32 Besednova N. N., Kovalev N. N., Zaporozhets T. S.,  
Kuznetsova T. A., Gazha A. K.  
Cephalopods, as a Source  
of New Antimicrobial Substances  
43 Guchev I. A., Klochkov O. I., Sinopalnikov A. I.  
Prophylaxis of Community-Acquired Pneumonia Outbreaks  
with Pneumococcal Polysaccharide Vaccine.  
Prospects Analysis for Russian Military Community

\* 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.

# Изменение электрофизических свойств клеток *Escherichia coli* при действии левомецетина и тетрациклина

О. И. ГУЛИЙ<sup>1,2,3</sup>, В. Д. БУНИН<sup>4</sup>, О. С. ЛАРИОНОВА<sup>2</sup>, Е. Г. ЖНИЧКОВА<sup>2</sup>, А. Б. БАЛКО<sup>5</sup>, О. В. ИГНАТОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов

<sup>2</sup> Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов

<sup>3</sup> Саратовский научно-исследовательский ветеринарный институт РАН, Саратов

<sup>4</sup> EloSystem GbR, Берлин

<sup>5</sup> Институт микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного НАН Украины, Киев, Украина

## Change of Electrophysical Properties of *Escherichia coli* Cells Due to Levomycetin and Tetracycline Action

O. I. GULIY<sup>1,2,3</sup>, V. D. BUNIN<sup>4</sup>, O. S. LARIONOVA<sup>2</sup>, E. G. ZHNICHKOVA<sup>2</sup>, A. B. BALKO<sup>5</sup>, O. V. IGNATOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, Saratov

<sup>2</sup> N. I. Vavilov Saratov State Agrarian University, Saratov

<sup>3</sup> Saratov Research Veterinary Institute, Russian Academy of Sciences, Saratov

<sup>4</sup> EloSystem GbR, Berlin

<sup>5</sup> Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

Исследовано влияние антибиотиков ингибиторов белкового синтеза хлорамфеникола и тетрациклина на электрофизические свойства клеток *Escherichia coli* K-12. Установлено, что существенные изменения в ориентационных спектрах (ОС) суспензий клеток, инкубированных с различными концентрациями хлорамфеникола, имели место только на первых пяти частотах ориентирующего электрического поля (10—1000 кГц). При инкубации клеток с хлорамфениколом (1,5 мкг/мл) и с тетрациклином (1,7 мкг/мл) изменений ОС клеточных суспензий не зарегистрировано. Показано, что значительное изменение величины электрооптического сигнала происходит при одновременной инкубации клеток K-12 с хлорамфениколом (1,5 мкг/мл) и тетрациклином (1,7 мкг/мл), что объясняется синергидным действием двух антибиотиков. Таким образом, с использованием результатов электрооптического анализа установлена возможность регистрации усиления антибактериального эффекта при совместном действии хлорамфеникола и тетрациклина. Проводились дополнительные контрольные эксперименты методом посева клеток на питательную среду LB с хлорамфениколом и тетрациклином. Полученные данные дают основания предположить достаточную эффективность электрофизических методов для изучения воздействия антибиотиков на микроорганизмы.

**Ключевые слова:** *Escherichia coli*, электрооптические характеристики клеточных суспензий, хлорамфеникол, тетрациклин.

The effect of chloramphenicol and tetracycline, as inhibitors of protein synthesis, on electrophysical properties of *Escherichia coli* K-12 cells was investigated. Significant changes in the orientation spectra (OS) of the cell suspensions incubated with various concentrations of chloramphenicol were observed only at the first five frequencies of the electric field (10-1000 kHz). When the cells were exposed to chloramphenicol (1.5 mcg/ml) or tetracycline (1.7 mcg/ml), no changes in the OS were recorded. Significant changes in the electrooptic signal were observed, when the K-12 cells were simultaneously incubated with chloramphenicol (1.5 mcg/ml) and tetracycline (1.7 mcg/ml), that could be due to the synergistic action of the antibiotics. Therefore, the electrooptic analysis provided registration of higher antibacterial effect with the simultaneous use of chloramphenicol and tetracycline. Additional control experiments with the cell culture on the LB nutrient medium containing chloramphenicol and tetracycline were performed. The results suggested that the use of electrophysical methods for investigation of antibiotics effect on microorganisms was rather efficient.

**Key words:** *Escherichia coli*, cell suspensions electrooptic characteristics, chloramphenicol, tetracycline.

## Введение

В результате действия антибиотиков на микробные клетки происходит ускорение или замедление определённой реакции обмена или изменение проницаемости мембран по отношению к специфичным ионам или молекулам, что в свою очередь приводит к изменению электрофизичес-

ких свойств микробных клеток. Последние отражаются в изменениях электрооптических (ЭО) характеристик клеточных суспензий, регистрируемых в экспериментах с использованием ориентации клеток в электрическом поле.

Хлорамфеникол — антибиотик широкого спектра действия, является ингибитором белкового синтеза. Основной механизм антибиотического действия хлорамфеникола связан с нарушением белкового синтеза на стадии переноса аминокислот от аминоацил-тРНК на рибосомы.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: 410049 Саратов, просп. Энтузиастов, 13. ИБФРМ РАН

Считается, что он инактивирует ферментативную систему, катализирующую образование пептидной связи в рибосомной системе белкового синтеза [1–2]. Имеются данные об усилении антибактериального эффекта хлорамфеникола при применении с другими антибиотиками, например, с тетрациклином [1]. Тетрациклин — антибиотик широкого спектра действия. Механизм его действия обусловлен ингибированием связывания аминоацил-тРНК с А местом рибосомы на 30S рибосомной субъединице [1–3].

Можно предположить, что нарушения биохимических процессов в микробных клетках в результате действия антибиотических ингибиторов белкового синтеза должны приводить к изменению электрофизических свойств микробных клеток.

Целью данной работы является оценка изменений электрофизических свойств микробных клеток *Escherichia coli* при сочетанном применении хлорамфеникола и тетрациклина.

## Материал и методы

В работе использовали бактерии *Escherichia coli* K-12, полученные из коллекции Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (г. Саратов).

*E. coli* K-12 выращивали на жидкой питательной среде следующего состава (г/л): NaCl — 10; дрожжевой экстракт — 5; пептон — 5. Культивирование проводили в аэробных условиях на круговой качалке (160 об/мин) при постоянной температуре 30°C в течение суток. Выращенные клетки использовали для ЭО исследований.

**Подготовка клеток к анализу.** Перед проведением анализа клетки отмывали трёхкратным центрифугированием при 2800×g в течение 5 мин, затем ресуспендировали в небольшом количестве дистиллированной воды (электропроводность 1,8 мкS/см). Для устранения конгломератов суспензию клеток вновь центрифугировали при 110×g в течение 1 мин и использовали суспензию, оставшуюся в надосадочной жидкости. Затем доводили оптическую плотность подготовленной суспензии OD<sub>670</sub> для каждого вида использованных микроорганизмов до 0.4–0.42.

**Измерение ориентационных спектров клеток.** Измерения проводились на электрооптическом анализаторе ELUS, разработанном в Государственном научном центре прикладной микробиологии (Оболensk, Моск. обл.), при длине волны света 670 нм (относительно вакуума) по методике [4]. Использовали дискретный набор частот ориентирующего электрического поля: 10, 52, 104, 502, 1000, 5020, и 10000 кГц. Ориентационный спектр (ОС) представлялся в виде частотной зависимости разности значений оптической плотности суспензий δOD, измеренных при распространении пучка неполяризованного света вдоль и поперек направления ориентирующего поля. Эта разность была нормирована на значение оптической плотности при хаотической ориентации клеток. Есть основания допустить, что общий вид ОС при подобранных экспериментальных условиях (длина волны света, амплитуда напряжённости ориентирующего электрического поля и др.) определяется, главным образом, частотной зависимостью анизотропии поляризуемости клеток [5–7].

## Результаты исследования

Известно, что сочетание нескольких лекарственных препаратов оказывается более эффективным, нежели использование каждого из них по-

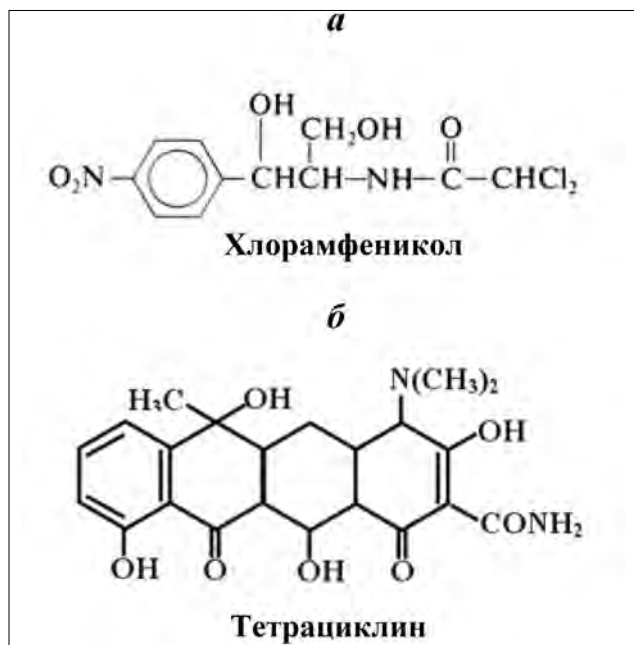


Рис. 1. Структурные формулы хлорамфеникола (а) и тетрациклина (б).

рознь. Для предупреждения возникновения устойчивых форм микроорганизмов часто применяют одновременно два и более антибиотика. Одновременное использование двух или нескольких антибиотиков рекомендуют в том случае, когда хорошо известны их свойства и вызываемый каждым из них эффект. Синергизм при воздействии двух веществ на микробную клетку может быть обусловлен: 1) влиянием одного из антибиотиков на транспорт в клетку другого; 2) освобождением одним антибиотиком внутриклеточного акцептора для другого; 3) торможением одним антибиотиком образования фермента, разрушающего второй антибиотик [8, 9].

Нами проводились эксперименты по регистрации изменений электрофизических (ЭФ) свойств клеток при одновременном действии хлорамфеникола и тетрациклина. Поскольку данные антибиотики активны в отношении большого числа грамотрицательных палочек, в качестве модели использовались микробные клетки *E. coli*. При использовании ряда антибиотиков большое значение имеет определение оптимальных доз препаратов с учётом их синергидного действия. Оптимальными являются такие дозы антибиотиков, при которых концентрация антибиотиков в 2–3 раза превышает величину его минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении возбудителя.

Хлорамфеникол — антибиотик широкого спектра действия, является ингибитором белкового синтеза. Структурная формула представлена на рис. 1, а. Антибиотик действует на белковый синтез микробной клетки, связываясь с 50S-

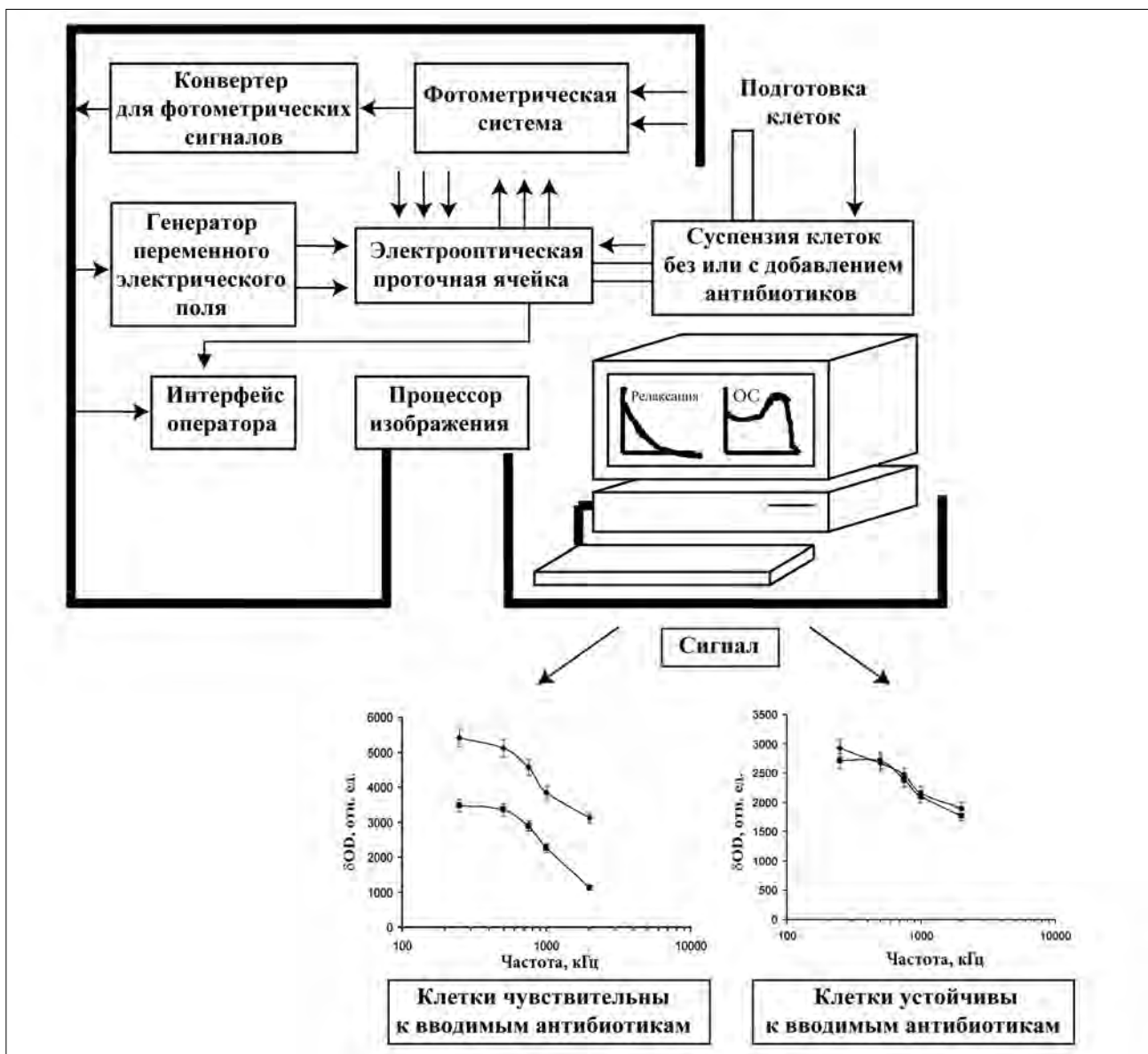


Рис. 2. Общая схема прибора (электрооптический анализатор ELUS) и измерений.

субъединицей рибосом. Действие это является обратимым: при прекращении контакта клетки с антибиотиком белковый синтез восстанавливается, что объясняет бактериостатический эффект антибиотика [1].

Поскольку МПК хлорамфеникола в отношении клеток *E.coli* находится в пределе 0,5–2,0 мкг/мл, нами изучалась динамика изменений электрофизических свойств микробных клеток *E.coli* модельного штамма К-12 при воздействии хлорамфеникола в концентрации 1,5 мкг/мл. Общая схема прибора и измерений представлена на рис. 2. В ходе эксперимента в суспензию клеток *E.coli* штамма К-12 добавляли хлорамфеникол до конечной концентрации 1,5 мкг/мл и регистрировали изменения ЭФ свойств клеток после 5, 15, 30, 60 и 150 мин воздействия антибиотика. В результате проведенных исследований

было показано (рис. 3, а), что значительных изменений величины ЭО сигнала суспензии клеток не зафиксировано.

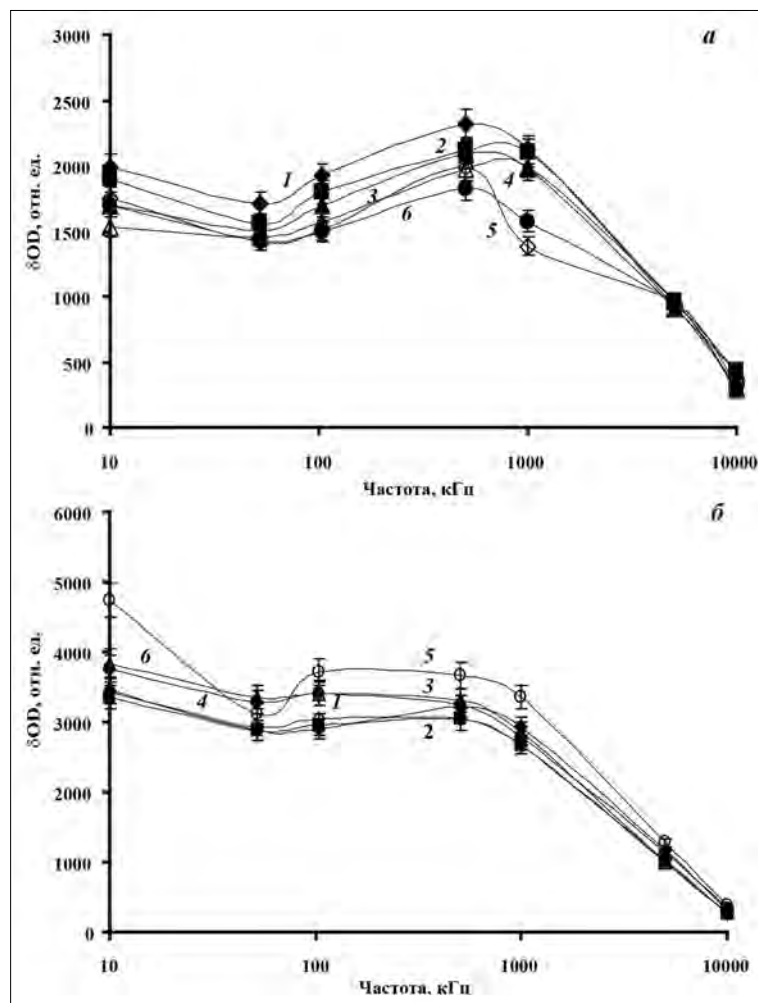
В качестве контроля полученных результатов проводился посев клеток на питательную среду LB с хлорамфениколом (1,5 мкг/мл). Затем культура инкубировалась при постоянной температуре 30°C в течение суток, показано, что на среде соответствующего состава наблюдался рост культуры: хлорамфеникол в данной концентрации не оказывает воздействие на клетки изучаемого штамма.

На следующем этапе работы изучались изменения величины ЭО сигнала клеток *E.coli* при действии тетрациклина. Тетрациклин — антибиотик широкого спектра действия. Структурная формула представлена на рис. 1, б. Механизм действия тетрациклина обусловлен

ингибированием связывания аминокил-тРНК с А местом рибосомы на 30S рибосомной субъединице [2–3]. Тетрациклин обладает близкой активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных палочек (особенно в отношении клеток *E.coli*). В низких концентрациях он характеризуется бактериостатическим действием. Предварительно нами проводились эксперименты по оценке изменений ЭО характеристик микробных клеток К-12 при инкубации с разными концентрациями тетрациклина. Минимальная подавляющая концентрация для большинства штаммов *E.coli* колеблется в пределах 1–25 мкг/мл, поэтому в наших экспериментах изучалась динамика изменений ЭО параметров клеток К-12 при действии тетрациклина в концентрации 1,7 мкг/мл. Для этого к суспензии клеток добавлялся тетрациклин в конечной концентрации 1,7 мкг/мл, затем суспензия клеток инкубировалась при 30°C разное время (5, 15, 30, 60 и 150 мин), подготавливалась для анализа и использовалась для регистрации ЭО параметров клеточной суспензии. В результате проведённых исследований было показано (рис. 3, б), что при действии используемой концентрации тетрациклина во всём используемом временном диапазоне значительных изменений ЭО параметров клеточной суспензии К-12 не происходит. Полученные результаты могут быть объяснены ограничением проникновения антибиотика внутрь клетки. Несмотря на то что тетрациклин относится к антибиотикам широкого спектра действия, внешняя мембрана грамотрицательных бактерий может до известной степени ограничивать их проникновение в клетку [3].

В качестве контроля проводился посев клеток на питательную среду LB с тетрациклином (1,7 мкг/мл). Затем культура инкубировалась при постоянной температуре 30°C в течение суток, при этом наблюдался рост культуры.

Согласно литературным источникам, антибактериальный эффект хлорамфеникола удаётся повысить при сочетании с тетрациклином. Поэтому на следующем этапе изучалось изменение ЭО параметров клеточной суспензии штамма К-12 при одновременном действии хлорамфеникола и тетрациклина. Для этого к суспензии клеток одновременно добавляли хлорамфеникол в концентрации 1,5 мкг/мл

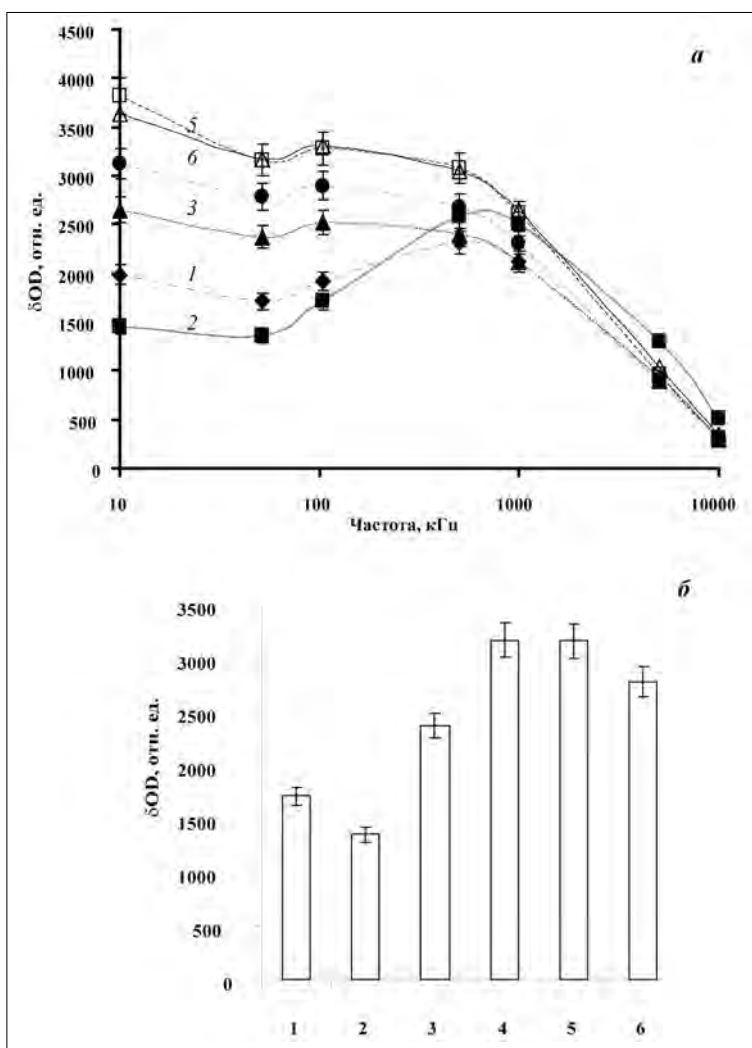


**Рис. 3.** Динамика изменения ориентационных спектров (ОС) клеток *E.coli* К-12, инкубированных с хлорамфениколом (а) 1,5 мкг/мл, и тетрациклином (б) 1,7 мкг/мл.

(1) – контроль суспензия клеток без добавления антибиотиков; (2) – 5 мин; (3) – 15 мин; (4) – 30 мин; (5) – 60 мин; (6) – 150 мин.

(при которой значительных изменений ЭО сигнала не происходило — см. рис. 3, а) и тетрациклин в концентрации 1,7 мкг/мл, при которой также не зафиксировано изменений величины ЭО сигнала суспензии клеток (см. рис. 3, б). Изменения ОС регистрировались через 5, 15, 30, 60 и 150 мин инкубации при 30°C. В результате проведённых исследований (рис. 4) было показано незначительное уменьшение величины ЭО сигнала через 5 мин инкубации, что, вероятно, соответствует адсорбции антибиотиков на поверхности клеток. Через 15 мин инкубации наблюдается значительное увеличение величины ЭО сигнала, а максимальное увеличение сигнала происходит через 30 мин инкубации с двумя антибиотиками. Для удобства представления экспериментальных данных была использована величина ЭО сигнала суспензии клеток при частоте электрического поля 52 кГц.





**Рис. 4.** Динамика изменения ОС (а) и изменение значений электрооптического (ЭО) сигнала (б) при частоте ориентирующего поля 52 кГц клеток *E.coli* К-12, инкубированных с хлорамфениколом (1,5 мкг/мл) и тетрациклином (1,7 мкг/мл).

(1) – контроль суспензия клеток без добавления антибиотиков; (2) – 5 мин; (3) – 15 мин; (4) – 30 мин; (5) – 60 мин; (6) – 150 мин.

Для контроля полученных результатов проводился посев клеток на питательную среду LB, содержащую левомицетин (1,5 мкг/мл) и тетрациклин (1,7 мкг/мл). Затем клетки инкубировались при постоянной температуре 30°C в течение су-

ток. Рост культуры на среде данного состава не наблюдался.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что при одновременной инкубации суспензии клеток *E.coli* К-12 с антибиотиками ингибиторами белкового синтеза хлорамфениколом и тетрациклином существенно изменяются их электрофизические свойства, в то время как значительного изменения ЭО параметров клеток при действии низких концентраций отдельно взятых изучаемых препаратов не выявлено. Полученные результаты изменения величины ЭО сигнала при одновременной инкубации клеток *E.coli* К-12 с хлорамфениколом и тетрациклином могут быть объяснены синергидным действием использованных антибиотиков, поскольку известно, что при совместном применении ряда антибиотиков происходит усиление антимикробного эффекта по сравнению с действием отдельно взятых препаратов. Синергизм при воздействии хлорамфеникола и тетрациклина на одну и ту же микробную клетку может быть обусловлен влиянием одного из антибиотиков на транспорт в клетку другого. Заметим, что тетрациклин в концентрации 1,7 мкг/мл и хлорамфеникол в концентрации 1,5 мкг/мл практически не оказывали влияние на величину ЭО сигнала клеток.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования метода ЭО анализа клеточных суспензий для изучения синергидного воздействия антибиотиков на бактериальные клетки и определения их чувствительности к антибиотикам. В том числе показана эффективность электрофизических методов анализа микробных клеток для регистрации синергидного антимикробного эффекта антибиотиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бриан Л.Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам. М.: Медицина, 1984; 124–135. / Brian L.E. Bakterial'naja rezistentnost' i chuvstvitel'nost' k химиопрепаратам. М.: Медицина, 1984; 124–135. [in Russian]
2. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Наука, 1986; 528. / Egorov N.S. Osnovy uchenija ob antibiotikah. М.: Nauka, 1986; 528. [in Russian]
3. Сазыкин Ю.О., Навашин П.С. Антибиотики и оболочка бактериальной клетки. Итоги науки и техники. ВИНТИ. Серия Биотехнология. М.: 1991; 31: 128–149. / Sazykin Ju.O., Navashin P.S. Antibiotiki i obolochka bakterial'noj kletki. Itogi nauki i tehniki. VINI-TI. Serija Biotehnologija. М.: 1991; 31: 128–149. [in Russian]
4. Ignatov O.V., Guliy O.I., Shchyogolev S.Yu., Bunin V.D., Ignatov V.V. Effect of *p*-nitrophenol metabolites on microbial-cell electro-optical characteristics. FEMS Microbiol Lett 2002; 214: 81–86.
5. Мирошников А., Фомченков В.М., Иванов А.Ю. Электрофизический анализ и разделение клеток. М.: Наука, 1986; 109–143. / Miroshnikov A., Fomchenkov V.M., Ivanov A.Ju. Jelektrofizicheskiy analiz i razdelenie kletok. М.: Nauka, 1986; 109–143. [in Russian]
6. Bunin V.D., Voloshin A.G. Determination of cell structures, electrophysical parameters, and cell population heterogeneity. J Colloid Interface Sci 1996; 180: 122–126.
7. Bunin V.D., Voloshin A.G., Bunin, Z.F., Shmelev V.A. Electrophysical monitoring of culture process of recombinant *Escherichia coli* strains. Biotechnol Bioengineer 1996; 51: 720–724.
8. Маршелл Э. Биофизическая химия. М.: Мир, 1981; 1: 347–358. / Marshall Je. Biofizicheskaja himija. М.: Mir, 1981; 1: 347–358.
9. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982; 183–197; 237–242. / Navashin S.M., Fomina I.P. Racional'naja antibiotikoterapija. М.: Medicina, 1982; 183–197; 237–242. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Гулий Ольга Ивановна* — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук, профессор кафедры микробиологии, биотехнологии и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова; ведущий научный сотрудник Саратовского научно-исследовательского ветеринарного института Российской академии наук, Саратов. E-mail: gulyi\_olga@mail.ru.

*Бунин Виктор Дмитриевич* — д.т.н., научный руководитель фирмы EloSystem GbR, Берлин, Германия

*Ларионова Ольга Сергеевна* — д.б.н., заведующий кафедрой микробиологии, биотехнологии и химии ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов

*Жничкова Елена Григорьевна* — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, биотехнологии и химии ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова, Саратов

*Игнатов Олег Владимирович* — д.б.н., заведующий лабораторией физиологии микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук Саратов

*Балко Александр Богданович* — к.б.н., научный сотрудник отдела антибиотиков Института микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного НАН Украины, Киев, Украина

# Лечебно-реабилитационные мероприятия у больных туберкулёзом лёгких с разной приверженностью к лечению

Н. В. РУБЛЕВА<sup>1</sup>, В. М. КОЛОМИЕЦ<sup>1</sup>, Е. Я. КОЧЕТКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск

<sup>2</sup> Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом, Москва

## Therapy and Rehabilitation of Patients with Pulmonary Tuberculosis and Different Treatment Adherence

N. V. RUBLEVA<sup>1</sup>, V. M. KOLOMIETS<sup>1</sup>, E. YA. KOCHETKOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University, Kursk

<sup>2</sup> Moscow City Research and Practical Centre for Tuberculosis Control, Moscow

Изучены особенности течения туберкулёза лёгких в зависимости от форм заболевания и повышение эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий при включении в схемы терапии препарата Циклоферон. Проведено двухэтапное исследование: на первом этапе проанализированы данные 358 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких в фазе инфильтрации (93 пациента) и распада (89 пациентов) и 176 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. На втором этапе проведено сравнение эффективности схем лечения пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. Все пациенты получали интенсивную фазу этиотропной терапии. Кроме того, в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий 56 больных (первая группа) получали Циклоферон внутримышечно по 0,25×2 раза в неделю, курс не менее 16 инъекций; 60 больных (вторая группа) — препарат Омега-3, 30 пациентов (третья группа) — стандартный комплекс (витамины, общеукрепляющие средства) и пациентам четвертой группы (30 больных) была проведена только этиотропная терапия. Подтверждено, что к факторам, способствующим развитию и утяжелению туберкулёзного процесса, относятся, помимо прочего, наличие фазы распада в момент выявления случая заболевания, высокая устойчивость возбудителя к противотуберкулёзным препаратам, низкая приверженность к лечению, социальная дезадаптация и особенности психофункционального состояния больных. Включение в схемы интенсивной фазы терапии впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулёза Циклоферона приводило к уменьшению проявлений интоксикационного синдрома, бактериовыделения, положительной динамике закрытия полостей распада и уменьшению инфильтрации в лёгких и, как следствие, высокой частоте (94,1±3,33%) положительного результата лечения.

*Ключевые слова:* фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких, приверженность к лечению, реабилитация, Циклоферон.

The pulmonary tuberculosis process as dependent on the disease form and the therapy efficacy with the use of Cycloferon in the treatment scheme were investigated. The study had two stages. At the first stage the data concerning 358 patients with primary pulmonary tuberculosis and infiltration (93 patients) or degradation (89 patients) and 176 patients with pulmonary fibrocavernous tuberculosis were analysed. At the second stage the efficacy of the treatment schemes applied to the patients with pulmonary fibrocavernous tuberculosis was compared. The etiotropic therapy intensive phase was applied to all the patients. Moreover, 56 patients (group 1) under the therapy and rehabilitation were treated with Cycloferon in a dose of 0.25 administered intramuscularly twice a week (not less than 16 injections for the course), 60 patients (group 2) were treated with Omega 3, 30 patients (group 3) were given the standard complex (vitamins and tonics), 30 patients (group 4) were under the etiotropic therapy alone. The following additional factors promoting progression and aggravation of the tuberculosis process were confirmed: degradation at the time of the disease diagnosis, high resistance of the pathogen to antituberculosis drugs, low adherence to the treatment, social desadaptation and especially psychofunctional state of the patients. The use of Cycloferon in the schemes of the intensive phase treatment of the primary fibrocavernous tuberculosis resulted in reduction of the intoxication signs, bacteria isolation, positive dynamics of the cavity healing, lower lung infiltration and consequently high frequency of the treatment positive outcomes (94.1±3.33%).

*Key words:* fibrocavernous pulmonary tuberculosis, treatment adherence, rehabilitation, Cycloferon.

## Введение

Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в России остаётся достаточно напряжённой, что в зна-

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: 305001, Курск, ул. Карла Маркса, 3. Курский ГМУ

чительной степени связано с большим резервуаром туберкулёзной инфекции, поддерживаемым за счёт больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких (ФКТЛ), лечение и реабилитация которых малоэффективны и требуют значительных экономических затрат [1—3]. В Курской области ФКТЛ занимает пятое место в структуре общей за-

болеваемости, а инвалидность от этого заболевания составляет 42,7% [4].

Своевременное выявление ФКТЛ и предупреждение его формирования — определяющие факторы оздоровления эпидемической ситуации как в регионе, так и в условиях мегаполиса [5]. Поэтому выявление главных факторов риска развития ФКТЛ и совершенствование мероприятий по лечению и реабилитации больных данного контингента является необходимым этапом реализации Национальных программ предупреждения распространения туберкулёза в России [6—9].

Кроме того, в создавшихся условиях всё большее значение приобретает усовершенствование используемых схем лечения туберкулёза с включением в схемы терапии интерфероноиндукторов, в частности — Циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург). Препарат является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его активности и обеспечивает высокую терапевтическую эффективность при лечении различных заболеваний [10]. Под его действием усиливается синтез собственного  $\gamma$ -интерферона, который, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладает антигенными свойствами.

Цель исследования — анализ особенностей туберкулёза лёгких в зависимости от форм заболевания и повышение эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий при включении в схемы терапии препарата Циклоферон.

## Материал и методы

Для решения поставленных задач было проведено двухэтапное исследование. На первом этапе с применением метода когортных наблюдений [3] проанализированы данные 358 пациентов (286 мужчин и 72 женщины) в возрасте от 20 до 70 лет с впервые выявленным туберкулёзом лёгких в фазе инфильтрации (93 пациента) и распада (89 пациентов), а также 176 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких, обследованных и пролеченных в специализированных стационарах г. Курска.

После получения информированного согласия пациенты обследовались в динамике: при поступлении в стационар, после окончания интенсивной фазы основного курса лечения и через 3 года наблюдения.

Помимо анализа социальной активности больных, количественной оценки приверженности к лечению (заявка на изобретение № 2013148315), были использованы общепринятые клинические, рентгенологические и лабораторные методы исследования. Лечебно-реабилитационные мероприятия включали этиотропное лечение больных в соответствии с Приказом МЗ РФ № 109 [11]. Эффективность лечения оценивалась по критериям прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтративных и очаговых изменений, рубцевания или уменьшения размеров полостей.

Приверженность к лечению определялась в ходе наблюдения, количественный показатель оценивался с помощью оригинальной скрининговой анкеты-опросника, шкалы измерения которой позволяли выявлять как объективные факторы, мешающие лечению, например, побочное действие лекарственных средств, недостаточный эффект лечения, так и

субъективные факторы (стресс, фрустрацию, стигматизацию, лёгкую внушаемость и пристрастие к алкоголю и др.). Это позволяло своевременно выявлять лиц, нуждающихся в психологической и социальной поддержке и назначать программу реабилитации.

На втором этапе была проведена оценка эффективности лечения 176 пациентов (19 женщин и 157 мужчин) с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких, из них с впервые выявленным — 65 (37%) случаев, с рецидивами заболевания — 42 (23,8%) и у 69 (39,2%) больных туберкулёзный процесс носил хронический характер.

Все пациенты получали интенсивную фазу этиотропной терапии [11]. Кроме того, в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий 56 больных (первая группа) получили Циклоферон по модифицированной методике (патент России RU № 2480206): внутримышечно по 0,25×2 раза в неделю, курс не менее 16 инъекций; 60 больных (вторая группа) — препарат Омега-3, 30 пациентов (третья группа) — стандартный комплекс (витамины, общеукрепляющие средства) и пациенты четвёртой группы (30 больных) — только этиотропная терапия.

Клинико-лабораторное обследование пациентов было проведено в соответствии с общепринятыми стандартами, которые включали: физикальное обследование, клинический и биохимический (для контроля побочного действия этиотропной терапии) анализы крови, исследование мокроты методом бактериоскопии (в том числе люминесцентной) и посева на твёрдые питательные среды, результаты туберкулиновых проб (определение туберкулиновой чувствительности с помощью внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскинтеста). Рентгенологическое исследование выполнялось в необходимом объёме с использованием методов традиционной рентгеноматомографии, компьютерной томографии, метода УЗИ.

Формат исследования одобрен региональным Этическим комитетом: выписка из Протокола заседания № 8 от 11.11.2013.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием факторного анализа и пакета прикладных программ Statistica 6.0. Кластерный анализ использовался для группировки признаков в достаточно однородные выборки с целью поиска закономерностей связи признаков.

## Результаты исследования

На первом этапе исследования методом математического прогнозирования с использованием критерия Фостера—Стюарта была выявлена положительная, но неустойчивая тенденция к снижению удельного веса заболевания в регионе. Анализ показателей в динамике выявил, что через 3 года клиническое излечение было достигнуто у 76 (81,7%) пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких в фазе инфильтрации и у 50 (56,1%) пациентов — в фазе распада. Установлено, что факторы, отрицательно влияющие на достижение клинического излечения, у пациентов с инфильтративным процессом встречались реже, чем при наличии распада лёгочной ткани: отсутствие работы было выявлено у 4 (4,3%) и 42 (47,2%) пациентов соответственно, алкогольная зависимость — у 14 (15%) и 35 (39,3%) пациентов соответственно, нарушения больничного режима, повлёкшие за собой выписку из стационара, — у 8 (8,6%) и 25 (28,1%) пациентов соответственно ( $p < 0,01$ ). У пациентов с туберкулёзным процессом в стадии распада на протяжении трёх лет наблюдения отмечались более частые повторные госпи-

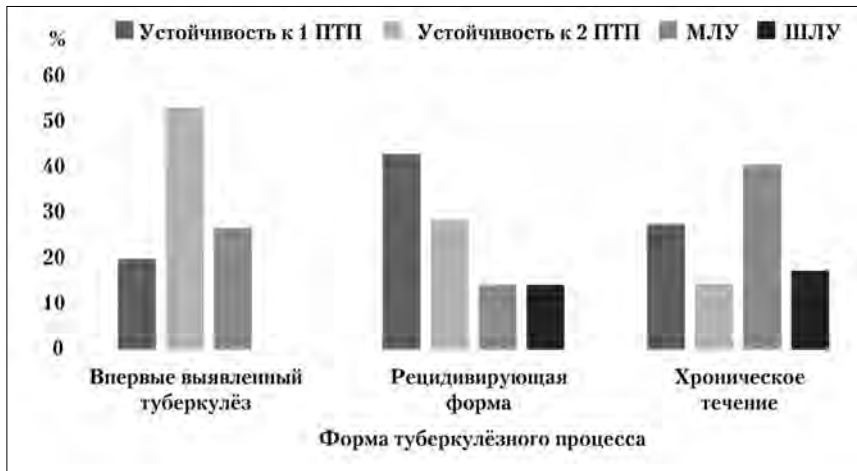


Рис. 1. Спектр устойчивости МБТ в зависимости от формы туберкулёзного процесса.

тализации в стационар с кратковременным пребыванием, низкая социальная активность, стремление к уединению, злоупотреблению алкоголем, невнимание к своему здоровью и безразличие к своему заболеванию.

Средний показатель приверженности к лечению до начала специфической терапии у больных с инфильтративным процессом был выше, чем у больных с туберкулёзом в стадии распада (6,2 стена против 4,1 стена соответственно,  $p < 0,05$ ), что указывает на низкую приверженность к лечению как на фактор, отрицательно влияющий на выздоровление.

На втором этапе исследования были проанализированы данные 176 пациентов с фибринозно-кавернозным туберкулёзом лёгких. Анализ данных анамнеза выявил, что лица трудоспособного возраста составили большинство 139 (79%) пациентов (95% ДИ — 73,0—82,5). Из них 85 (61,1%) больных редко обращались в лечебные учреждения и не лечились (95% ДИ — 61,0—61,6). Из анамнеза заболевания было выявлено, что у большинства (148 пациентов — 84,1%) начало заболевания было постепенным (95% ДИ — 78,1—88,1). У 18 (10,2%) больных изменения в лёгких были выявлены после прохождения проверочного рентгенологического обследования. Острое начало заболевания в виде кровохарканья или кровотечения зарегистрировано у 9 (5,1%) пациентов. Интоксикационный синдром диагностирован у большинства (162 — 92%) пациентов (95% ДИ — 87,4—95,0) и у всех — наличие синдрома бронхолёгочных поражений. Рентгенологически при поступлении изменения в лёгких с двух сторон отмечались в 145 (82,4%) случаях (95% ДИ 77,0—85,5), чаще — у больных с хроническим процессом — 43% (95% ДИ 47,7—43,1). Более 4 каверн в лёгких встречалось в 20% (95% ДИ 20,3—24,4), преимущественно у лиц с хроническим течением процесса по сравнению с

впервые выявленными больными и лицами с рецидивом, которые неоднократно получали химиотерапию.

При исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии массивное бактериовыделение (3+) было зарегистрировано у 40 (22,7%) больных (95% ДИ — 23,2—27,5). Анализ лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) выявил зависимость спектра устойчивости от характера процесса (рис. 1): устойчивость возбудителя к одному противотуберкулёзному препарату (ПТП) выявлена в 20% случаях, к двум — в 53,3% слу-

чаев, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — в 26,7% случаях. При рецидивирующем течении туберкулёза устойчивость к одному и двум ПТП зарегистрирована в 43 и 28,4% случаев соответственно, МЛУ и широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) одинаково часто — в 14,3% случаев. У больных с хроническим течением ФКТЛ преобладала МЛУ (40,6%), устойчивость к одному и двум ПТП была выявлена в 27,5% и 14,5% случаев, а ШЛУ — у 17,4% выделенных культур ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с хроническим течением туберкулёза отмечена низкая приверженность к лечению: так, у 7% (95% ДИ 4,5—11,1) из них обнаружен крайне низкий показатель (2 стена), который сочетался с систематическими нарушениями больничного режима. У 91% (95% ДИ — 86,2—93,8;  $p < 0,05$ ) приверженность к лечению была в пределах 3—8 стена с тенденцией к низкой и лишь в 2% (95 ДИ — 0,5—4,3) случаев она была хорошей. Низкая приверженность к лечению сочеталась с такими факторами социальной дезадаптации, как безработица — 46,6%, отсутствие семьи — 52,2%, пристрастие к алкоголю — 70%, миграция — 35%, пребывание в прошлом в местах лишения свободы — 28%. Более чем у половины больных отмечались такие факторы психо-функционального состояния, как повышенная фрустрация и самостигматизация, сочетающиеся с неудовлетворительной приверженностью к лечению. Это неблагоприятно сказывалось на результатах лечебно-реабилитационных мероприятий. Так, фрустрация 5 и более баллов обнаружена у 43,2% больных (95% ДИ — 43,0—43,5) с впервые выявленным процессом против 21% (95% ДИ — 21,0—25,0) при рецидивирующем и 34% (95% ДИ — 33,9—34,5) при хроническом течении заболевания ( $p < 0,05$ ), в то же время самостигматизация больше всего — 88% (95% ДИ 83,1—91,2)) была выражена у боль-

ных с рецидивом туберкулёза и достоверно ниже — при хроническом течении болезни: у 40,3% (95% ДИ — 40,1—40,7;  $p < 0,05$ ). Максимальные результаты показателей пристрастия к алкоголю в 8—9 баллов встречались при рецидивах — 12% (95% ДИ — 8,8—15,8) и хроническом течении туберкулёзного процесса (2%; 95% ДИ — 0,8—5,0), но не зарегистрированы у впервые выявленных больных ( $p < 0,05$ ).

Все приведённые факторы неблагоприятно сказывались на результатах лечения, что проявлялось в том, что положительный эффект от лечения (исчезновение клинических симптомов, нормализация лабораторных показателей и благоприятная рентгенологическая динамика) был достигнут среди впервые выявленных больных в 66,2% случаев, а при хроническом течении туберкулёза — только в 31,9% случаев (рис. 2).

Прекращение бактериовыделения составило 56% (95% ДИ — 56,0—56,5). В 61,4% (95% ДИ — 61,0—61,5) случаев отмечалась положительная рентгенологическая картина в виде уменьшения инфильтрации и размеров полостей, преимущественно у впервые выявленных больных — 77% (95% ДИ — 67,6—85,1), у 21,6% (95% ДИ — 21,5—25,6) не было существенной рентгенологической динамики и в 13% случаев (95% ДИ — 10,6—13,6) отмечена отрицательная рентгенологическая динамика. 18% пациентов с хронической формой туберкулёза были успешно прооперированы. Выписаны из стационара с улучшением 87% (95% ДИ — 81,7—90,3), самовольно покинули отделение — 1% (95% ДИ — 0,2—3,5), умерли — 12% (95% ДИ — 8,8—15,8).

Таким образом, в ходе анализа данных было подтверждено, что к факторам, способствующим развитию туберкулёзного процесса, относятся: наличие фазы распада в момент выявления случая заболевания, низкая приверженность к лечению, социальная дезадаптация и особенности психо-функционального состояния больных.

На втором этапе исследования до начала терапии у пациентов с ФКТЛ был выявлен ряд особенностей клинического течения заболевания: у

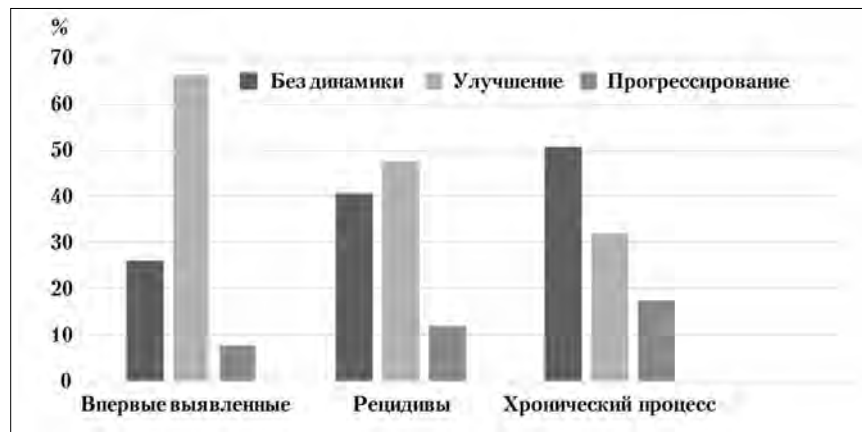


Рис. 2. Эффективность лечения (интенсивная фаза) больных в зависимости от характера туберкулёзного процесса.

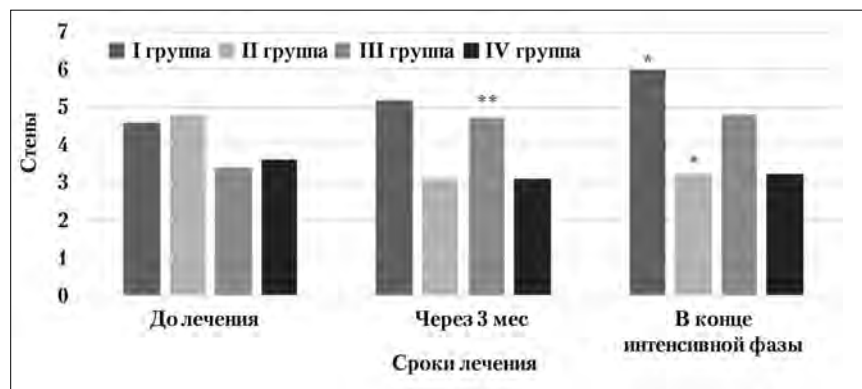


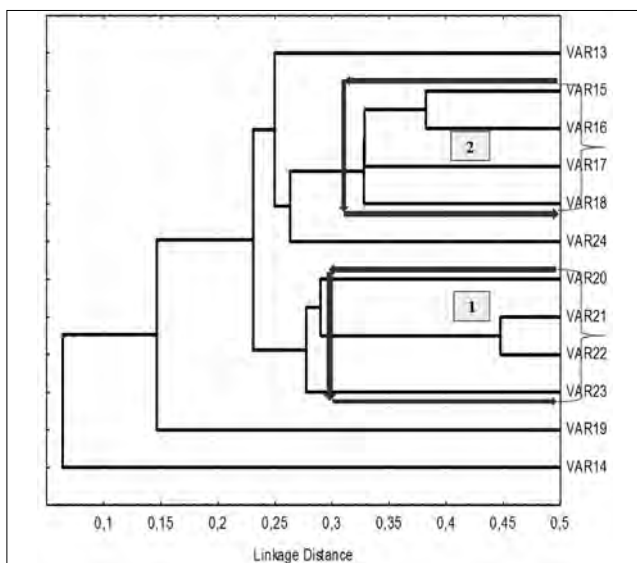
Рис. 3. Динамика показателя приверженности к лечению у пациентов с ФКТЛ в зависимости от схемы терапии.

\* — достоверность  $p < 0,05$ ; \*\* — достоверность  $p > 0,05$  при сравнении с показателями до лечения.

большинства (162 больных — 92%) пациентов — присутствие выраженного интоксикационного синдрома и у всех пациентов — синдром бронхо-лёгочных поражений, наличие фрустрации — у 76 (43,2%) и самостигматизации — у 155 (88%) больных.

В конце интенсивной фазы лечения был зарегистрирован положительный клинический эффект (уменьшение проявлений интоксикационного синдрома, бактериовыделения, положительная динамика закрытия полостей распада и уменьшение инфильтрации в лёгких) у 94,1±3,3% пациентов, получивших в схеме лечения Циклоферон, 40,3±6,3% пациентов II группы, 52,2±4,7% пациентов III группы и у 44,3 ±1,6% пациентов — IV группы.

Показатель приверженности к лечению у пациентов (рис. 3) к концу интенсивной фазы лечения, получивших в схеме лечебно-реабилитационных мероприятий Циклоферон (группа I), нарастал на 33,3% (с 4,6 до 6,9 стенов) и сопровождался положительной клинико-рентгенологической динамикой, в то время как при исполь-



**Рис. 4.** Дендрограмма связи между различными факторами, влияющими на эффективность лечения у больных ФКТЛ, и схемами лечения: 1 — пациенты получившие в схеме лечения Омега-3, 2 — пациенты, получившие в схеме лечения Циклоферон.

зовании Омега-3 (группа II) средний показатель приверженности к лечению снизился на 33,3% (с 4,8 до 3,2 стенов) и сопровождался повышением фрустрации и частыми нарушениями больничного режима ( $p < 0,1$ ). Показатели приверженности к лечению у больных III группы выросли на 29,2% (с 3,4 до 4,8 стенов), в то время как у пациентов, получивших только этиотропное лечение были не только самые низкие уровни показателей, но и отмечалось снижение — на 11,1% (с 3,6 до 3,2 стенов). Эти больные были недовольны результатами лечения, нарушали больничный режим, пропускали приём препаратов.

Помимо этого, кластерный анализ показал, что при включении в схемы терапии Циклоферона (группа I) отмечена связь таких факторов, вхо-

дящих в общий показатель приверженности к лечению, как состояние психологического статуса (Var 15), стресс (Var 16), стигматизация (Var 17) и внушаемость (Var 18). Положительный эффект применения препарата был отмечен у больных с ФКТЛ, осложнённым сопутствующими заболеваниями ( $F5=0,41$ ) и лекарственной устойчивостью возбудителя ( $F8=0,38$ ).

При назначении препарата Омега-3 (группа II) отмечена связь таких факторов, как социально-психологический статус (Var 20), побочные эффекты лечения (Var 21) и низкий эффект от проводимой терапии (Var 22) (рис. 4). Вместе с тем включение препарата в схемы терапии приводило к уменьшению экссудативной фазы воспаления ( $F7=0,65$ ) и выраженному положительному эффекту от проводимой химиотерапии у пациентов с неудовлетворительными бытовыми условиями и имевшими пристрастие к алкоголю ( $F3=0,47$ ).

## Выводы

1. В ходе анализа данных было подтверждено, что к факторам, способствующим развитию и утяжелению туберкулёзного процесса, относятся (помимо прочего): наличие фазы распада в момент выявления случая заболевания, высокая устойчивость возбудителя к противотуберкулёзным препаратам, низкая приверженность к лечению, социальная дезадаптация и особенности психофункционального состояния больных.

2. Включение в схемы интенсивной фазы терапии впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулёза препарата Циклоферон повышало её эффективность, что выражалось в положительном клиническом эффекте (уменьшение проявлений интоксикационного синдрома и бактериовыделения, положительная динамика закрытия полостей распада и уменьшение инфильтрации в лёгких), повышении приверженности к лечению (на 33,3%) и, как следствие, в высокой частоте ( $94,1 \pm 3,33\%$ ) положительного результата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коломиец В.М., Рачина Н.В., Гольев С.С. Кириченко Ю.Н., Разиньков Д.В., Девианин П.А. Эффективность реабилитации при туберкулёзе в пенитенциарной системе. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2014; 3: 78–82. / Kolomiciec V.M., Rachina N.V., Gol'ev S.S. Kirichenko Ju.N., Razin'kov D.V., Devjanin P.A. Jefferktivnost' reabilitacii pri tuberkuljoze v penitenciarnoj sisteme. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 2014; 3: 78–82. [in Russian]
2. Коломиец В.М., Липтев А.Н., Бородин Г.Л. Пути достижения целевого индикатора по показателю «смертность от туберкулёза», Туберкулёз и болезни лёгких, 2015; 5: 85–86. / Kolomiciec V.M., Liptev A.N., Borodina G.L. Puti dostizhenija celevogo indikatora po pokazatelju «smertnost' ot tuberkuljoza», Tuberkuljoz i bolezni legkih, 2015; 5: 85–86. [in Russian]
3. Черников А.Ю., Коломиец В.М., Землянских Л.Г. Медико-социальная реабилитация и формирование приверженности к лечению больных туберкулёзом асоциального типа. Туберкулёз и болезни лёгких, 2015; 5: 189–190. / Chernikov A.Ju., Kolomiciec V.M., Zemljanskikh L.G. Mediko-social'naja reabilitacija i formirovanie priverzhennosti k lecheniju bol'nyh tuberkuljozom asocial'nogo tipa. Tuberkuljoz i bolezni legkih, 2015; 5: 189–190. [in Russian]
4. Рублева Н.В. Формирование контингентов больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких и их реабилитация в условиях стабилизации эпидемической ситуации. Автореф. дисс. канд. мед.наук, М.: 2015; 28. / Rubleva N.V. Formirovanie kontingentov bol'nyh fibrozno-kavernoznym tuberkuljozom ljogkih i ih reabilitacija v uslovijah stabilizacii jepidemicheskoj situacii. Avtoref. diss. kand. med.nauk, M.: 2015; 28. [in Russian]
5. Кочеткова Е.Я., Сельцовский П.П. Совершенствование системы противотуберкулёзной помощи взрослому населению мегаполиса (на примере города Москвы). Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2012; 1: 41–45. / Kochetkova E.Ja., Sel'covskij P.P. Sovershenstvovanie sistemy protivotuberkuljoznoj pomoshhi vzrosloму naseleniju megapolisa (na primere goroda Moskvy). Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 2012; 1: 41–45. [in Russian]
6. Богородская Е. М., Смердин С. В., Стерликов С. А. Организационные аспекты лечения больных туберкулёзом в современных социально-экономических условиях М.: 2011; 215. / Bogorodskaja E. M., Smerdin S. V., Sterlikov S. A. Organizacionnyje aspekty lechenija bol'nyh tuberkuljozom v sovremennyh social'no-jekonomicheskikh uslovijah M.: 2011; 215. [in Russian]
7. Нечаева О. Б., Стерликов С. А., Хуриева Н. Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохране-

- ния России до 2020 г. Туберкулёз и болезни лёгких, 2014; 12: 25–34. / *Nechaeva O. B., Sterlikov S. A., Hurieva N. B.* Celevye indikatory i pokazateli gosudarstvennoj programmy razvitija zdavoohranenija Rossii do 2020 g. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih, 2014; 12: 25–34. [in Russian]
8. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization, 2013. 289 p // URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf) (дата обращения: 10.01.2014).
9. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998: 352. / *Fletcher R., Fletcher S., Vagner Je.* Klinicheskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny. Per. s angl. M.: Media Sfera, 1998: 352. [in Russian]
10. *Заплутанов В.А., Терёшин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В., Коваленко А.Л.* Циклоферон (реферативный сборник), СПб- Луганск, 2014; 160. / *Zaplutanov V.A., Terjoshin V.A., Sockaja Ja.A., Kruglova O.V., Kovalenko A.L.* Cikloferon (referativnyj sbornik), SPb- Lugansk, 2014; 160. [in Russian]
11. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации», М.: 130. / *Prikaz MZ RF № 109 ot 21.03.2003 «O sovershenstvovanii protivotuberkuljoznyh meroprijatij v Rossijskoj Federacii»*, М.: 130. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Рублева Наталья Владимировна* — к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск

*Коломиец Владислав Михайлович* — д.м.н. профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск

*Кочеткова Елена Яковлевна* — д.м.н., заведующая отделом организации и контроля за проведением противотуберкулёзных мероприятий в г. Москве, ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва



# Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в хирургических отделениях многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования

Ю. А. БЕЛЬКОВА<sup>1</sup>, С. А. РАЧИНА<sup>2</sup>, Р. С. КОЗЛОВ<sup>1</sup>, В. М. МИЩЕНКО<sup>3</sup>, Р. А. ПАВЛЮКОВ<sup>1</sup>,  
А. И. АБУБАКИРОВА<sup>4</sup>, Б. В. БЕРЕЖАНСКИЙ<sup>5</sup>, Е. В. ЕЛИСЕЕВА<sup>6</sup>, Н. А. ЗУБАРЕВА<sup>7</sup>, И. А. КАРПОВ<sup>8</sup>,  
И. А. КОПЫЛОВА<sup>9</sup>, Ш. Х. ПАЛЮТИН<sup>10</sup>, У. С. ПОРТНЯГИНА<sup>11,12</sup>, О. В. ПРИБЫТКОВА<sup>13</sup>, Е. К. САМУЙЛО<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск

<sup>2</sup> Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск

<sup>3</sup> Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России, Смоленск

<sup>4</sup> Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, Уфа

<sup>5</sup> Городская клиническая больница имени Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

<sup>6</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток

<sup>7</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь

<sup>8</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>9</sup> Брянская городская больница № 1, Брянск

<sup>10</sup> Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль

<sup>11</sup> Медицинский институт Северо-Восточного Федерального университета им. М. К. Аммосова, Якутск

<sup>12</sup> Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи, Якутск

<sup>13</sup> Областная клиническая больница № 3, Челябинск

<sup>14</sup> Центральная клиническая больница РАН, Москва

## Systemic Antimicrobials Consumption and Expenditures in Departments of Surgery of Multi-Profile Hospitals in the Russian Federation and the Republic of Belarus: Results of Multicentre Pharmacoepidemiological Study

YU. A. BELKOVA<sup>1</sup>, S. A. RACHINA<sup>2</sup>, R. S. KOZLOV<sup>1</sup>, V. M. MISHCHENKO<sup>3</sup>, R. A. PAVLUKOV<sup>1</sup>,  
A. I. ABUBAKIROVA<sup>4</sup>, B. V. BEREZHANSKIY<sup>5</sup>, E. V. ELISEEVA<sup>6</sup>, N. A. ZUBAREVA<sup>7</sup>, I. A. KARPOV<sup>8</sup>,  
I. A. KOPYLOVA<sup>9</sup>, SH. KH. PALYUTIN<sup>10</sup>, U. S. PORTNYAGINA<sup>11,12</sup>, O. V. PRIBYTKOVA<sup>13</sup>, E. K. SAMUYLO<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk

<sup>2</sup> Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

<sup>3</sup> Federal Centre of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis Replacement, Smolensk

<sup>4</sup> Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa

<sup>5</sup> F. I. Inozemtsev Municipal Clinical Hospital, Moscow

<sup>6</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok

<sup>7</sup> E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm

<sup>8</sup> Belarus State Medical University, Minsk, the Republic of Belarus

<sup>9</sup> Bryansk Municipal Hospital No. 1, Bryansk

<sup>10</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

<sup>11</sup> North-Eastern Federal University in Yakutsk, Yakutsk

<sup>12</sup> Republican Hospital No. 2, Centre of Emergency Service, Yakutsk

<sup>13</sup> Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk

<sup>14</sup> Central Clinical Hospital, Moscow

В статье представлены структура потребления и затраты на антимикробные препараты (АМП) для системного применения в хирургических отделениях многопрофильных стационаров различных регионов Российской Федерации и Республики Беларусь в 2009—2010 гг. по результатам ретроспективного анализа расходных накладных лечебно-профилактических учреждений с использованием АТС/DDD методологии. Согласно полученным данным, уровни потребления АМП в указанных отделениях варьировали в пределах от 24,9 DDD/100 до 61,7 DDD/100 койко-дней в зависимости от профиля отделения, при этом от 70% до 90% потребления приходилось на долю бета-лактамов (цефалоспоринов и пенициллинов), значимой была также доля фторхинолонов и аминогликозидов. Лишь 55—70% АМП были отнесены к категории препаратов выбора, доля нерациональных препаратов в структуре как потребления, так и затрат достигала 10—18%. Полученные дан-

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: 214019, г. Смоленск, а/я № 5, E-mail: belkova@antibiotic.ru

ные могут быть использованы для оптимизации закупок АМП для отделений хирургического профиля, а также создания грамотной стратегии применения АМП в указанных отделениях и оценки её эффективности.

*Ключевые слова:* отделения хирургического профиля, системные antimicrobials препараты, потребление, затраты.

The results of the systemic antimicrobials (AM) consumption and expenditures assessment in the departments of surgery of multi-profile hospitals in different regions of the Russian Federation and the Republic of Belarus in 2009–2010 based on retrospective collection and analysis of the data from the hospital expenditure notes using ATC/DDD methodology are presented. The average AM consumption and expenditure rates in the above mentioned departments varied from 24.9 DDD/100 bed-days to 61.7 DDD/100 bed-days depending on the department profile, with beta-lactams (cephalosporins and penicillins) share in the consumption being as high as 70–90%, followed by fluoroquinolones and aminoglycosides. Only 55–70% of the consumed AM belonged to the drugs of choice, whereas the improper AM consumption and expenditure rates amounted up to 10–18%. The study outputs can be used for the budget allocation and AM distribution improvement in the departments of surgery, as well as for the development and efficacy control of the local antimicrobial stewardship programs.

*Key words:* departments of surgery, systemic antimicrobials, consumption, expenditures.

## Введение

Отделения хирургического профиля — неотъемлемая часть любого многопрофильного стационара, для которых характерна высокая потребность в системных antimicrobials препаратах (АМП) вне зависимости от специализации и контингента больных [1]. При «условно-чистых» и «контаминированных» вмешательствах обязательным компонентом оказания медицинской помощи является проведение периоперационной антибиотикопрофилактики, при инфекционном процессе больные нуждаются в antimicrobials терапии (АМТ), в ряде случаев — комбинированной [1–3]. Дополнительным фактором, обуславливающим актуальность АМП для отделений данного профиля, является стабильно высокая частота нозокомиальных хирургических инфекций (до 24–36% всех госпитальных инфекций [4, 5]).

Хотя широкое применение АМП положительно сказывается на частоте развития инфекций у пациентов в краткосрочном периоде, оно также способствует селекции резистентности нозокомиальной микрофлоры с последующим ростом неблагоприятных медицинских, социальных и экономических последствий [6]. Все вышеуказанное обуславливает важность рационального использования АМП в отделениях хирургического профиля, а показатели, характеризующие их применение, являются индикаторами качества медицинской помощи и могут быть использованы для улучшения практики её оказания.

Первым шагом на пути формирования рекомендаций по оптимизации применения АМП в стационаре является мониторинг их потребления, желательно в режиме реального времени с представлением полученных данных сотрудникам лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ). Однако данные о потреблении препаратов в отделениях хирургического профиля как в нашей стране, так и в других странах мира являются немногочисленными и разрозненными, что не позволяет в полной мере определить потенциальные проблемы и выработать пути их коррекции. При этом доступные результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о широком и не всегда рациональном использовании АМП в российских стационарах [7, 8], в том числе в отделениях хирургического профиля [9–11].

Цель исследования — анализ структуры потребления и затрат на АМП для системного применения в отделениях хирургического профиля многопрофильных стационаров различных регионов Российской Федерации и Республики Беларусь.

## Материал и методы

В рамках работы над проектом ОПТИМА-1 [8] на базе НИИ antimicrobials химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России была разработана и внедрена *on-line* система непрерывного мониторинга потребления АМП и затрат на указанную группу лекарственных средств. В настоящей публикации представлены данные по оценке потребления системных АМП в 32 отделениях хирургического профиля, действующих на базе 9 ЛПУ 8 городов РФ: Владивосток (центр 2), Москва (центры 3 и 7), Ярославль (центр 4), Челябинская обл. (центр 5), Пермь (центр 6), Уфа (центр 8), Брянск (центр 9) и Якутск (центр 11), а также 1 ЛПУ г. Минск, Республика Беларусь (РБ) (центр 10). Период исследования охватывал два годичных интервала: с I по IV квартал 2009 г., за исключением центра 2 — Владивосток и центра 4 — Ярославль, в которых сбор данных осуществлялся за период с IV квартала 2008 г. по III квартал 2009 г., и с I по IV квартал 2010 г.

В связи с разнообразием типов отделений хирургического профиля, включённых в проект, а также спектра нозологических форм, преобладавших в указанных отделениях и, следовательно, потребности их пациентов в АМТ, все отделения, включённые в исследование, на основании вышеуказанных характеристик были разделены на четыре группы: общая хирургия ( $n=12$ ); гнойная хирургия и ожоговые отделения ( $n=10$ ); нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия ( $n=5$ ); травматология и ортопедия ( $n=5$ ). Необходимо подчеркнуть, что оценка специализации каждого отделения и определение его принадлежности к какой-либо из групп основывались на данных, предоставленных локальными координаторами исследовательских центров. Основные характеристики каждой из групп и перечень вошедших в группу отделений представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Характеристика отделений хирургического профиля, включённых в проект, и их стратификация в рамках анализа**

Группы отделений	Город	Общая характеристика
<b>Общая хирургия</b>		
2/1 — отделение общей хирургии	Владивосток	От 70 до 90% оперативных вмешательств относятся к категории «чистых» и «условно-чистых», доля «контаминированных» и «грязных» оперативных вмешательств не превышает 10%. Преобладающие оперативные вмешательства: экстренная и плановая абдоминальная (грыжеисечение, аппендэктомия, вмешательства при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистите и панкреатите, травмах органов брюшной полости), сосудистая хирургия (флебэктомии и др.), оперативная онкология
3/1 — хирургическое отделение № 1	Москва	
3/2 — хирургическое отделение № 2	Москва	
5/1 — отделение хирургии № 1	Челябинская обл.	
5/2 — отделение хирургии № 2	Челябинская обл.	
6/1 — отделение плановой хирургии	Пермь	
6/2 — отделение экстренной хирургии	Пермь	
7/1 — хирургическое отделение	Москва	
8/1 — хирургическое отделение	Уфа	
9/1 — хирургическое отделение	Брянск	
10/1 — хирургическое отделение	Минск	
11/1 — экстренное хирургическое отделение	Якутск	
<b>Гнойная хирургия и ожоговые отделения</b>		
2/2 — ожоговое отделение	Владивосток	Доля пациентов с «контаминированными» и «грязными» оперативными вмешательствами 90-100%. Преобладают оперативные вмешательства при осложнённых, посттравматических инфекциях кожи и мягких тканей, диабетической стопе, термических повреждениях (ожоги, обморожения), пролежнях, остеомиелите, абдоминальная хирургия (вмешательства при травмах органов брюшной полости, перитоните, аппендиците, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистите и панкреатите) и др.
3/3 — отделение хирургической инфекции	Москва	
4/1 — отделение гнойной травмы	Ярославль	
4/2 — ожоговое отделение	Ярославль	
5/3 — отделение хирургии № 3	Челябинская обл.	
8/2 — отделение хирургической инфекции	Уфа	
9/2 — ожоговое отделение	Брянск	
10/2 — отделение хирургии № 2	Минск	
11/2 — отделение гнойной хирургии	Якутск	
11/3 — ожоговое отделение	Якутск	
<b>Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия</b>		
5/4 — нейрохирургическое отделение № 2	Челябинская обл.	Доля «чистых» оперативных вмешательств около 70%, «условно-чистых» и «контаминированных» до 15%, «грязных» — в пределах от 15 до 30%. В отделениях челюстно-лицевой хирургии преобладают оперативные вмешательства по поводу ИКМТ, ородентальных инфекций (воспалительные заболевания слюнных желез), травм и опухолей мягких тканей и костных структур лица, остеомиелита; в отделениях нейрохирургии — оперативные вмешательства по поводу черепно-мозговой травмы, переломов костей черепа, при заболеваниях позвоночника травматического и нетравматического генеза
5/5 — отделение челюстно-лицевой хирургии	Челябинская обл.	
9/3 — нейрохирургическое отделение	Брянск	
11/4 — нейрохирургическое отделение	Якутск	
11/5 — отделение челюстно-лицевой и пластической хирургии	Якутск	
<b>Травматология и ортопедия</b>		
4/3 — отделение политравмы	Ярославль	Доля «чистых» оперативных вмешательств 90—100%, остальные — преимущественно «условно-чистые». Преобладают оперативные вмешательства по поводу травм грудной клетки, живота, таза, длинных трубчатых костей, суставов, в том числе при политравме, а также при артрозах (эндопротезирование)
6/3 — отделение экстренной травматологии	Пермь	
7/2 — травматологическое отделение	Москва	
10/3 — травматологический центр	Минск	
11/6 — ортопедотравматологическое отделение	Якутск	

Сбор данных проводился ретроспективно 1 раз в квартал на основании записей расходных накладных ЛПУ. Методология анализа подробно описана в основной публикации, посвящённой результатам данного проекта [8]. Для оценки потребления АМП использовалась последняя на тот момент Анатомо-терапевтическая химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical classification, АТС) и DDD<sup>1</sup> методология (2009— 2010 гг.) [12]. В рамках нашей работы учёту подвергались данные об обращении системных АМП следующих АТС групп: J01 — антибактериальные препараты для системного применения (включая все подгруппы), J02 — антимикотики для системного применения (включая все подгруппы), а также ряд препаратов других АТС групп: P01AB — производные нитроимидазола для перорального применения, J04AB02 — рифампицин для перорального и парентерального применения и G01AX06 — фуразолидон для перорального применения.

Информация о потреблении АМП была представлена в стандартных единицах — количество DDD<sup>1</sup>/100 койко-дней (DBD). Необходимо отметить, что DDD является технической единицей измерения потребления лекарственных препаратов и может отличаться от рекомендуемой и применяющейся суточной дозы. Используемый в рамках работы показатель оценки потребления (DBD) отражает долю пациентов (в %), ежедневно получавших терапию указанным препаратом, при условии, что назначенная суточная доза была равна DDD [13].

Оценка рациональности потребления АМП осуществлялась путём подразделения персоналом центра всех применявшихся препаратов на основании представленных в отделении нозологий, спектра потенциальных возбудителей, уровня вторичной антибиотикорезистентности и локальной политики применения лекарственных средств указанной группы (предписания формуляра ЛПУ, действующие рестриктивные меры

<sup>1</sup> DDD (Defined Daily Dose, установленная суточная доза) представляет собой условную среднюю поддерживающую суточную дозу лекарственного средства при его применении по основному показанию у взрослого человека массой 70 кг.

**Таблица 2. Потребление и затраты на АМП в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг.**

Группы отделений и центры	I–IV квартал 2009 г.				I–IV квартал 2010 г.			
	потребление, DBD (превышение среднего по ЛПУ)	затраты, руб.	доля в структуре затрат ЛПУ на АМП, %	средняя стоимость 1 DDD, руб.	потребление, DBD (превышение среднего по ЛПУ)	затраты, руб.	доля в структуре затрат ЛПУ на АМП, %	средняя стоимость 1 DDD, руб.
<b>Общая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>51,6 (1,3<sup>2</sup>)</b>	<b>881519,4</b>	<b>6,3<sup>2</sup></b>	<b>111,7</b>	<b>46,1 (1,2)</b>	<b>510651,7</b>	<b>5,8</b>	<b>71,7</b>
2/1 (Владивосток) <sup>3</sup>	35,7 (—)	2822433,5	—	384,4	—	—	—	—
3/1 (Москва)	23,7 (0,9)	413468,7	12,3	102	—	—	—	—
3/2 (Москва)	39,3 (1,5)	132456,3	4	79,6	—	—	—	—
5/1 (Челябинская обл.)	101,2 (1,6)	805481,5	0,6	62,9	78,3 (1,7)	511936,2	2,9	42,9
5/2 (Челябинская обл.)	72,6 (1,1)	709287	0,5	76,8	57,8 (1,2)	381283,7	2,2	45,5
6/1 (Пермь)	17 (0,7)	340451	4,8	124,5	16,3 (0,6)	297743	3,4	113
6/2 (Пермь)	49 (2,1)	1078224,7	15,1	93,2	43,8 (1,6)	1142387,2	13,1	106,5
7/1 (Москва)	48,5 (1,2)	223757,7	3,3	55,6	—	—	—	—
8/1 (Уфа)	44,7 (1,4)	841393,1	4,4	84,5	—	—	—	—
9/1 (Брянск)	35,9 (0,8)	597616,6	8,3	83,6	47,6 (1,1)	503327	8,4	53
10/1 (Минск)	—	—	—	—	31,6 (0,9)	227233,2	4,8	69,2
11/1 (Якутск)	104,6 (1,2)	1732143,1	9,9	81,7	—	—	—	—
<b>Гнойная хирургия и ожоговые отделения<sup>1</sup></b>	<b>60 (1,3<sup>2</sup>)</b>	<b>1547748,6</b>	<b>8,6<sup>2</sup></b>	<b>256,1</b>	<b>55,8 (1,3)</b>	<b>374395,1</b>	<b>5,2</b>	<b>68</b>
2/2 (Владивосток) <sup>3</sup>	39,5 (—)	5054866,7	—	1350,6	—	—	—	—
3/3 (Москва)	30,5 (1,2)	454423,2	13,6	88	—	—	—	—
4/1 (Ярославль) <sup>3</sup>	37,8 (1,1)	292664,8	3,3	63,2	41,6 (1,2)	311260,6	4,7	64
4/2 (Ярославль) <sup>3</sup>	36,3 (1,1)	372767,9	4,2	81,9	36,4 (1)	331545,5	5	79,5
5/3 (Челябинская обл.)	128,7 (2)	569157,8	4,1	39,7	81,3 (1,7)	502005,3	2,8	43,3
8/2 (Уфа)	63,6 (2)	2288301,5	12	224,4	—	—	—	—
9/2 (Брянск)	48,8 (1,1)	441266,4	6,1	83,5	61,2 (1,4)	423328	7,1	58,4
10/2 (Минск)	—	—	—	—	49,6 (1,4)	303836,3	6,5	94,6
11/2 (Якутск)	81 (0,9)	2278546,6	13	204,5	—	—	—	—
11/3 (Якутск)	75,9 (0,9)	2177742,5	12,4	169,1	—	—	—	—
<b>Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>61,7 (0,9)</b>	<b>534866</b>	<b>3,9</b>	<b>67</b>	<b>47,9 (1)</b>	<b>620931,6</b>	<b>4,7</b>	<b>70,9</b>
5/4 (Челябинская обл.)	41,4 (0,6)	255534,7	1,9	46,5	26,7 (0,6)	433565,2	2,5	100,1
5/5 (Челябинская обл.)	126,3 (1,9)	1029780	7,5	47,9	78 (1,7)	1101425,1	6,2	71,1
9/3 (Брянск)	34,1 (0,7)	291637,9	4,1	41,1	36,3 (0,8)	327804,4	5,5	41,4
11/4 (Якутск)	61,7 (0,7)	692589,6	4	82,1	—	—	—	—
11/5 (Якутск)	35,6 (0,4)	404788	2,3	117,4	—	—	—	—
<b>Травматология и ортопедия<sup>1</sup></b>	<b>39,4 (1)</b>	<b>604761,5</b>	<b>6</b>	<b>95,3</b>	<b>24,9 (0,8)</b>	<b>244900,1</b>	<b>3,6</b>	<b>61,4</b>
4/3 (Ярославль) <sup>3</sup>	73,6 (2,2)	927872	10,4	102,8	56,4 (1,6)	511110,8	7,7	77,9
6/3 (Пермь)	12,4 (0,5)	187832,3	2,6	75,8	13,6 (0,5)	164994,2	1,9	62,2
7/2 (Москва)	36,7 (0,9)	379783,7	5,7	128,2	—	—	—	—
10/3 (Минск)	—	—	—	—	11,8 (0,3)	58595,2	1,3	44,2
11/6 (Якутск)	44,5 (0,5)	923558,2	5,3	74,3	—	—	—	—

**Примечание.** <sup>1</sup> — средние значения показателей в группе отделений; <sup>2</sup> — без учёта данных центра 2 (Владивосток); <sup>3</sup> — IV квартал 2008 г. — III квартал 2009 г.

и др.) на три категории: I категория — АМП выбора, II категория — альтернативные/резервные АМП и III категория — АМП, назначение которых нецелесообразно.

Стоимость препаратов представлена в российских рублях, исходя из цен на момент их закупки. Для центра 10 (Минск) цены на АМП были конвертированы в российские рубли, исходя из средних за каждый квартал значений курса валют по данным Центробанка РФ.

Статистическая обработка данных выполнялась в программах MS Office Excel 2007 и MS Office Access 2007 для Windows 7. Описательная статистика рассчитывалась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных и для каждого центра в отдельности.

## Результаты исследований

**Потребление и затраты на АМП для системного применения.** Потребление АМП в различных отделениях хирургического профиля и затраты на

их закупку в вышеуказанные временные периоды представлены в табл. 2.

Средний уровень потребления АМП в *отделениях общей хирургии* многопрофильных стационаров РФ и РБ составил 51,6 DBD в 2009 г. и 46,1 DBD в 2010 г. (вариации от 17 DBD до 104,6 DBD), что фактически соответствует ситуации, когда около 50% пациентов в отделении ежедневно получает антимикробную терапию в средней суточной дозировке. Средний уровень ежегодных затрат на АМП достигал 881,5 тыс. руб. в 2009 г. и 510,7 тыс. руб. в 2010 г. (вариации от 132,5 тыс. до 2,8 млн руб.), средняя стоимость 1 DDD (дает представление о средней стоимости 1 суток терапии одним препаратом в средней терапевтической дозе) — 111,7 и 71,7 руб. соот-

ветственно. При этом в отделении 2/1 (Владивосток) средняя стоимость 1 DDD в 2009 г. составляла 384,4 руб, тогда как в ряде центров — в 7 (Москва) и в 5 (Челябинская область) данный показатель в 2009—2010 гг. был близок к 50 руб. Необходимо отметить, что уровень потребления АМП в отделениях общей хирургии превышал средние значения по стационару в 1,2—1,3 раза, доля затрат на АМТ в указанных отделениях составила 6,3% (от 0,5 до 15,1%) в 2009 г. и 5,8% (от 2,2 до 13,1%) в 2010 г. от общих затрат ЛПУ на АМТ.

Средний уровень потребления АМП в *отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях* многопрофильных стационаров РФ и РБ составил 60 DBD в 2009 г. и 55,8 DBD в 2010 г. (от 30,5 DBD до 128,7 DBD), что соответствует ситуации, когда до 60% пациентов в отделении ежедневно получают антимикробную терапию в средней суточной дозировке. Средний уровень ежегодных затрат на АМТ — 1,6 млн руб. в 2009 г. и 374,4 тыс. руб. в 2010 г. (от 292,7 тыс. до 5,1 млн руб.). Столь выраженные различия между затратами в 2009 г. и 2010 г. обусловлены отсутствием в выборке за 2010 г. данных в центрах 2 (Владивосток), 8 (Уфа) и 11 (Якутск), характеризовавшихся наиболее высокими значениями показателя (в среднем 3 млн руб. на отделение в год). Средний уровень затрат отделений остальных центров на АМТ в 2009 г. не превышал 0,5 млн руб. Средняя стоимость 1 DDD составила 256,1 руб. в 2009 г. и 68 руб. в 2010 г. Необходимо отметить, что значимо более высокий показатель средней суточной стоимости АМТ в 2009 г. преимущественно связан с высоким значением данного показателя в отделении 2/2 (Владивосток — 1350,6 руб.). Средняя стоимость 1 DDD в других отделениях данной группы в 2009 г. не превышала 120 руб. В целом уровень потребления АМП в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях превышал средние показатели по стационару в 1,3 раза, доля затрат на АМТ составляла в среднем 8,6% (от 3,3 до 13,6%) в 2009 г. и 5,2% (от 2,8 до 7,1) в 2010 г. от общих затрат ЛПУ на АМТ.

Средний уровень потребления АМП в *отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии* многопрофильных стационаров РФ и РБ составил 61,7 DBD в 2009 г. и 47,9 DBD в 2010 г. (от 26,7 DBD до 126,3 DBD), что соответствует ситуации, когда 50—60% пациентов в отделении ежедневно получают антимикробную терапию в средней суточной дозировке. Средний уровень ежегодных затрат на антимикробную терапию в отделениях — 534,9 тыс. руб. в 2009 г. и 620,9 тыс. руб. в 2010 г. (от 255,5 тыс. до 1,1 млн руб.). Средняя стоимость 1 DDD составила 67 руб. и 70,9 руб. соответственно (от 41,1 до 117,4 руб.). В целом уровень потребления АМП в отделениях ней-

рохирургии и челюстно-лицевой хирургии соответствовал среднему по стационару, тогда как доля затрат на АМТ составляла 3,9% (от 1,9 до 7,5%) в 2009 г. и 4,7% (от 2,5 до 5,5%) в 2010 г. от общих затрат ЛПУ на АМТ.

Средний уровень потребления АМП в *отделениях травматологии и ортопедии* составил 39,4 DBD в 2009 г. и 24,9 DBD в 2010 г. (от 11,8 DBD до 73,6 DBD), что соответствует ситуации, когда 25—40% пациентов в отделении ежедневно получают антимикробную терапию в средней суточной дозировке. Средний уровень ежегодных затрат на антимикробную терапию в отделениях составил 604,8 тыс. руб. в 2009 г. и 244,9 тыс. руб. в 2010 г. (от 58,6 тыс. до 927,9 тыс. руб.). Средняя стоимость 1 DDD составила 95,3 руб. и 61,4 руб. соответственно (от 44,2 до 128,2 руб.). В целом уровень потребления АМП в отделениях травматологии и ортопедии был незначительно ниже среднего по стационару, тогда как доля затрат на АМТ составляла 6% (от 2,6 до 10,4%) в 2009 г. и 3,6% (от 1,3 до 7,7%) в 2010 г. от общих затрат ЛПУ на АМТ.

Нельзя не отметить наличие выраженных вариаций значений показателей потребления и затрат на АМП в отделениях одного профиля различных центров, что, вероятно, обусловлено различиями в контингенте пациентов в отделениях, позиционировании данных отделений в многопрофильном стационаре, а также региональными особенностями. Отсутствие однозначной корреляции между затратами и потреблением АМП в отделениях связано, в первую очередь, с различиями в структуре использованных средств, а также в стоимости разных торговых наименований одного препарата. В частности, в центре 2 (Владивосток) более высокие показатели затрат на АМТ при средних или низких показателях потребления определялись высокой долей оригинальных средств, в первую очередь, карбапенемов (Меронем® — 56,8% затрат, Тиенам® — 9,3% затрат).

Была отмечена тенденция к снижению в 2010 г. по сравнению с 2009 г. потребления АМП и затрат на указанную группу препаратов в отделениях центра 5 (Челябинская обл.) и в отделении политравмы центра 4 (Ярославль). В частности, было отмечено снижение потребления АМП (на 22,6 и 25,6%) и стоимости закупленных препаратов (снижение средней стоимости 1 DDD на 31,8 и 40,8%) в отделениях хирургии 5/1 и 5/2 (Челябинская обл.), что в совокупности привело к снижению затрат на данную группу препаратов на 36,4% и 46,2%. В отделении гнойной хирургии данного центра (5/3) было отмечено увеличение стоимости закупленных препаратов в 2010 г. (возрастание средней стоимости 1 DDD на 8,3%), однако благодаря значимому снижению потребления АМП (на 36,8%), затраты на данную группу препаратов

в 2010 г. снизились по сравнению с 2009 г. на 11,8%. В отделениях нейрохирургии (5/4) и челюстно-лицевой хирургии центра (5/5) средняя стоимость 1 DDD в отделениях выросла за указанный период на 53,6 и 32,6% соответственно, что, несмотря на снижение потребления АМП (на 35,5 и 38,2%), сопровождалось возрастанием затрат на данную группу препаратов (на 41,1 и 6,5% соответственно).

В отделении политравмы 4/3 (Ярославль) также отмечалось снижение потребления АМП (на 23,4%) в 2010 г. по сравнению с 2009 г., что в совокупности со снижением стоимости закупленных препаратов (снижение средней стоимости 1 DDD на 24,2%) привело к снижению затрат на препараты указанной группы на 44,9%. Отмеченная в центрах Челябинской обл. и Ярославля динамика снижения потребления АМП и затрат на данную группу препаратов является следствием изменения подходов к назначению препаратов в отделениях.

В хирургическом и ожоговом отделении 9/1 и 9/2 (Брянск) за период с 2009 г. по 2010 г. произошло возрастание потребления АМП (на 24,6 и 20,3% соответственно) при незначительном снижении расходов на данную группу препаратов (на 15,8 и 4,1%), обусловленном снижением стоимости закупленных средств (снижение стоимости 1 DDD в отделении на 36,6 и 30,1%), что отражает общую тенденцию для данного стационара [8]. В других отделениях хирургического профиля упомянутых стационаров, а также в отделениях центра 6 (Пермь), выраженной динамики в значениях показателей не отмечалось.

Как и на уровне всего стационара, большинство АМП для системного применения в отделениях хирургического профиля относилось к антибактериальным (АТС группа J01), на долю которых в 2009 г. и 2010 г. приходилось в среднем 95,5 и 95,9% в отделениях общей хирургии, 94,3 и 95,3% в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях, 95,3 и 96,5% — в отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии и 99 и 98,4% — в отделениях травматологии и ортопедии соответственно. Уровень затрат на закупку препаратов данной группы в 2009 г. и 2010 г. составил в среднем 99,1 и 99,6% в отделениях общей хирургии, 98,8 и 98,9% — в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях, 98,6 и 99,3% — в отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии и 99,4 и 97,4% в отделениях травматологии и ортопедии соответственно.

Доля антимикотиков для системного применения (J02) в структуре потребления АМП в отделениях хирургического профиля была невысокой, варьируя от  $\leq 0,1$  DBD в отделениях общей хирургии, нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии до 0,2 DBD в отделениях травматологии и ортопедии, гнойной хирургии и ожоговых отделениях.

Данные об абсолютных числах, характеризующих потребление препаратов АТС групп J01, J02 и P01AB и затраты на их закупку, представлены в табл. 3 и 4; структура потребления и затраты в относительных единицах — на рис. 1 и 2.

**Структура потребления антибактериальных препаратов.** В отделениях общей хирургии в пределах АТС группы J01 (для системного применения) наиболее высоким уровнем потребления как в 2009 г., так и в 2010 г. характеризовались бета-лактамы АМП, в том числе так называемые другие бета-лактамы антибиотиков (цефалоспорины и карбапенемы) (J01D) — 54,2% (26,7 DBD) и 53,1% (23,5 DBD) соответственно, а также пенициллины (J01C) — 15,6% (7,7 DBD) и 13,5% (6 DBD), в меньшей степени хинолоны (J01M) — 11,7% (5,8 DBD) и 11,5% (5,1 DBD), аминогликозиды (J01G) — 9,3% (4,6 DBD) и 11,6% (5,1 DBD) и другие антибактериальные препараты (J01X), преимущественно нитроимидазолы, в значительно меньшей степени — гликопептиды — 6,7% (3,3 DBD) и 7,6% (3,3 DBD). На долю остальных АМП приходилось 2,6% и 2,7% соответственно.

Затраты ЛПУ на антибактериальные препараты в отделениях общей хирургии за указанные временные периоды в целом соответствовали потреблению. Так, наиболее высокими были затраты на закупку других бета-лактамов антибиотиков (J01D) — 62,9% (в среднем 549,7 тыс. руб. на центр) в 2009 г. и 63,3% (в среднем 321,6 тыс. руб. на центр) в 2010 г. и пенициллинов (J01C) — 17,8% (в среднем 155,7 тыс. руб. на центр) и 13,9% (в среднем 70,8 тыс. руб. на центр) соответственно. Затраты на закупку других антибактериальных препаратов (J01X) составляли 9% (в среднем 78,8 тыс. руб. на центр) и 9,4% (в среднем 48 тыс. руб. на центр), хинолонов (J01M) — 6,9% (в среднем 60,1 тыс. руб. на центр) и 5,1% (в среднем 26,1 тыс. руб. на центр) и аминогликозидов (J01G) — 2,6% (в среднем 22,9 тыс. руб. на центр) и 7,4% (в среднем 37,5 тыс. руб. на центр).

В отделениях *гнойной хирургии и ожоговых отделениях* в пределах АТС группы J01 наиболее высоким уровнем потребления характеризовались другие бета-лактамы антибиотиков (J01D) — 51,8% (29,3 DBD) в 2009 г. и 35,7% (19 DBD) в 2010 г., пенициллины (J01C) — 15,2% (8,6 DBD) и 28,6% (15,2 DBD), аминогликозиды (J01G) — 13,7% (7,7 DBD) и 19,6% (10 DBD), в меньшей степени — хинолоны (J01M) — 8,5% (4,8 DBD) и 8,4% (4,5 DBD) и другие антибактериальные препараты (J01X) — 5,7% (3,3 DBD) и 3% (1,6 DBD) соответственно. На долю остальных АМП приходилось 5,1 и 4,7% соответственно.

В 2009 г. затраты ЛПУ на закупку для отделений данного профиля были наиболее высокими для других бета-лактамов антибиотиков

**Таблица 3. Потребление АМП для системного применения (АТС группы J01, J02 и P01) в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг., DBD**

Группы отделений и центры	J01A	J01B	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01M	J01X	всего J01	J02	P01AB
<b>I–IV квартал 2009 г.</b>												
<b>Общая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>0,2</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>7,7</b>	<b>26,7</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>1</b>	<b>4,6</b>	<b>5,8</b>	<b>3,3</b>	<b>49,3</b>	<b>0,1</b>	<b>&lt;0,1</b>
2/1 (Владивосток) <sup>2</sup>	—	—	1,6	17,2	—	2,8	4	9,1	0,9	35,7	<0,1	<0,1
3/1 (Москва)	0,6	—	1,9	11,3	0,1	—	<0,1	6,2	3,4	23,6	0,1	—
3/2 (Москва)	3,5	—	7,9	19,7	—	0,4	—	5,1	2,5	39,3	—	—
5/1 (Челябинская обл.)	—	—	11	43,2	—	—	26,3	11,2	4,5	96,3	<0,1	4,9
5/2 (Челябинская обл.)	—	—	5,9	34,6	—	2,4	19,4	4,6	3,7	70,5	—	2,1
6/1 (Пермь)	—	—	2,1	9	—	1,6	0,4	2,1	0,9	16,1	<0,1	0,9
6/2 (Пермь)	—	0,1	10,7	20,4	—	1,2	2,1	5,8	5,3	45,6	—	3,4
7/1 (Москва)	0,1	—	4,3	27,9	—	2,7	<0,1	5,7	6,6	47,3	0,3	0,9
8/1 (Уфа)	—	—	7,5	24,2	—	—	2,6	2,3	4,9	41,4	0,1	2
9/1 (Брянск)	0,5	—	14,1	16,7	—	0,7	1	1,5	1,2	35,7	0,1	0,1
11/1 —(Якутск)	—	—	14,1	69,1	0,1	0,2	0,9	10,3	3,4	98,1	0,3	6,2
<b>Гнойная хирургия и ожоговые отделения<sup>1</sup></b>	<b>0,5</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>8,6</b>	<b>29,3</b>	<b>0,1</b>	<b>2,3</b>	<b>7,7</b>	<b>4,8</b>	<b>3,3</b>	<b>56,6</b>	<b>0,2</b>	<b>3,2</b>
2/2 (Владивосток) <sup>2</sup>	—	—	3,1	29,8	—	0,1	2,1	1	3,2	39,3	0,1	—
3/3 (Москва)	0,8	—	3,4	20,3	—	1,9	0,5	2,3	1,2	30,4	0,2	—
4/1 (Ярославль) <sup>2</sup>	—	—	2,3	16,8	—	<0,1	14,7	2	2	37,8	0,2	—
4/2 (Ярославль) <sup>2</sup>	0,2	—	1,6	27,2	—	0,2	4	2,5	0,5	36,3	—	—
5/3 (Челябинская обл.)	—	—	33,9	37,1	—	4,4	28,6	12,3	4,1	120,4	—	8,2
8/2 (Уфа)	—	—	6,9	30	—	1,6	9,2	3,9	8,6	60,1	0,7	2,8
9/2 (Брянск)	4	0,5	12,2	17,2	—	1,7	7,5	4,9	0,7	48,7	<0,1	0,2
11/2 (Якутск)	—	—	12,4	26	0,3	8,2	2,1	10,7	4,4	63,8	0,3	16,8
11/3 (Якутск)	—	<0,1	6,4	53,1	0,6	1,8	5,6	4,2	3,3	74,8	0,4	0,6
<b>Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>0,1</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>19</b>	<b>33,1</b>	<b>—</b>	<b>2</b>	<b>1,4</b>	<b>2,5</b>	<b>0,8</b>	<b>58,8</b>	<b>0,1</b>	<b>2,7</b>
5/4 (Челябинская обл.)	—	—	9,5	30,6	—	—	0,8	0,5	—	41,4	—	—
5/5 (Челябинская обл.)	—	—	41	65,2	—	1,6	1,4	4,6	2,4	116,2	—	10,1
9/3 (Брянск)	0,3	0,1	20,5	8,2	—	0,3	2	1,8	0,5	33,8	0,1	0,1
11/4 (Якутск)	—	—	5,7	47,5	—	0,2	1,9	4,2	0,4	59,9	0,3	1,4
11/5 (Якутск)	—	—	8,8	13,3	—	11,3	0,2	0,4	0,4	34,4	<0,1	1
<b>Травматология и ортопедия<sup>1</sup></b>	<b>0,2</b>	<b>—</b>	<b>5,6</b>	<b>21,5</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>3,5</b>	<b>4,2</b>	<b>2,8</b>	<b>1,1</b>	<b>39</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>
4/3 (Ярославль) <sup>2</sup>	1,2	—	18,3	22,5	—	5	20,6	2,2	3,6	73,3	0,3	—
6/3 (Пермь)	—	—	0,6	8	—	1,1	0,3	1,9	0,1	12,2	<0,1	0,1
7/2 (Москва)	—	—	0,4	27,5	—	0,4	0,8	4,2	2,2	35,7	1	—
11/6 (Якутск)	—	—	5,1	29	0,1	5,5	0,7	3,3	0,4	44,2	<0,1	0,2
<b>I–IV квартал 2010 г.</b>												
<b>Общая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>—</b>	<b>0,1</b>	<b>6</b>	<b>23,5</b>	<b>—</b>	<b>1,1</b>	<b>5,1</b>	<b>5,1</b>	<b>3,3</b>	<b>44,2</b>	<b>0,1</b>	<b>1,8</b>
5/1 (Челябинская обл.)	—	—	0,9	44,6	—	0,3	16,2	10,1	3,2	75,3	<0,1	0,3
5/2 (Челябинская обл.)	—	—	3,1	28,5	—	—	12,4	10,8	1,7	56,4	<0,1	1,4
6/1 (Пермь)	—	—	2,8	8,3	—	2	0,3	2,3	0,4	16,1	0,2	—
6/2 (Пермь)	—	0,2	6,4	20,5	—	2,2	0,9	4,7	6,5	41,4	0,1	2,4
9/1 (Брянск)	—	—	17,2	22,1	—	0,9	3,2	1,9	1,9	47,2	0,1	0,2
10/1 (Минск)	—	—	—	18,6	—	0,3	0,1	1,2	5,9	26	0,1	5,6
<b>Гнойная хирургия и ожоговые отделения<sup>1</sup></b>	<b>0,4</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>15,2</b>	<b>19</b>	<b>—</b>	<b>2,1</b>	<b>10,4</b>	<b>4,5</b>	<b>1,6</b>	<b>53,2</b>	<b>0,1</b>	<b>2,4</b>
4/1 (Ярославль) <sup>2</sup>	—	—	5,2	17,1	—	0,8	14,1	0,8	3,3	41,3	0,1	0,1
4/2 (Ярославль) <sup>2</sup>	—	—	1,1	26,3	—	0,3	5,8	1,9	0,8	36,2	—	0,3
5/3 (Челябинская обл.)	—	—	37,7	15,6	—	3,7	10,2	9,9	1,6	78,8	0,1	2,1
9/2 (Брянск)	1,8	0,1	18,2	19	—	1,7	13	5,8	1,3	60,9	0,1	0,1
10/2 (Минск)	0,6	—	3,4	17	—	4,4	7,8	1,3	0,3	34,7	—	14,8
<b>Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>—</b>	<b>15,2</b>	<b>25,3</b>	<b>—</b>	<b>0,7</b>	<b>1,1</b>	<b>2,9</b>	<b>1</b>	<b>46,2</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>1,6</b>
5/4 (Челябинская обл.)	—	—	0,6	22,8	—	0,5	0,7	1,3	0,3	26,2	0,1	0,4
5/5 (Челябинская обл.)	—	—	22,5	43,7	—	1,2	0,7	3,3	2,2	73,7	—	4,2
9/3 (Брянск)	0,1	—	19,5	10,3	—	0,4	1,7	3,6	0,5	36,1	0,1	0,2
<b>Травматология и ортопедия<sup>1</sup></b>	<b>0,5</b>	<b>—</b>	<b>3,2</b>	<b>14,1</b>	<b>—</b>	<b>1,2</b>	<b>2,7</b>	<b>1,6</b>	<b>1,2</b>	<b>24,5</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>
4/3 (Ярославль) <sup>2</sup>	0,9	—	10,6	29,4	—	1,4	9,1	0,7	3,7	55,7	0,5	<0,1
6/3 (Пермь)	—	—	0,6	8,6	—	1,2	0,2	2,7	0,2	13,5	<0,1	—
10/3 (Минск)	1,2	—	0,2	7,7	—	0,9	0,2	0,6	0,5	11,3	0,1	0,5

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: <sup>1</sup> – средние значения показателей в группе отделений; <sup>2</sup> – IV квартал 2008 г. – III квартал 2009 г. J01 – антибактериальные препараты для системного применения; J01A – тетрациклины; J01B – амфениколы; J01C – бета-лактамы антибиотиков, пенициллины; J01D – другие бета-лактамы антибиотиков (цефалоспорины, карбапенемы); J01E – сульфаниламиды и триметоприм; J01F – макролиды, линкозамиды и стрептограммины; J01G – аминогликозиды; J01M – хинолоны; J01X – другие антибактериальные препараты (гликопептиды, полимиксины, нитроимидазолы, нитрофураны и др.); J02 – антимикотики для системного применения, P01AB – производные нитроимидазола для перорального применения.

**Таблица 4. Затраты на АМП для системного применения (АТС группы J01, J02 и P01) в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг., руб.**

Группы отделений и центры	J01A	J01B	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01M	J01X	всего J01	J02	P01AB
<b>Общая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>34,2</b>	<b>9,3</b>	<b>155731,7</b>	<b>549673,6</b>	<b>84,3</b>	<b>6707,9</b>	<b>23377</b>	<b>60068,9</b>	<b>78288,2</b>	<b>873975,2</b>	<b>5879,3</b>	<b>1608,9</b>
2/1 (Владивосток) <sup>2</sup>	—	—	211301,9	2259032,5	—	8201,6	34520,9	161522	146839,7	2821418,6	987,6	—
3/1 (Москва)	102,8	—	26325,4	272585,5	715,7	—	154,4	57352,4	44372,2	401608,4	11860,3	—
3/2 (Москва)	146	—	53262,1	37600,2	—	21860	5503,9	14084,1	—	132456,3	—	—
5/1 (Челябинская обл.)	—	—	260461,1	366587,4	—	—	107073,4	30031,8	40221,5	804375,1	78,6	1027,8
5/2 (Челябинская обл.)	—	—	187976,2	376429,2	—	14257	81861	11062,5	37226,9	708812,8	—	474,2
6/1 (Пермь)	—	—	75739	171623,9	—	2965,4	569,1	52834,5	36380,2	340112	43,4	295,6
6/2 (Пермь)	—	102,4	182160,3	580219,3	—	5417,3	4357,6	107323,7	196910,1	1076490,7	—	1696
7/1 (Москва)	46,2	—	5153	133080,1	—	7646,6	188,8	36122,6	39201,1	221438,4	719	1600,4
8/1 (Уфа)	—	—	215988,6	464207,5	—	—	10776,6	58478,2	83588,9	833039,9	6983,4	849,7
9/1 (Брянск)	81	—	60512	466700,2	—	11175,4	2230	25524	24735	590957,6	6580	49
11/1 (Якутск)	—	—	434169	918344,1	211,9	2263,2	9911,8	106422,4	211695	1683017,3	37420,5	11705,3
<b>Гнойная хирургия и ожоговые отделения<sup>1</sup></b>	<b>174,4</b>	<b>48,3</b>	<b>138944,2</b>	<b>1003075,7</b>	<b>132,1</b>	<b>9770</b>	<b>35032</b>	<b>50239,8</b>	<b>291772,4</b>	<b>1529188,9</b>	<b>14762,2</b>	<b>3328,1</b>
2/2 (Владивосток) <sup>2</sup>	—	—	169712,8	4345956,8	—	134,6	10160	75222	443720,5	5044906,7	9891,8	—
3/3 (Москва)	125,4	—	180192,2	220852,1	—	4207	1378,1	19666,5	12144,3	438565,6	15857,7	—
4/1 (Ярославль) <sup>2</sup>	—	—	27860,6	108161,7	—	50	49358,6	49882,3	55409,8	290723	1941,8	—
4/2 (Ярославль) <sup>2</sup>	236,1	—	6830,4	281711,9	—	858,8	19996,8	47707,4	15426,6	372767,9	—	1427,6
5/3 (Челябинская обл.)	—	—	89279,1	322654,4	—	6727,8	87808,1	25608,4	34909,9	566987,7	—	879,5
8/2 (Уфа)	—	—	155756,1	1729913,8	—	27681	55412,6	64261,8	192842,8	2225868	61554	35
9/2 (Брянск)	1208	405	31192,7	360903,2	—	2438,5	30997	7142	6475	440761,4	470	—
11/2 (Якутск)	—	—	273417,8	979237,4	294	29814,5	13638,1	99421,2	829457,8	2225280,9	26027,4	27238,3
11/3 (Якутск)	—	30	316255,9	678290,1	895,3	16018,1	46538,4	63246,6	1035565,1	2156839,3	17117	372,9
<b>Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>11,6</b>	<b>41</b>	<b>136321,2</b>	<b>339029,5</b>	—	<b>7456,2</b>	<b>6936,6</b>	<b>11966,8</b>	<b>25328,2</b>	<b>527091</b>	<b>5522,3</b>	<b>1395</b>
5/4 (Челябинская обл.)	—	—	21552,3	227948,7	—	3417,2	2616,6	2616,6	—	255534,7	—	3080,2
5/5 (Челябинская обл.)	—	—	295602,8	676931,1	—	6358,3	6000,2	13338,8	28468,8	1026699,9	—	—
9/3 (Брянск)	58	205	80570	182625	—	1050	10843,5	5734	6011,4	287096,9	4216	63
11/4 (Якутск)	—	—	168209,8	387964,4	—	623,8	13501,9	35048,2	60512,3	665860,3	21924,8	2455,8
11/5 (Якутск)	—	—	115671,3	219678,1	—	29249	920	3096,5	31648,5	400263,3	1470,8	1376,2
<b>Травматология и ортопедия<sup>1</sup></b>	<b>295,2</b>	—	<b>137334,9</b>	<b>310013,2</b>	<b>53,0</b>	<b>19276,9</b>	<b>20691,6</b>	<b>47533,5</b>	<b>65752,0</b>	<b>600950,2</b>	<b>3289,2</b>	<b>85,7</b>
4/3 (Ярославль) <sup>2</sup>	1180,7	—	170823,5	470481,6	—	35415,3	68667,4	108167,1	64869,6	919605,1	8266,9	—
6/3 (Пермь)	—	—	18246,5	143413,5	—	2770,8	558	6190,4	16447,9	187627,1	127,9	44,5
7/2 (Москва)	—	—	4378,2	242532	—	886	2673	31492,4	93698	375659,5	4088,2	—
11/6 (Якутск)	—	—	355891,4	383625,8	211,9	38035,3	10867,8	44284,2	87992,5	920908,9	673,6	298,1
<b>Общая хирургия<sup>1</sup></b>	—	<b>54,6</b>	<b>70832,0</b>	<b>321642,1</b>	I–IV квартал 2010 г.	<b>4498,1</b>	<b>37462,6</b>	<b>26058,1</b>	<b>47976,2</b>	<b>508523,5</b>	<b>1364,6</b>	<b>754,2</b>
5/1 (Челябинская обл.)	—	—	37185,6	288645,9	—	794,2	120979,9	29506,6	32854,9	509966,9	191,4	1751,1
5/2 (Челябинская обл.)	—	—	61105,9	190713,3	—	—	80050,3	30886,5	17601	380357	243,2	683,5
6/1 (Пермь)	—	—	82669,9	186683,3	—	4777,4	317	12012,9	10571,9	297032,3	710,7	—
6/2 (Пермь)	—	327,8	183685,5	738366,5	—	12374	3491,5	58219,1	142033,7	1138498	2716,9	1172,3
9/1 (Брянск)	—	—	60345	357056	—	7227	19892	24840	29745	499105	3998	194
10/1 (Минск)	—	—	—	168387,3	—	1815,8	44,8	883,7	55050,4	226182	327,2	724,1
<b>Гнойная хирургия и ожоговые отделения<sup>1</sup></b>	<b>36,5</b>	<b>14</b>	<b>39520,1</b>	<b>217956</b>	—	<b>8395,5</b>	<b>59867</b>	<b>25417,6</b>	<b>18877</b>	<b>370083,6</b>	<b>2199,5</b>	<b>623,3</b>
4/1 (Ярославль) <sup>2</sup>	—	—	19173,1	117348,8	—	4302,2	120065	4669,1	39991,3	305549,4	2130,8	190,5
4/2 (Ярославль) <sup>2</sup>	—	—	47377,4	197093	—	1341,3	52288,9	8872,2	23996,7	330969,5	—	576
5/3 — Челябинская обл.)	—	—	88067,5	226673,5	—	11454,5	62098,6	92470	15542,3	496306,3	599,9	1055,2



Продолжение табл. 4.

Группы отделений и центры	J01A	J01B	J01C	J01D	J01E	J01F	J01G	J01M	J01X	всего J01	J02	P01AB
9/2 (Брянск)	165	70	40928	274422	—	3881	61924	20086	13535	415011	8267	40
10/2 (Минск)	17,3	—	2054,5	274242,5	—	20998,3	2958,4	990,8	1319,8	302581,6	—	1254,7
<b>Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия<sup>1</sup></b>	<b>16,5</b>	—	<b>106682</b>	<b>472459,4</b>	—	<b>3192,3</b>	<b>5419,5</b>	<b>15590,9</b>	<b>13004,4</b>	<b>616364,9</b>	<b>1791,9</b>	<b>1015</b>
5/4 (Челябинская обл.)	—	—	5054,1	407458	—	1430,1	5509,8	6476,3	2548	428476,3	1629,7	228
5/5 (Челябинская обл.)	—	—	250806,8	778204,2	—	6738,7	4217,7	27335,4	29496,2	1096799	—	2590,1
9/3 (Брянск)	49,5	—	64185	231716	—	1408	6531	12961	6969	323819,5	3746	226,9
<b>Травматология и ортопедия<sup>1</sup></b>	<b>49,1</b>	—	<b>55237,5</b>	<b>126211</b>	—	<b>4616</b>	<b>30258,4</b>	<b>10033</b>	<b>12213</b>	<b>238617,9</b>	<b>5470,7</b>	<b>45,8</b>
4/3 (Ярославль) <sup>2</sup>	81	—	143555,1	205043,3	—	6787,5	90363,4	16362,8	30636,8	492829,8	15938,8	63,5
6/3 (Пермь)	—	—	22040,6	122273	—	4719,8	295,8	13239,1	2287,8	164856,1	119,6	—
10/3 (Минск)	66,4	—	116,8	51316,6	—	2340,7	116,1	497	3714,3	58167,9	353,6	73,8

Таблица 5. АМП, лидировавшие в структуре потребления в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009—2010 гг. (доля от общего потребления АМП в %)

АМП*	Общая хирургия		Гнойная хирургия и ожоговые отделения		Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия		Травматология и ортопедия	
	2009 г.	2010 г.	2009 г.	2010 г.	2009 г.	2010 г.	2009 г.	2010 г.
	Цефтриаксон	25,1	27,2	21,4	15,2	17,5	11,4	37,9
Цефазолин	12,0	11,7	12,2	13,4	21,1	23,9	8,9	21,7
Ампициллин	5,8	7,4	6,3	18,8	17,3	15,9	0,3	0
Амикацин	7,7	10,1	11	13,7	1,4	1,1	10,4	9,7
Цефотаксим	10,8	10,4	9,4	2,7	12,4	9,1	5,5	0
Метронидазол	10,0	11,1	8,6	7	5,6	5,4	2,3	5,8
Ципрофлоксацин	6,9	9	6,1	7,2	3	5,8	3,5	2
Амоксициллин	2,6	3,5	1,4	6,1	4,3	6,7	5,4	7,1
Амоксициллин/клавуланат	3,7	0,5	5,4	1	6	0,8	8,3	5
Линкомицин	1,2	1,6	3,3	3	3,1	1,1	6,5	1,8
Цефтазидим	1,7	0,5	2	1,8	2	7,5	0,4	0,8
Норфлоксацин	2,3	1,3	0,5	0,6	1	0,1	2,8	4,1
Гентамицин	1,2	1,1	1,9	4,9	0,9	1,2	0,2	0,7
Ампициллин/сульбактам	1,9	0,7	0,5	0,4	0,4	5,6	0	0,5
Пефлоксацин	1,8	0,4	0,9	0	0,1	0	0,3	0
Другие	5,3	3,5	9,1	4,2	3,9	4,4	7,3	8,9

Примечание. \* — международные непатентованные названия.

(J01D) — 65,6% (в среднем 1 млн руб. на центр), других антибактериальных препаратов (J01X) — 19,1% (в среднем 291,8 тыс. руб. на центр) и пенициллинов (J01C) — 9,1% (в среднем 138,9 тыс. руб. на центр); в 2010 г. — других бета-лактамов антибиотиков (J01D) — 58,9% (в среднем 218 тыс. руб. на центр), аминогликозидов (J01G) — 16,2% (в среднем 59,9 тыс. руб. на центр), пенициллинов (J01C) — 10,7% (в среднем 39,5 тыс. руб. на центр), а также хинолонов (J01M) — 6,9% (в среднем 25,4 тыс. руб. на центр) и других антибактериальных препаратов (J01X) — 5,1% (в среднем 18,9 тыс. руб. на центр). Выраженные различия в уровнях и структуре затрат на закупку АМП для отделений данного профиля в 2009 г. и 2010 г. связаны с отсутствием в подборке за 2010 г. ряда центров (Владивосток, Уфа, Якутск), что внесло определенный сдвиг в значениях показателей.

В отделениях *нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии* основное потребление в пределах АТС группы J01 как в 2009 г., так и в 2010 г. было представлено бета-лактамами: среди них: другие бета-лактамы антибиотиков (J01D) — 56,3% (33,1 DBD) и 54,7% (25,3 DBD) и пенициллины (J01C) — 32,3% (19 DBD) и 33% (15,2 DBD) соответственно. В значительно меньшей степени использовались хинолоны (J01M) — 4,2% (2,5 DBD) и 6,2% (2,9 DBD) и АМП других групп (в совокупности 7,3 и 6,2% соответственно).

Основные затраты отделений также приходились на закупку других бета-лактамов антибиотиков (J01D) — 64,3% (в среднем 339 тыс. руб. на центр) в 2009 г. и 76,7% (в среднем 472,5 тыс. руб. на центр) в 2010 г. и пенициллинов (J01C) — 25,9% (в среднем 136,3 тыс. руб. на центр) и 17,3% (в среднем 106,7 тыс. руб. на центр) соответственно.

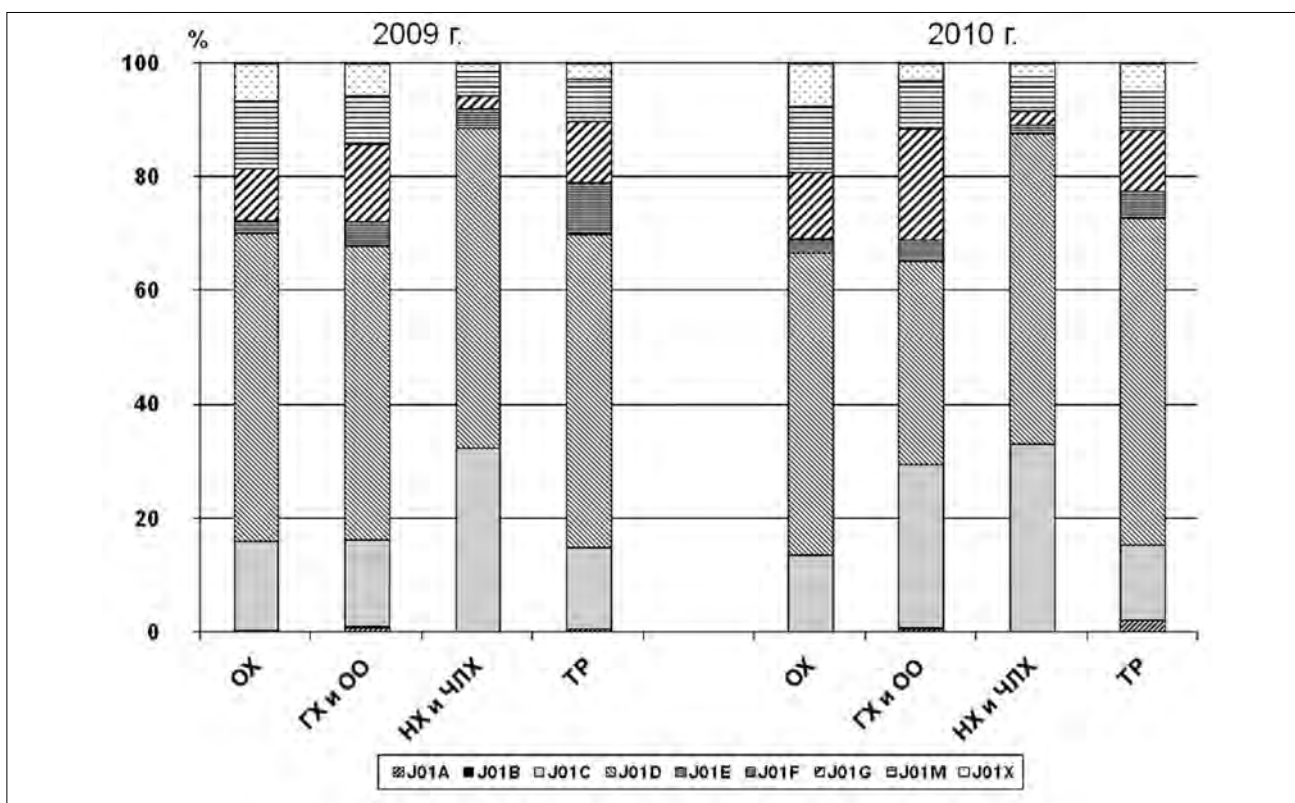
В отделениях *травматологии и ортопедии* в пределах АТС группы J01 наиболее высоким уровнем потребления характеризовались другие бета-лактамы антибиотиков (J01D) — 55,1% (21,5 DBD) в 2009 г. и 57,3% (14,1 DBD) в 2010 г., пенициллины (J01C) — 14,4% (5,6 DBD) и 13,2% (3,2 DBD) и аминогликозиды (J01G) — 10,8% (4,2 DBD) и 10,8% (2,7 DBD), в меньшей степени — хинолоны (J01M) — 7,2% (2,8 DBD) и 6,6% (1,6 DBD), макролиды и линкозамиды (J01F) — 9% (3,5 DBD) и 4,7% (1,2 DBD) и другие антибактериальные препараты (J01X) — 2,9% (1,1 DBD) и 5% (1,2 DBD). На долю остальных АМП приходилось 0,6 и 2,2% соответственно.

Основные затраты ЛПУ в отделениях *травматологии и ортопедии* приходились на закупку других бета-лактамов антибиотиков (J01D) — 51,6% (в среднем 310 тыс. руб. на центр) в 2009 г. и 52,9% (в среднем 126,2 тыс. руб. на центр) в 2010 г.; пенициллинов (J01C) — 22,9% (в среднем 137,3 тыс. руб. на центр) и 23,1% (в среднем 55,2 тыс. руб. на центр); других антибактериальных препа-

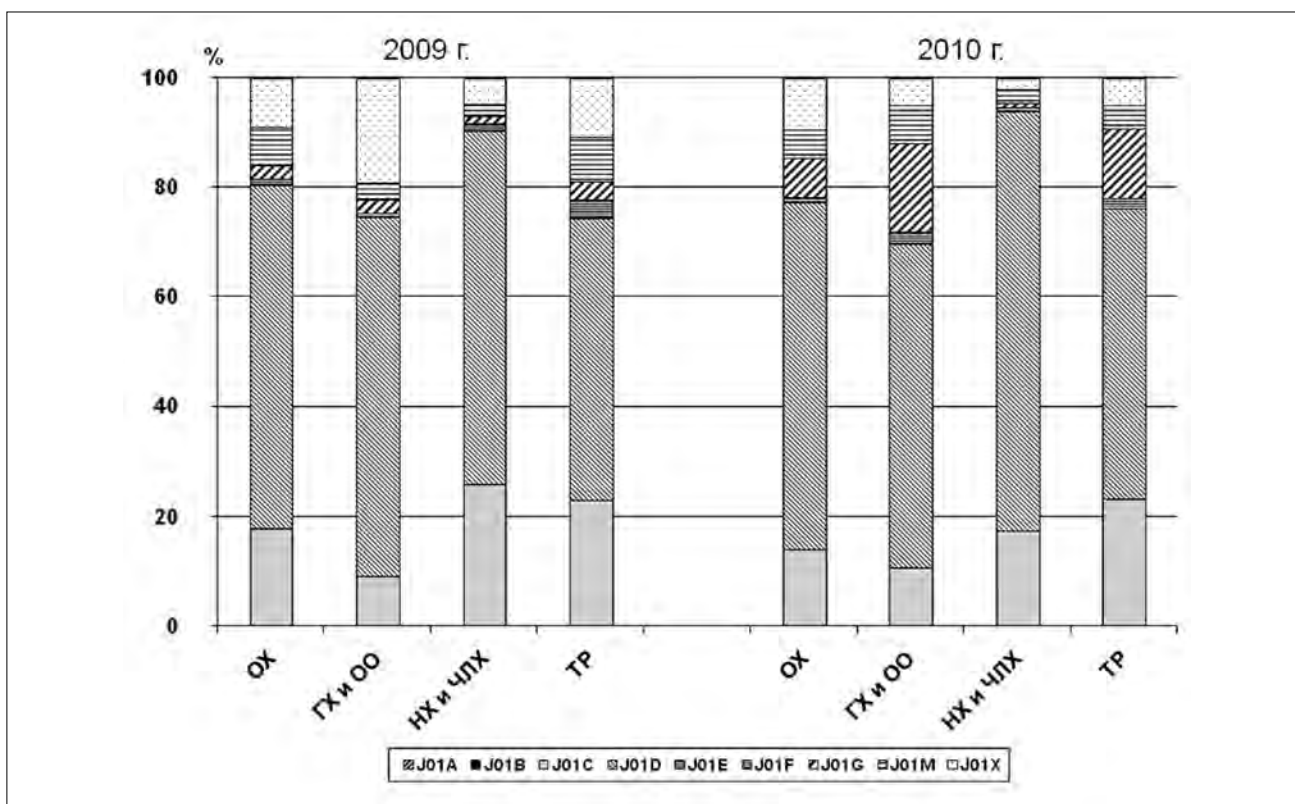
ратов (J01X) — 10,9% (в среднем 65,8 тыс. руб. на центр) и 5,1% (в среднем 12,2 тыс. руб. на центр), аминогликозидов (J01G) — 3,4% (в среднем 20,7 тыс. руб. на центр) и 12,7% (в среднем 30,3 тыс. руб. на центр) и хинолонов (J01M) — 7,9% (в среднем 47,5 тыс. руб. на центр) и 4,2% (в среднем 10 тыс. руб. на центр) соответственно.

Представляет интерес тот факт, что в отделениях общей хирургии около 90% потребления было представлено АМП четырех классов: цефалоспорины (53,9 в 2009 г. и 52,7% в 2010 г.), пенициллинами (15,6 и 13,5%), хинолонами (11,7 и 11,5%) и аминогликозидами (9,3 и 11,6% соответственно), причём совокупная доля бета-лактамов достигала 65—70%. В отделениях *гношной хирургии и ожоговых отделений* в указанные временные периоды 90% потребления было представлено АМП тех же четырех классов, однако доля цефалоспоринов была несколько ниже, а аминогликозидов — значимо выше: цефалоспорины составляли 49,8 и 35,5%, пенициллины — 15,2 и 28,6%, аминогликозиды — 13,7 и 19,6% и хинолоны — 8,5 и 8,4% соответственно; на долю бета-лактамов приходилось около 65% потребления. В отделениях *нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии* доля бета-лактамов в структуре потребления достигала 90%, из них цефалоспорины — 56,1% и 54,3%, пенициллины — 32,3 и 33%. В отделениях *травматологии и ортопедии* 90% потребления в 2009 г. приходилось на цефалоспорины (54,6%), пенициллины (14,4%), аминогликозиды (10,4%) и линкозамиды (6,6%), в 2010 г. — на цефалоспорины (57,3%), пенициллины (13,2%), аминогликозиды (10,8%) и хинолоны (6,6%); доля бета-лактамов приближалась к 70% (см. рис. 1 и 2).

В рамках работы было проанализировано количество международных непатентованных наименований АМП, потребление которых в сумме составляет 75 и 90% от общего потребления, что является индикатором разнообразия препаратов в арсенале сотрудников отделения [14, 15]. Согласно результатам анализа, 75% потребления в 2009 г. и 2010 г. в отделениях общей хирургии приходилось соответственно на 7 и 6 АМП, в отделениях *гношной хирургии и ожоговых отделений* — на 8 и 6 АМП, в отделениях *нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии* — на 5 и 6 АМП, в отделениях *травматологии и ортопедии* — на 6 и 5 АМП соответственно. 90% потребления в указанные годы в отделениях общей хирургии приходилось на 13 и 9 АМП, в отделениях *гношной хирургии и ожоговых отделений* — на 14 и 10 АМП, в отделениях *нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии* — на 9 и 9 АМП, в отделениях *травматологии и ортопедии* — на 9 и 10 АМП соответственно. Перечень международных непатентованных наименований, лидировавших в структуре потребления, представлен в табл. 5.



**Рис. 1.** Потребление антибактериальных препаратов для системного применения (АТС группа J01) в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг.  
**Здесь и на рис.2:** ОХ – общая хирургия; GX и ОО – гнойная хирургия и ожоговые отделения; NX и ЧЛХ – нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия; TP – травматология и ортопедия.



**Рис. 2.** Затраты на антибактериальные препараты для системного применения (АТС группа J01) в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг.

**Категоризация потребления АМП по степени рациональности.** Анализ рациональности использования АМП в отделениях *общей хирургии* продемонстрировал преобладание в структуре потребления препаратов выбора (67,5 в 2009 г. и 62,9% в 2010 г.), тогда как доля альтернативных средств (14,2 и 18,8%) и нерациональных препаратов (18,3 и 18,3% соответственно) была сопоставимой и в совокупности приближалась к 35%. В то же время основные затраты на АМП приходились на препараты выбора (63,4 и 55,7% от общих затрат) и альтернативные АМП, 26,9 и 33,5%), тогда как доля нерациональных АМП в структуре затрат была менее значимой (9,7 и 10,8% соответственно).

Несмотря на общую тенденцию к преобладанию в структуре потребления и затрат препаратов выбора, вариации указанных показателей между центрами были выраженными, при этом в ряде центров суммарная доля альтернативных и нерациональных препаратов оказалась доминирующей, среди них: отделение общей хирургии № 1 5/1 (Челябинская область) в 2009 г. (56,4% потребления и 79,3% затрат, преимущественно за счёт затрат на альтернативные АМП), хирургическое отделение 8/1 (Уфа) в 2009 г. (67,7% потребления и 60,4% затрат, преимущественно за счёт нерациональных АМП), хирургическое отделение 10/1 (Минск) в 2010 г. (93,3% потребления и 94,2% затрат на альтернативные АМП).

В *отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях* доли препаратов выбора (54% в 2009 г. и 40,9% в 2010 г.) и альтернативных препаратов (29,8 и 45,8%) в структуре потребления были сопоставимыми, тогда как в структуре затрат преобладали альтернативные АМП (63,3% в 2009 г. и 46,6% в 2010 г.), а доля средств выбора была несколько менее значимой (32,2 и 43,7% соответственно). На долю нерациональных препаратов приходилось 16,2% потребления и 4,5% затрат в 2009 г. и 13,4% потребления и 9,7% затрат в 2010 г.

Необходимо отметить высокий уровень потребления альтернативных АМП в отделении гнойной травмы 4/1 — Ярославль в 2009 г. и 2010 г. (71,1 и 66,3% соответственно) и нерациональных АМП в отделении хирургической инфекции 8/2 — Уфа в 2009 г. (76,6%), а также высокий уровень затрат на альтернативные АМП в ожоговом отделении 2/2 (Владивосток) — 86,7%, отделении гнойной хирургии 11/2 и ожоговом отделении 11/3 (Якутск) — по 72,7% в каждом в 2009 г. и отделении хирургии № 2 10/2 (Минск) — 81,7% в 2010 г.

В *отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии* в структуре потребления и затрат преобладали препараты выбора (62,9% потребления и 58,7% затрат в 2009 г. и 60,1% потребления и 58,1% затрат в 2010 г.); доля альтернативных АМП составила 26,6% потребления и 29,2% затрат в 2009 г. и

21,3% потребления и 25,1% затрат в 2010 г.; нерациональных — 10,5% потребления и 12,2% затрат в 2009 г. и 18,6% потребления и 16,8% затрат в 2010 г.

Обращает на себя внимание высокий уровень потребления нерациональных АМП в нейрохирургическом отделении 9/3 (Брянск) в 2009 г. и 2010 г. (48,9 и 37,7%), а также высокий уровень затрат на нерациональные АМП в нейрохирургическом отделении 9/3 (Брянск) в 2009 г. и 2010 г. (27,4 и 20,3%) и отделении челюстно-лицевой хирургии 5/5 (Челябинская обл.) в 2010 г. (19,5%), а также на альтернативные АМП в нейрохирургическом отделении № 2 5/4 (Челябинская обл.) в 2010 г. (74,2%).

В *отделениях травматологии и ортопедии* в структуре потребления и затрат также преобладали препараты выбора (62,5% потребления и 63,3% затрат в 2009 г. и 64,8% потребления и 66,1% затрат в 2010 г.); доля альтернативных АМП — 27,5% потребления и 32,9% затрат в 2009 г. и 23,2% потребления и 27,5% затрат в 2010 г.; нерациональных — 9,9% потребления и 3,8% затрат в 2009 г. и 12% потребления и 6,4% затрат в 2010 г.

При анализе данных центров выявлена относительно высокая доля нерациональных АМП в отделении политравмы 4/3 (Ярославль) — 23,3% и альтернативных АМП в травматологическом отделении 7/2 (Москва) — 57,5% в 2009 г., а также высокий уровень затрат на альтернативные АМП в травматологическом отделении 7/2 (Москва) — 87,7% в 2009 г. и отделении экстренной травматологии 6/3 (Пермь) — 62,3% в 2010 г.

## Обсуждение результатов

Проблема инфекций в хирургической практике продолжает оставаться актуальной вплоть до настоящего времени, несмотря на совершенствование мер инфекционного контроля, многообразие средств АМП, внедрение новых медицинских изделий и подходов к оказанию хирургического пособия [1—3]. По данным литературных источников в среднем до 35—40% пациентов в отделениях хирургического профиля составляют пациенты с различными формами инфекционных заболеваний [16, 17]. Сложившуюся ситуацию отчасти можно объяснить ростом резистентности возбудителей к АМП, увеличением доли пациентов пожилого возраста с сопутствующей патологией, а также количества оперативных вмешательств, связанных с использованием имплантатов [18].

К числу наиболее частых инфекций в хирургической практике относят инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), на долю которых приходится до 40% в общей структуре инфекционных заболеваний у данного контингента больных, при этом они остаются вторыми по частоте и третьими по затратам среди всех нозокомиальных инфекций [19]. Помимо ИОХВ,

пациенты в отделениях хирургического профиля могут страдать интраабдоминальными инфекциями, инфекциями кожи и мягких тканей, костей и суставов, челюстно-лицевой области и др., а также инфекциями, напрямую не ассоциированными с оказанием хирургического пособия, например пневмонией.

Возникновение инфекции в послеоперационном периоде сопровождается негативными медицинскими и экономическими последствиями, такими как удлинение сроков госпитализации, увеличение риска летального исхода и затрат на лечение [20, 21], что обуславливает важную роль АМП в профилактике инфекций и комплексном лечении больных. Высокая распространённость и тяжесть инфекционной патологии, а также особенности контингента пациентов в отделениях хирургического профиля определяют значимую потребность в системной терапии, использовании препаратов широкого спектра действия и в ряде случаев — их комбинаций для эрадикации потенциальных возбудителей из числа полирезистентной нозокомиальной микрофлоры. В то же время, в связи с доказанным негативным влиянием на эпидемиологическую ситуацию, назначение АМП широкого спектра действия в интересах пациента должно уравниваться мерами по сдерживанию их избыточного и бесконтрольного использования.

Одним из этапов на пути реализации грамотной политики применения АМП («antimicrobial stewardship») является мониторинг их потребления. Необходимо отметить, что информация о практике использования, об объёмах и структуре потребления системных АМП в отделениях хирургического профиля как в нашей стране, так и в других странах является ограниченной, разрозненной и противоречивой, что не позволяет в должной мере опираться на неё при формировании подходов к оптимизации данного процесса. Так, потребление указанных препаратов в отделениях хирургии двух государственных госпиталей в Палестине в 2010 г. достигало 133,6 DBD и 162,2 DBD [22], в то время как в рамках исследования, выполненного французскими учёными в 2007 г., средний уровень потребления в отделениях хирургического профиля составлял 553 DDD/1000 койко-дней, что эквивалентно 55,3 DBD [23]. По данным исследования, выполненного Е. В. Паравиной и соавт. [24] и охватившего период с 2002 г. по 2008 г., указанный показатель варьировал от 56,2 DBD в отделении общей хирургии до 94,4 DBD в отделениях торакальной и гнойной хирургии, что являлось одним из наиболее высоких уровней для стационара. В другом отечественном исследовании доля пациентов отделения хирургической инфекции, получавших АМП, достигала 64%, что являлось вторым по ве-

личине значением после ОРИТ [25]. Информация об относительно высоких уровнях потребления АМП в отделениях хирургического профиля согласуется с данными португальских коллег, продемонстрировавших назначение указанных препаратов 76,9% пациентов хирургических и ортопедических отделений, в большинстве случаев с профилактическими целями [26].

В то же время использование АМП в отделениях хирургического профиля не всегда является рациональным. Так, в ходе исследования, выполненного в Палестине, 11,2 и 18% препаратов, по оценке авторов, были назначены при отсутствии показаний [22]. В работе Е. В. Бацейкиной и соавт. [9] показана высокая частота нерационального применения АМП в отделениях общей хирургии и хирургической инфекции: доля необоснованных назначений составляла 44–59%, нерационального выбора средств при обоснованной АМП — 12–20%.

Как в зарубежных, так и в отечественных работах многократно были продемонстрированы ошибки при проведении периоперационной антибиотикопрофилактики [9, 27–30]. В частности, в 2003–2005 гг. частота проведения антибиотикопрофилактики при «условно-чистых» и «контаминированных» вмешательствах у пациентов российских многопрофильных стационаров составляла 26–66% от рекомендованной [17], при этом внедрение на региональном уровне комплексной программы контроля качества процедуры сопровождалось возрастанием своевременности её проведения только до 46% и адекватности выбора АМП до 60% [29]. Несмотря на предпринимающиеся меры, проблема нерационального профилактического использования АМП остается актуальной вплоть до настоящего времени. Так, по данным А. С. Колбина [10], периоперационная антибиотикопрофилактика в стационарах Санкт-Петербурга в 2014 г. не соответствовала стандартам по критерию длительности и/или целесообразности в 86% случаев.

Всё вышеуказанное свидетельствует о необходимости внесения изменений в сложившуюся практику использования АМП в хирургии, которые, в свою очередь, должны базироваться на объективных показателях, в том числе систематической оценке потребления. Представленная работа является частью первого многоцентрового проекта мониторинга практики потребления АМП в РФ и РБ [8] и включает данные 32 отделений хирургического профиля 10 многопрофильных стационаров за двухлетний период.

Согласно полученным результатам, в 2009–2010 гг. потребление АМП в отделениях хирургического профиля многопрофильных стационаров РФ и РБ варьировало в пределах от 24,9 DBD до 61,7 DBD, что эквивалентно ситуации, в которой от 25 до 60% пациентов ежедневно получа-

ют один АМП в средней терапевтической дозе. Представленные уровни согласуются с информацией о значимой роли указанных препаратов в структуре общего потребления ЛС в отделениях хирургического профиля, а также с результатами отечественных и зарубежных исследований. При этом более высокие уровни потребления (50–60 DBD) были характерны для отделений гнойной, челюстно-лицевой, нейрохирургии и ожоговых отделений, тогда как в отделениях общей хирургии, а также травматологии и ортопедии потребление АМП было более низким (45–50 DBD и 25–40 DBD соответственно), что, в первую очередь, обусловлено различной специализацией отделений.

В то же время необходимо отметить расхождение между заявленным контингентом пациентов и уровнями потребления АМП, в первую очередь, в отделениях общей хирургии, где при преобладании плановых и невысокой доле «контаминированных» и «грязных» вмешательств (не более 10% по данным локальных координаторов) уровень потребления оказался близок к таковому в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях (45–50 DBD vs. 50–60 DBD соответственно). Потребление АМП в отделениях травматологии и ортопедии, где преобладают «чистые» вмешательства, также представляется избыточным, даже принимая во внимание необходимость проведения периоперационной профилактики у пациентов, подвергающихся эндопротезированию [1]. С другой стороны, потребление системных АМП в отделениях гнойной хирургии (55,8–60 DBD) представляется недостаточным с учётом высокой доли пациентов с «контаминированными» и «грязными» оперативными вмешательствами (90–100%), а также развившимся инфекционным процессом.

Отсутствие данных о практике использования препаратов, являющееся ограничением данного проекта, не позволяет сделать однозначных выводов о причинах необъяснимо высокого или низкого потребления АМП в ряде отделений. К возникновению подобной ситуации могут привести несоответствие реальной специализации отделения заявленной, пребывание в отделении пациентов с непрофильными нозологиями, а также нерациональное использование АМП, в том числе несоблюдение стандартов проведения периоперационной антибиотикопрофилактики. Выявленные расхождения между реальным потреблением АМП и предположительными потребностями отделений, исходя из их специализации, требуют более тщательного изучения причин их возникновения и предоставляют возможность для оптимизации сложившейся практики использования препаратов. О потенциальной успешности подобной тактики свидетельствует тенденция к снижению уровней потребления в отделениях ЛПУ Че-

лябинской обл. и Ярославля в 2010 г. по сравнению с 2009 г. в результате изменения подходов к использованию АМП.

Несмотря на наличие вариаций в зависимости от специализации отделения, в структуре потребления АМП доминировали четыре класса препаратов: цефалоспорины, пенициллины, аминогликозиды и фторхинолоны. При этом до 50% общего потребления АМП было представлено цефалоспоринами, в перечне которых лидировали цефтриаксон и цефазолин (11,4–37,9% и 8,9–23,9% от общего потребления АМП соответственно). Представляет интерес тот факт, что наиболее высокие уровни потребления цефтриаксона отмечались в отделениях травматологии и ортопедии (31,9–37,9% от общего потребления АМП), где основной контингент пациентов составляли лица с «чистыми» оперативными вмешательствами, не нуждавшиеся в антибактериальной терапии, наиболее низкие — в отделении нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии (11,4–17,5%), где доминировал цефазолин (21,1–23,9%). В то же время использование цефтриаксона в рамках периоперационной антибиотикопрофилактики не рекомендуется в связи с отсутствием преимуществ перед цефалоспоринами I–II поколений по эффективности и высокого риска селекции резистентности [1].

Помимо цефтриаксона и цефазолина, в структуре потребления АМП лидировали ампициллин (0–18,8%), амикацин (1,1–13,7%), цефотаксим (0–12,4%) и метронидазол (2,3–11,1%). При этом аминопенициллины практически не применялись в отделениях травматологии и ортопедии, тогда как роль аминогликозидов (до 10,4% для амикацина) и линкозамидов (до 6,5% от общей структуры потребления для линкомицина) в указанных отделениях была относительно высока. В то же время в отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии потребление амикацина было значимо более низким (1,1–1,4%). При этом, несмотря на широкий спектр АМП на рынке, в рутинной практике отделений хирургического профиля среднее количество препаратов, покрывавших 90% потребности в данной группе лекарственных средств, не превышало десяти.

Высокие уровни потребления цефалоспоринов типичны для российских многопрофильных стационаров [7, 8, 24, 25]. В то же время в ходе исследования, включавшего данные 530 французских ЛПУ, было показано преобладание пенициллинов, в первую очередь амоксицилина/клавуланата (эквивалентно 20,4 DBD) и амоксициллина (эквивалентно 4,9 DBD), фторхинолонов (эквивалентно 7,8 DBD) и цефалоспоринов I и II поколений (эквивалентно 5,5 DBD), в структуре потребления препаратов в хирургических отделениях, тогда как доля цефало-

споринов III поколения была крайне низкой (эквивалентно 1,8 DBD) [23].

Структура потребления АМП, с одной стороны, определяется эпидемиологией инфекций и спектром антибиотикорезистентности потенциальных патогенов, с другой стороны, она несомненно оказывает влияние на упомянутые явления. В последние годы в РФ отмечается устойчивый рост резистентности микроорганизмов, что во многом обусловлено сложившейся практикой использования АМП. Так, доля продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий выросла с 69,3% в 2006—2007 гг. [31] до 79,9% в 2011—2012 гг. [32], доля метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) — с 54,4% в 2006—2007 гг. до 66,9% в 2011—2012 гг. [33], что ограничивает использование пенициллинов и цефалоспоринов для эмпирической терапии внутрибольничных инфекций.

Даже допуская, что назначение цефалоспоринов было оправданным, необходимо отметить, что столь широкое их применение несёт высокие риски селекции резистентности как у патогенных бактерий, так и у колонизирующей микрофлоры [6]. Достоверно показано влияние применения цефалоспоринов на вероятность развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий (отношение шансов равно 6 для *Escherichia coli* и 3,9 для *Klebsiella pneumoniae*) [34, 35] и MRSA (относительный риск 2,2) [36], а также на распространение в стационаре ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков [37].

С учётом вышеописанных тенденций, целесообразность столь широкого использования бета-лактамов в отделениях хирургического профиля вызывает сомнения. В то же время, согласно полученным нами данным, на долю бета-лактамов приходилось до 70% потребления системных АМП в отделениях общей и гнойной хирургии, травматологии и ожоговых отделениях и до 90% потребления в отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии. Нельзя не отметить крайне низкое потребление препаратов, применение которых приводит к эрадикации полирезистентных нозокомиальных штаммов микроорганизмов (MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, БЛРС-продуцирующие штаммы энтеробактерий и др.) в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях: в среднем 0,1 DBD — 1,2 DBD в случае карбапенемов, 0,1 DBD — 1 DBD для ванкомицина и не более 0,1 DBD для линезолида.

Косвенно о неоптимальном подходе к использованию АМП в отделениях хирургического профиля свидетельствуют результаты анализа рациональности, выполненного на основании категоризации, проведённой локальными представителями исследовательских центров, исходя

из профиля отделений, спектра преобладающих нозологий и эпидемиологической ситуации в стационаре. Использование такого подхода позволило максимально адаптировать анализ полученных данных к локальным условиям и выявить группу лекарственных средств, использование которых оценивалось представителями ЛПУ как нерациональное. Согласно полученным нами результатам в зависимости от специализации отделения средняя доля АМП, относящихся к категории рациональных, варьировала от 55 до 68% в структуре потребления и от 45 до 66% в структуре затрат, в то время как доля нерациональных препаратов являлась недопустимо высокой (10—18% и 10—17% соответственно). При этом в ряде отделений результаты оценки носили ещё более неблагоприятный характер.

Всё вышеуказанное свидетельствует о необходимости коррекции сложившейся практики использования АМП в отделениях хирургического профиля многопрофильных стационаров РФ и РБ. Перераспределение средств с повышением доли закупки препаратов выбора, а также внедрение рациональной политики применения АМП позволит повысить качество оказания медицинской помощи, снизит неоправданные затраты и риски селекции резистентности.

В то же время нельзя не отметить крайне большой разброс значений показателей потребления и затрат на закупку антибактериальных препаратов в различных ЛПУ, в значительной степени обусловленный разнообразием специализации отделений. С целью систематизации полученных данных нами была выполнена стратификация схожих по характеристикам отделений на подгруппы с отдельным анализом их данных. Тем не менее даже в пределах одной подгруппы сохранялись вариации значений показателей, вероятно связанные с локальными особенностями назначения АМП, что не позволяет безоговорочно экстраполировать обобщенные результаты на различные стационары РФ и РБ и подчеркивает необходимость получения локальных данных как при планировании вмешательств по оптимизации практики использования АМП, так и для контроля эффективности упомянутых вмешательств.

Другим ограничением проекта является общий характер полученных данных, не позволяющий напрямую связать их с практикой оказания медицинской помощи конкретным пациентам и однозначно оценить рациональность каждого назначения, а также отсутствие данных о резистентности микроорганизмов в отделении, что ограничивает возможности анализа влияния показателей потребления на антибиотикорезистентность микроорганизмов в стационаре. Проведение дополнительных исследований, направленных на получение этих данных, позволит в большей степени

объективизировать трактовку результатов проекта, а также определить клинические и эпидемиологические последствия существующей практики потребления АМП в каждом ЛПУ.

## Заключение

Представленное исследование является первым многоцентровым проектом мониторинга потребления АМП в хирургических отделениях многопрофильных стационаров различных регионов РФ и РБ. Согласно полученным результатам, в 2009—2010 гг. потребление АМП в указанных отделениях варьировало в пределах от 24,9 до 61,7 DBD, при этом от 70 до 90% потребления приходилось на долю бета-лактамов антибиотиков (цефалоспоринов и пенициллинов), значимой была также доля фторхинолонов и аминогликозидов. Лишь 55—70% АМП были отнесены к

категории препаратов выбора, тогда как доля нерациональных в структуре как потребления, так и затрат достигала 10—18%.

Выявленные в ходе исследования погрешности свидетельствуют о необходимости коррекции сложившейся практики использования АМП в отделениях хирургического профиля. Повышение доли закупки препаратов выбора, а также внедрение рациональной политики применения АМП позволит повысить качество оказания медицинской помощи, снизит неоправданные затраты и риски селекции резистентности. Поскольку количество, структура потребления, затраты на закупку, а также рациональность выбора препаратов варьировали, как в различных стационарах, так и в отделениях в пределах одного стационара, выработка стратегии оптимизации потребления АМП в каждом ЛПУ должна опираться на локальные показатели.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей / Под ред В.Д.Федорова, В.Г.Плешкова, Л.С.Стречунского. Смоленск: 2004. 18 с. / Perioperacionnaja antibiotikoprofilaktika v abdominal'noj hirurgii. Posobie dlja vrachej / Pod red V.D.Fedorova, V.G.Pleshkova, L.S.Strachunskogo. Smolensk: 2004. 18 s. [in Russian]
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М: БОРГЕС; 2009; 52—59. / Hirurgicheskie infekcii kozhi i m'jagkih tkanej. Rossijskie nacional'nye rekomendacii. M: BORGES; 2009; 52—59. [in Russian]
3. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. М: БОРГЕС; 2011: 73—86. / Abdominal'naja hirurgicheskaja infekcija. Rossijskie nacional'nye rekomendacii. M: BORGES; 2011: 73—86. [in Russian]
4. Pulgar S., Mehra M., Quintana A. et al. The epidemiology of hospitalised cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008, Barcelona, Spain, 821.
5. Kozlov R.S., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. et al. Etiology of Nosocomial Bacterial Infections in Russia. Rosnet Study Group. Proceedings of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008; Washington, DC, USA; K-4108.
6. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клинический анализ и возможности оптимизации системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2010; 12: 1: 1865—1870. / Paravina E.V., Zhestkov A.V., Kulagin O.L. Kompleksnyj analiz i vozmozhnosti optimizacii sistemnoj antimikrobnoj terapii v mnogoprofil'nom stacionare. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk 2010; 12: 1: 1865—1870. [in Russian]
7. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ и возможности оптимизации системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2010; 12: 1: 1865—1870. [in Russian]
8. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и соавт. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клинический анализ антимикробной химиотерапии 2012; 14: 4: 322—341. / Bel'kova Ju.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. i soavt. Potreblenie i zatraty na sistemye antimikrobnye preparaty v mnogoprofil'nyh stacionarah Rossijskoj Federacii i Respubliki Belarus': rezul'taty mnogocentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovanija. Klin mikrobiol antimikrob himioter 2012; 14: 4: 322—341. [in Russian]
9. Бацейкина Е.В., Кожухова Л.Л., Корнева Е.В., Фокин А.А., Мищенко В.В., Рачина С.А. Анализ практики применения системных антимикробных препаратов в хирургических отделениях Смоленской областной клинической больницы. XIII Международный конгресс МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии, 2011, Москва. Постерный доклад. / Bacejkina E.V., Kozhuhova L.L., Korneva E.V., Fokin A.A., Mishhenko V.V., Rachina S.A. Analiz praktiki primeneniya sistemnyh antimikrobnyh preparatov v hirurgicheskix otdelenijah Smolenskoj oblastnoj klinicheskoy bol'nicy. XIII Mezhdunarodnyj kongress MAKMAH/ESCMID po antimikrobnoj terapii, 2011, Moskva. Posternyj doklad. [in Russian]
10. Колбин А.С. Применение антибактериальных препаратов в стационарах Санкт-Петербурга. Результаты фармакоэпидемиологического анализа. XVII Международный конгресс МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии, 2015, Москва. Доклад. / Kolbin A.S. Primenenie antibakterial'nyh preparatov v stacionarah Sankt-Peterburga. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo analiza. XVII Mezhdunarodnyj kongress MAKMAH/ESCMID po antimikrobnoj terapii, 2015, Moskva. Doklad. [in Russian]
11. Голуб А.В. Показатели качества и пути улучшения антибактериальной профилактики в абдоминальной хирургии. Автореферат диссертации. Смоленск, 2007. / Golub A.V. Pokazateli kachestva i puti uluchsheniya antibakterial'noj profilaktiki v abdominal'noj hirurgii. Avtoreferat dissertacii. Smolensk, 2007. [in Russian]
12. Available from URL: [www.whooc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](http://www.whooc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/)
13. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. 2003. Available from URL: [www.whooc.no/filearchive/publications/drug\\_utilization\\_research.pdf](http://www.whooc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf)
14. Zarb P., Ansari F., Muller A., Vankerkhoven V., Davey P.G., Goossens H. Drug utilization 75% (DU75%) in 17 European hospitals (2000—2005): results from the ESAC-2 Hospital Care Sub Project. Curr Clin Pharmacol 2011; 6: 1: 62—70.
15. Bergman U., Popa C., Tomson Y., et al. Drug utilization 90% — a simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J Clin Pharmacol 1998 Apr; 54: 2: 113—118.
16. Абаев Ю.К. Проблема инфекции в хирургии. Медицинские новости 2010; 5—6: 6—11. / Abaev Ju.K. Problema infekcii v hirurgii. Medicinskie novosti 2010; 5—6: 6—11. [in Russian]
17. Стречунский Л.С., Беденков А.В., Базаров А.С. и др. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. Клинический анализ антимикробной химиотерапии 2003; 5: Suppl 1: 12. / Strachunskij L.S., Bedenkov A.V., Bazarov A.S. i dr. Rutinnaja praktika perioperacionnogo naznachenija antibiotikov pri abdominal'nyh operacijah v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija. Klin mikrobiol antimikrob himioter 2003; 5: Suppl 1: 12. [in Russian]
18. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 247—280.
19. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1999; 20: 4: 247—278.
20. Guidelines on Prevention and Control of Hospital Associated Infections. World Health Organization, 2002.
21. Kirkland K.B., Briggs J.P., Trivette S.L. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 11: 725—730.
22. Sweileh W.M., Adas S.O., Sawalha A.F., Taha A.S. Utilization and cost of antibacterial drugs in 2 general surgery units in Palestine measured using anatomical therapeutic chemical classification and defined daily dose methodology. East Mediterr Health J 2012; 18: 6: 641—647.
23. Dumartin C., L'Heriteau F., Pefau M. et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2028—2036.



24. *Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л.* Комплексный анализ потребления антибиотиков в многопрофильном стационаре. Казанский медицинский журнал 2011; 92: 4: 581—584. / *Paravina E.V., Zhestkov A.V., Kulagin O.L.* Kompleksnyj analiz potreblenija antibiotikov v mnogoprofil'nom stacionare. Kazanskij medicinskij zhurnal 2011; 92: 4: 581—584. [in Russian]
25. *Захаренков И.А., Антошкина П.В., Мельникова М.М., Виноградова А.Г., Анфилова И.А., Рачина С.А.* Практика применения антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре. Клин микробиол антимикроб химиотер 2015; 17: 2: Приложение 1: 28. / *Zaharenkov I.A., Antoshkina P.V., Mel'nikova M.M., Vinogradova A.G., Anfilova I.A., Rachina S.A.* Praktika primeneniya antimikrobnih preparatov v mnogoprofil'nom stacionare. Klin mikrobiol antimikrob himioter 2015; 17: 2: Prilozhenie 1: 28. [in Russian]
26. *Caldeira L., Teixeira I., Vieira I. et al.* Monitoring antibiotic consumption in the surgery and orthopaedics. Acta Med Port 2006; 19: 1: 55—66.
27. *Gorecki P., Schein M., Rucinski J.C., Wise L.* Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. World J Surg 1999; 23: 429—432.
28. *Burke J.P.* Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City. Clin Infect Dis 2001; 33: Suppl. 2: S78—83.
29. *Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. и др.* Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии. Инфекции в хирургии 2007; 2: 20—27. / *Pleshkov V.G., Golub A.V., Moskalev A.P. i dr.* Antibakterial'naja profilaktika i kachestvo ee provedeniya v abdominal'noj hirurgii. Infekcii v hirurgii 2007; 2: 20—27. [in Russian]
30. *Беденков А.В., Базаров А.С., Стречунский Л.С. и др.* Рутинная практика периперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2003; 5: 12. / *Bedenkov A.V., Bazarov A.S., Strachunskij L.S. i dr.* Rutinnaja praktika perioperacionnogo naznachenija antibiotikov pri abdominal'nyh operacijah v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija. Klin mikrobiol antimikrob himioter 2003; 5: 12. [in Russian]
31. *Sukhorukova M., Kozyreva V., Ivanchik N., Edelstein M., Kozlov R., on behalf of the ROSNET Study Group.* Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russia. Clinical Microbiology and Infection 2010; 16: Suppl 2: S179.
32. *Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др.* Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011—2012 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16: 4: 254—265. / *Sukhorukova M.V., Jeidel'shtejn M.V., Skleenova E.Ju. i dr.* Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo jepidemiologicheskogo issledovanija MARAFON v 2011—2012 gg. Klin mikrobiol antimikrob himioter 2014; 16: 4: 254—265. [in Russian]
33. *Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др.* Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011—2012 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16: 4: 280—286. / *Sukhorukova M.V., Jeidel'shtejn M.V., Skleenova E.Ju. i dr.* Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov *Staphylococcus aureus* v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo jepidemiologicheskogo issledovanija MARAFON v 2011—2012 gg. Klin mikrobiol antimikrob himioter 2014; 16: 4: 280—286. [in Russian]
34. *Saurina G., Quale J.M., Manikal V.M. et al.* Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 895—898.
35. *Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B. et al.* Extended spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001; 32: 1162—1171.
36. *Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A. et al.* Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 26—38.
37. *Fridkin S.K., Edwards J.R., Courval J.M. et al.* The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care unit. Ann Intern Med 2001; 135: 175—183.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*Белькова Ю. А.* — к.м.н., ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

*Рачина С. А.* — д.м.н., Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск

*Козлов Р. С.* — д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

*Мищенко В. М.* — ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск), Смоленск

*Павлюков Р. А.* — ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

*Абубакирова А. И.* — ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова», Уфа

*Бережанский Б. В.* — к.м.н., ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

*Елисеева Е. В.* — д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток

*Зубарева Н. А.* — д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь

*Карпов И. А.* — д.м.н., профессор, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

*Копылова И. А.* — к.м.н., ГАУЗ «Брянская городская больница №1», Брянск

*Палютин Ш. Х.* — к.м.н., доцент, ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль

*Портнягина У. С.* — к.м.н., доцент, Медицинский институт ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К.Амосова», ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск

*Прибыткова О. В.* — к.м.н., ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск

*Самуйло Е. К.* — ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН», Москва

# Головоногие моллюски — источники новых антимикробных субстанций

Н. Н. БЕСЕДНОВА<sup>1</sup>, Н. Н. КОВАЛЕВ<sup>2</sup>, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ<sup>1</sup>, Т. А. КУЗНЕЦОВА<sup>1</sup>, А. К. ГАЖА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

<sup>2</sup> Дальневосточный федеральный университет, Школа естественных наук, Владивосток

## Cephalopods as a Source of New Antimicrobial Substances

N. N. BESEDNOVA<sup>1</sup>, N. N. KOVALEV<sup>2</sup>, T. S. ZAPOROZHETS<sup>1</sup>, T. A. KUZNETSOVA<sup>1</sup>, A. K. GAZHA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

<sup>2</sup> Far Eastern Federal University, School of Natural Sciences, Vladivostok

В условиях появления в популяции людей и животных штаммов микроорганизмов с новыми свойствами, в том числе антибиотикорезистентных, продолжается поиск новых антимикробных субстанций с улучшенными фармакологическими свойствами и новыми механизмами действия из природных объектов, в частности из гидробионтов. В настоящем обзоре представлены обширные данные, посвящённые антибактериальным, противовирусным и антифунгальным свойствам биологически активных веществ (БАВ) различной химической природы, полученных из представителей класса головоногих моллюсков (кальмаров, осьминогов, каракатиц, наутилусов). Анализ данных литературы свидетельствует, что антибактериальная активность некоторых БАВ не уступает, а в отдельных случаях даже превосходит эффективность существующих антибиотиков. Авторы отмечают, что в обзоре представлены результаты исследований, большая часть которых проведена в условиях *in vitro*. Требуется адекватная экстраполяция этих данных в область применения *in vivo*, что в дальнейшем может заложить основу для разработки лекарственных соединений нового поколения, продуктов функционального питания и биологически активных добавок к пище.

**Ключевые слова:** головоногие моллюски, биологически активные вещества (БАВ), антибиотики, антимикробные субстанции.

Under the conditions of emergence of microbial strains with new properties, including antibiotic resistance, in human and animal populations the search for new antimicrobial substances with improved pharmacological properties and new mechanisms of action from natural objects, in particular from aquatic organisms, is continued. This review presents extensive data on antibacterial, antiviral and antifungal properties of biologically active substances (BAS) of different chemical nature, recovered from representatives of the class of cephalopods (squid, octopus, cuttlefish, nautilus). Analysis of the literature shows that antibacterial activity of some BAS is not inferior, but in some cases is even superior to that of the available antibiotics. The authors note that the review includes the results, mainly of the *in vitro* studies. Adequate extrapolation of these data to the *in vivo* conditions is required, that could serve as foundation for development of new generations of medicinal compounds, functional foods and biologically active food supplements.

**Key words:** cephalopods, biologically active substances (BAS), antibiotics, antimicrobial substances.

Природные соединения играют большую роль в создании новых лекарств и развитии фармацевтической промышленности во всём мире.

Уже несколько десятилетий пристальное внимание учёных в качестве богатого источника биологически активных веществ (БАВ) привлекают головоногие моллюски — класс наиболее высокоорганизованных морских моллюсков, включающий около 700 видов, и представленный в основном отрядами кальмаров, каракатиц, наутилусов и осьминогов. В России в северных и дальневосточных морях обитают около 60 видов этих гидробионтов, многие из которых являются объектами промысла.

Одна из самых многочисленных групп головоногих моллюсков (ГМ), являющихся важнейшим резервом высокоценных питательных веществ и биологически активных веществ для медицины, представлена кальмарами. Широкое распространение и способность образовывать плотные скопления дают возможность вести эффективный промысел этих беспозвоночных животных, короткий жизненный цикл и быстрый рост которых определяют ресурсный потенциал. Отходы от переработки кальмаров, которые могут служить источником полезных для медицины БАВ, составляют около 7% [1].

К сожалению, в России в последние годы этому источнику БАВ уделяется значительно меньше внимания, чем в зарубежных странах, хотя в 1990—2000 гг. на Дальнем Востоке перспективные для медицины и фармации соедине-

© Коллектив авторов, 2016

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

ния, полученные из кальмаров, изучались достаточно интенсивно в ТИПРО-центре, НИИЭМ им. Г. П. Сомова, ВТМУ [2—5]. Результаты исследований дальневосточных учёных опубликованы в многочисленных статьях, авторами получены патенты на изобретения, широкую известность в России получила биологически активная добавка к пище (БАД) из нервной ткани кальмара «Тинростим». Были также разработаны продукты функционального питания, в состав которых входил тинростим [3]. Жир из печени кальмара предложен в качестве источника ненасыщенных жирных кислот [6, 7]. Хрящевая ткань кальмаров использована в технологии получения БАД хондропротекторного действия [8].

Однако в последнее десятилетие работ, связанных с изучением медицинских аспектов получения и использования БАВ из кальмаров в России стало намного меньше. Прежде всего, это касается антибактериальных, противовирусных и антифунгальных свойств соединений. Антимикробный потенциал каракатиц и осьминогов в отечественной научной литературе практически не представлен, хотя за рубежом такие работы интенсивно проводятся в связи с перспективами получения из этих гидробионтов лекарственных препаратов для лечения пациентов с инфекционными заболеваниями, этиологическим фактором которых являются возбудители с множественной резистентностью к существующим антимикробным препаратам.

В связи с этим настоящий обзор имеет своей целью восполнить данный пробел и представить в сжатой форме состояние вопроса об антимикробном потенциале головоногих моллюсков — кальмаров, каракатиц и осьминогов, а также обратить внимание учёных разных специальностей на возможность получения из этих гидробионтов новых лекарств, продуктов функционального питания и БАД.

**Антимикробное действие БАВ из головоногих моллюсков.** Рост антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных заболеваний, вследствие чего медицина может оказаться безоружной перед лицом самых обычных инфекций, диктует необходимость поиска новых малотоксичных или нетоксичных соединений с улучшенными фармакологическими свойствами и новыми механизмами действия, к которым у патогенных микроорганизмов не формировалась бы устойчивость [9, 10].

В литературе в течение нескольких десятилетий появилось большое число работ, освещающих антибактериальную, противовирусную и антифунгальную активность биологически активных веществ из органов, тканей и чернил головоногих моллюсков. Антимикробная активность характерна для экстрактов органов и тканей, гемо-

лимфы, чернил этих гидробионтов и фракций меланина [11—17]. При этом экстракты и полученные из них ткани имеют индивидуальный спектр антибактериальной активности.

Проведённые в различных странах исследования дают основание считать, что практически все ГМ являются богатейшим источником новых антимикробных соединений, к которым могут быть чувствительны штаммы патогенных микроорганизмов, резистентные к препаратам, применяемым в настоящее время в клинической практике.

Наиболее часто авторы в качестве тест-микробов используют в своих исследованиях микроорганизмы, вызывающие тяжёлые или длительно текущие инфекционные процессы в организме человека: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* sp., *Salmonella* sp. и др.

Экстракты из органов и тканей ГМ обладают антибактериальной активностью даже к микроорганизмам с множественной лекарственной резистентностью, которая является большой проблемой для здравоохранения, всё более усугубляющейся с каждым днём, поскольку новые эффективные антибиотики на фармацевтическом рынке появляются нечасто. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы являются частой причиной внутри- и внебольничных инфекций. В значительной степени это касается возбудителей туберкулёза, болезней мочевых путей, а также воспалительных заболеваний кишечника. В практике врачей часто встречаются метициллинорезистентные *S.aureus*, ванкомицинорезистентные *E.faecalis*, антибиотикоустойчивые *P.aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Антимикробная активность продуктов из головоногих моллюсков зависит от вида животного, от концентрации действующего начала (чем выше концентрация, тем более выражен эффект) [18—21].

В проявлении антибактериальной активности экстрактов из моллюсков определённую роль играет pH среды. Так, в одной из работ [22] авторы суспензию ткани чернильной железы кальмара *Loligo duvauceli* центрифугировали при 100 об/мин в течение 5 мин, после чего супернатант делили на две части. Одну часть доводили до pH 4,0 (0,1 Н HCl), другую — до pH 11,5 (1Н NaOH). Более чувствительными к этим растворам были грамотрицательные микроорганизмы. При этом зоны ингибирования были значительно больше в случае использования раствора с pH 11,5. Так, диаметр зоны ингибирования роста *E.coli* раствором с pH 4,0 составил  $22 \pm 0,01$  мм, раствором с pH 11,5 —  $32 \pm 0,1$  мм; в отношении *Vibrio cholerae* эти показатели составили соответственно  $19 \pm 0,02$  и  $25 \pm 0,2$  мм.

Отмечена зависимость между типом экстракта и антимикробной активностью [12]. При

этом нет единого мнения о наиболее эффективных экстрагентах и способах экстракции как по выходу антибактериальных продуктов, так и по спектру антимикробного действия.

В проявлении антимикробной активности играет роль величина молекулярной массы действующего начала. Например, установлено, что антимикробная активность хитозана, который у головоногих можно получить только из гладиуса (тонкая пластинка-остаток внутреннего скелета), зависит от его молекулярной массы. С уменьшением последней повышается антибактериальная активность полисахарида [23]. Отмечена зависимость антимикробной активности от степени ацетилирования соединения [23]. Так, хитозан со степенью ацетилирования 98,01% был активен только в отношении *Listeria monocytogenes* и *Bacillus cereus*, при этом антибактериальная активность по отношению к *B. cereus* повышалась с увеличением степени ацилирования.

Чувствительность грамотрицательных микроорганизмов к БАВ из головоногих моллюсков может быть связана с их антиоксидантными свойствами [24, 25]. Стабильность структуры этих микроорганизмов обеспечивается двухвалентными катионами металлов, которые находятся в комплексе с липополисахаридом, поэтому удаление ионов металлов за счёт связывания их какими-либо хелатирующими агентами приводит к уменьшению стабильности внешней мембраны. Биологически активные вещества из головоногих моллюсков, как свидетельствует ряд сообщений [26–29], обладают антиоксидантными свойствами и способны хелатировать катионы металлов. В результате такого воздействия снижается барьерная функция внешней мембраны грамотрицательных микроорганизмов, что делает их более чувствительными к действию других антибактериальных веществ, которые не способны проникать через неповреждённую мембрану.

Антиоксидантная активность описана для пептидов, полученных из желатина кожи кальмара *Dosidicus gigas* путём триптического гидролиза [30]. При этом способность к ингибированию перекисного окисления липидов у данного гидролизата выражена намного сильнее, чем у известного природного антиоксиданта токоферола. Авторы очистили соединение и охарактеризовали аминокислотную последовательность двух пептидов с наиболее высоким антиоксидантным потенциалом. Молекулярная масса первого пептида составляла 880,18 Да, второго — 1241,59 Да. Авторы полагают, что ведущую роль в проявлении антиоксидантной активности этих соединений играют гидрофобные аминокислоты.

Высокую антиоксидантную, в том числе металлохелатирующую, активность пептидов, полученных из  $\alpha$ -хемотрипсинового гидролизата

пищевой части кальмара *L. duvauceli*, обнаружили S. Sudhakar, R. A. Nazeer [31]. Пептиды были нетоксичными и ингибировали перекисное окисление липидов.

О значительной антиоксидантной активности чернил кальмара *Loligo formosana*, освобождённых от меланина, сообщают N. K. Vate, S. Benjakul [28]. Такие чернила обладают железохелатирующей способностью, ингибируют радикалы DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил), задерживают скорость окисления катион-радикала 2,2-азинобис (3-этилбензтиазолин-6-сульфоната) (ABTS), а также тормозят окисление липидов в рыбном фарше. Авторы полагают, что чернила кальмара могут стать альтернативой синтетическим антиоксидантам, которые в ряде случаев оказывают токсическое действие на организм.

Возникновение и широта распространения многих болезней в значительной степени определяется нарушением гомеостаза организма человека, одной из причин которого является дисбаланс в его нормальной микрофлоре, заселение отдельных частей организма бактериями, продуцирующими вредные для хозяина вещества. К их числу относятся гистамин, который принимает участие в патогенезе аллергических заболеваний, язвенной болезни и пр. Гистамин контролируется в пищевых продуктах, поскольку это вещество не должно присутствовать в них из-за своей токсичности. В связи с этим представляет интерес работа P. Sadayan et al., показавших, что экстракты из чернил и тканей осьминога *Octopus dollfusi* ингибируют рост бактерий, продуцирующих гистамин [32]. Такие антибактериальные продукты, по мнению авторов, могут быть перспективными для создания средств, предохраняющих пищевые (в частности, рыбные) продукты от порчи. Кроме того, их можно добавлять в различные продукты функционального питания, как это уже делается в ряде стран. Об антисептическом действии чернил каракатицы *Sepiothuthis lessoniana* на производящийся в Японии мясной продукт ika-shiokara, что увеличивало срок его хранения, сообщает A. Mochizuki [33].

В настоящее время бета-лактамы антибиотиков являются наиболее часто применяемыми препаратами для лечения бактериальных инфекций. Однако их эффективность может снижаться вследствие возникновения к ним устойчивости, причиной чаще всего является продукция бета-лактамаз, способных гидролизовать бета-лактаманное кольцо, а также изменение типа строения пенициллинсвязывающих белков [34]. В последние годы большую озабоченность учёных вызывает появление в патогенных для человека микроорганизмах бета-лактамаз с расширенным спектром действия и карбапенемаз, способных разрушать цефалоспорины широкого спектра действия и/или карбапенемы. Продукция бета-

лактамаз находится под контролем хромосомных или плазмидных генов. Гены, кодирующие резистентность к антибиотикам, возникают в результате мутаций либо попадают в микроорганизм извне, например, с помощью плазмид. Известно, что инфекции, обусловленные продуцентами таких бета-лактамаз, ассоциируются с более высокой заболеваемостью и смертностью пациентов [35]. Бета-лактамазы, передаваемые плазмидами, способны гидролизовать пенициллины и обеспечивать общий механизм резистентности микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам [12]. Авторы показали, что продуцентами бета-лактамаз были 71,4% исследованных штаммов *E.coli* и 66,7% — *K.pneumoniae*. Высокую активность в отношении таких штаммов *E.coli* и *K.pneumoniae* проявил неочищенный гексановый экстракт чернил кальмара *L.duvauceli*. Размер зоны ингибирования колебался от 18 мм для *E.coli* и до 23 мм для возбудителя пневмонии. Минимальная ингибирующая концентрация экстракта в среднем для обоих видов микроорганизмов составляла 2,5 мг/мл, бактериостатическая доза — 1,25 мг/мл. Такие экстракты являются ценной биофармацевтической продукцией, которая в дальнейшем может служить основой для создания антимикробных средств против штаммов бактерий, имеющих  $\beta$ -лактамазы с расширенным спектром активности. Другие экстракты (ацетоновый, эфирный, бутаноловый, этаноловый, метаноловый, хлороформный, этилацетатный) показали значительно более низкую активность в отношении штаммов *E.coli* и *K.pneumoniae*, содержащих бета-лактамазы.

В настоящее время около одной трети населения мира инфицировано микобактериями туберкулеза [36]. Эта проблема, актуальная практически для всех стран, чрезвычайно осложнена тем, что *Mycobacterium tuberculosis* приобрела множественную устойчивость к препаратам первой и второй линии, применяемым для лечения пациентов. В связи с этим большой интерес представляет первая работа по исследованию антитуберкулезного действия метанольного и хлороформного экстрактов из чернил *Sepiella inermis* [37]. *M.tuberculosis* была более чувствительной к метанольному экстракту, который обнаруживал ингибирующий эффект в дозе 64 мкг/мл. В составе экстракта обнаружены омега жирные кислоты (гексаеновая, 9,12-октодекодиеновая, 9-октодеценивая, октодеканонидная), обладающие способностью нарушать клеточную мембрану микроорганизмов [38]. На наш взгляд, следует обратить особое внимание на это сообщение, поскольку оно открывает перспективы получения лекарственных препаратов для борьбы с таким серьёзным и трудно поддающимся лечению заболеванием.

Важной для здравоохранения проблемой являются внутрибольничные инфекции, этиологическим агентом которых являются микроорганизмы с множественной устойчивостью к антибиотикам. В связи с этим представляет интерес работа А.-М. К. Haydar [39], в которой представлены результаты сравнительного исследования *in vivo* на белых мышках действия цефотаксима (250 мг) и экстракта, полученного из каракатицы *Sepia* sp. (эффективная доза — 720 мкг), при заражении животных госпитальными штаммами *S.aureus* и *E.coli*. Экстракт из каракатицы был более эффективен, чем цефотаксим: у инфицированных мышечек, получивших экстракт, не увеличивалась масса тела, не повышалась температура и не изменялась формула крови, как это имело место у мышечек контрольной группы, получивших вместо экстракта каракатицы 0,85% раствор NaCl. У мышечек, получивших экстракт, на 3 день после инфицирования не удалось выделить из печени и селезёнки ни *E.coli*, ни *S.aureus*, в то время как у животных, леченных цефотаксимом, *E.coli* изолирована у двух из 6, а *S.aureus* — у 3 из 6 мышечек. Авторы обращают внимание на высокую чувствительность госпитальных штаммов стафилококка и кишечной палочки к экстракту, полученному из каракатицы.

Всё более устойчивыми к антибиотикам становятся микроорганизмы, которые ассоциируются с угревой болезнью — *Propionibacterium acnes* и *S.aureus*. J. Champet et al. [40] использовали хитозан для определения противомикробного действия в отношении этих возбудителей, который проявил дозозависимое действие. Хитозан с более высокой молекулярной массой обладал более выраженным антибактериальным действием: в концентрации 5 мкг/мл подавлял рост *P.acnes* на 2 log, в дозе 10 мкг/мл — на 3 log. В отношении стафилококка хитозан был эффективен в более высокой концентрации — 20 мкг/мл.

Электронномикроскопическое исследование показало, что под действием хитозана нарушается целостность клеточной мембраны *P.acnes*, что, по-видимому, и объясняет его антимикробную активность. Флуоресцентное исследование взаимодействия хитозана с бактериями в конфокальном микроскопе позволило установить, что без добавления хитозана бактерии равномерно распределялись в растворе, в то время как в присутствии хитозана микроорганизмы были сгруппированы возле его частиц, что и определяло его антибактериальное действие. Частицы хитозана имели размеры от 5—200 мкм и содержали 0—50 отдельных бактерий.

В литературе появились сообщения о том, что антибактериальная активность БАВ из головоногих моллюсков не уступает, а в отдельных случаях даже превосходит эффективность существующих антибиотиков. Так, Z. D. Degiam,

А. Т. Abas [41] использовали в своей работе для сравнения *in vitro* с помощью метода диффузии в агар официальные препараты — амикацин, карбенициллин, тобрамицин, цiproфлоксацин, эритромицин и гентамицин. У тест-микроба *P.aeruginosa* отсутствовала чувствительность ко всем вышеперечисленным антибиотикам, взятым в эксперимент, в то время как экстракты из *Sepia* sp. и *Loligo* sp. образовывали зону ингибирования роста синегнойной палочки диаметром 23,6 мм и 18 мм соответственно.

С антимикробным действием экстрактов моллюсков ассоциируют различные выделяемые из них соединения. К настоящему времени в моллюсках обнаружены депсипептиды, стерины, полисахариды, в том числе сульфатированные, сексквиртерпены, терпены, полипропионаты, азотистые соединения, макролиды, простагландины, производные жирных кислот [42, 43]. Остановимся на работах последнего десятилетия, в которых представлены материалы, характеризующие механизмы действия соединений с различной химической структурой, полученных из экстрактов тканей головоногих моллюсков.

Из экстракта чернил кальмара *L.duvauceli* (экстракцию проводили гексаном) хроматографическим методом на колонке с силикагелем были получены 8 фракций, одна из которых оказалась очень активной в отношении *E.coli*, *K.pneumoniae* (зона ингибирования роста — 18 мм), *S.aureus* (зона ингибирования роста — 16 мм) и *Candida albicans* (зона ингибирования роста — 23 мм) [44]. В качестве положительного контроля использовали эритромицин и амфотерицин. При помощи газовой хроматографии было установлено, что предположительно действующим началом является фталат (91,43%). На хроматограмме были также отмечены мелкие соединения — октодекан (0,29%), нафталин (0,13%), тетрадекан (0,41%), пентадекан (0,58%), гексадекан (1,02%), гептадекан (0,53%) и холестерин (5,07%), которые обладали антимикробной активностью. Авторы отмечают, что фталат (phthalic acid) по свидетельству других учёных обладает сильным антибактериальным и антифунгальным действием [45, 46]. Значительной бактерицидной активностью обладают и другие минорные летучие соединения, обнаруженные в экстракте — например, октадекан и тетрадекан из *Spirullina* sp. [47], пентадекан и гептадекан из морского ежа [48] и др.

В последнее время в рамках гликомики — науке об углеводах — активное развитие получают исследования, связанные с возможностью использования сложных гликанов (полисахаридов), в том числе гетерополисахаридов, в качестве терапевтических средств [49].

Миметики гликозаминогликанов, в том числе и гепарин/гепарансульфаты, связываясь с

другими макромолекулами, обеспечивают широкий спектр биологических функций (структурную организацию внеклеточного матрикса в соединительных тканях, контроль гомеостаза, специфическое связывание белков плазмы крови с сосудистой стенкой, регуляцию клеточного метаболизма, дифференцировки и агрегации), и дают возможность модулировать влияние многих сигнальных молекул на клетку.

В связи с этим представляют интерес исследования А. Shanmugam et al. [19], в которых из каракатицы *Euprimna berryi* были получены очищенные и неочищенные образцы гепарина и гепариноподобных гликозаминогликанов. В качестве тест-микробов были исследованы *Bacillus subtilis*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *Schigella flexneri*, а также грибы — *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium* sp. и *Candida albicans*. При помощи метода диффузии было установлено, что как очищенные, так и неочищенные образцы были активны против всех использованных в опытах микроорганизмов. При этом антимикробная активность зависела от концентрации образца и была наиболее высокой у образцов 100% концентрации, наиболее низкой при 25% концентрации. Авторы обращают внимание на тот факт, что полисахаридные экстракты из каракатицы являются дешёвым и эффективным источником высокоактивных антибактериальных и антигрибковых субстанций. К сожалению, в работе отсутствует анализ механизма действия выделенных соединений на микробные клетки на молекулярном уровне, а также их химическая характеристика. Однако ценность работы заключается в том, что в ней отражены новые данные по определению связи химической природы действующего начала экстрактов из каракатицы с их антибактериальным действием.

Достаточно много работ посвящено антибактериальному действию хитозана, полученного из головоногих моллюсков [20, 50]. Хитозан представляет собой полисахарид, состоящий из  $\beta$ -(1→4) связанного D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина. Хитозан обычно получают из хитина, который найден в разных биологических источниках, в том числе в моллюсках. При этом выход хитозана из головоногих моллюсков значительно выше, чем из традиционного источника хитозана — краба [51]. Хитин имеет три кристаллические формы —  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Ранее уже сообщалось об антибактериальной и антифунгальной активности  $\alpha$ -хитозана [52, 53], а также  $\beta$ -хитозана и  $\beta$ -хитозановых плёнок, обладающих антибактериальными свойствами [54, 55]. Однако в течение долгого времени разработки в этом плане ограничивала цитотоксичность этого соединения и отсутствие растворимости в воде. Однако недавно появилась работа S. C. Park et al.

[50], получивших растворимый хитозан из головоногих моллюсков, у которого отсутствовала цитотоксичность. Это так называемый низкомолекулярный водорастворимый  $\beta$ -хитозан, антимикробные свойства которого в этой работе авторы сравнивали с  $\alpha$ -хитозаном в условиях различного pH (pH 5,4; pH 7,4) в отношении 10 штаммов патогенных бактерий с лекарственной устойчивостью, полученных от пациентов.

Образцы  $\alpha$ - и  $\beta$ -хитозана с м.м. 10 кДа подавляли рост всех тест-микробов (грамотрицательных — *P.aeruginosa*, *S.typhimurium*, *L.monocytogenes*, *E.coli* O157; грамположительных — *B.cereus*, *B.megaterium*, *S.aureus*, *S.epidermidis*) в дозах 0,005–0,018 мг/мл. При этом  $\beta$ -хитозан был более эффективен, чем  $\alpha$ -хитозан против лекарственно-устойчивых штаммов (например, против *S.aureus*, *P.aeruginosa*).

Антибактериальную активность хитозана объясняют взаимодействием между положительно заряженным хитозаном (протонированная аминогруппа) и отрицательно заряженной бактериальной мембраной (ЛПС в грамотрицательных и липотейхоевая кислота в грамположительных бактериях). Это электростатическое взаимодействие приводит к изменению проницаемости стенки микроба, что вызывает осмотический дисбаланс в бактерии и тем самым ингибируется рост микроорганизма. Кроме того, происходит гидролиз пептидогликана в стенке микроорганизмов, что влечёт за собой утечку внутриклеточных электролитов, например ионов калия, нуклеиновых кислот и низкомолекулярных белковых компонентов (белки, лактадегидрогеназа).

Другой механизм взаимодействия микроорганизмов и хитозана заключается в том, что гидрофобность пиранозидного кольца хитозана способствует транслокации его внутрь гидрофобной хвостовой части липида [50]. В результате ингибируется синтез мРНК и белка бактерий. Вполне вероятно, что все описанные события происходят одновременно, но с разной интенсивностью.

Отмечены различия в антибактериальной активности в зависимости от олигомерности или полимерности хитозана из кальмара [56]. К полимерному хитозану были чувствительны *S.aureus*, *B.cereus* и *B.subtilis*, в то время как к олигомерному образцу полисахарида был чувствителен только *Vibrio parahaemolyticus*.

Эти же авторы исследовали антимикробную активность  $\beta$ -хитозана с м.м. 5 и 10 кДа *in vivo* в отношении лекарственно-устойчивой *P.aeruginosa*. Мышей ICR инфицировали интраперитонеально, через час вводили образцы хитозана. Наблюдение проводили в течение 14 дней. Результаты показали хорошую выживаемость животных, а также была почти нулевой микробная нагрузка в лёгких, почках и печени. Лучшие ре-

зультаты получены с  $\beta$ -хитозаном с м.м. 5 и 10 кДа в дозе 20 мг/кг.

При микроскопическом исследовании под люминесцентным микроскопом культуры *E.coli*, обработанной  $\beta$ -хитозаном с м.м. 5 и 10 кДа, было обнаружено, что у бактерий наблюдается разрушение поверхностной мембраны и образование небольших пузырей, что свидетельствовало о мембранолитическом действии полисахарида. Не обработанные хитозаном бактерии имели гладкую поверхность. Мембранолитическое действие  $\beta$ -хитозана авторы доказали также при использовании искусственных липосом, миметиков бактериальных мембран.

В другой работе [57] было установлено, что бактерицидные концентрации низкомолекулярного хитозана вызывают филаментацию *B.megaterium* и *E.coli*.

В работе [20] авторы приводят гипотезы механизма антибактериального действия хитозана, полученного из кальмара *Sepioteuthis lessoniana* и предполагают, что водорастворимый хитозан увеличивает проницаемость клеточной мембраны, тем самым нарушая целостность бактериальных клеточных мембран. Что же касается водонерастворимого хитозана, то его молекулы могут покрывать поверхность бактериальных клеток, формируя непроницаемый слой вокруг бактерии и блокируя её жизненно важные каналы. Такой слой, по-видимому, может предотвращать поступление в бактерию основных растворённых веществ, что также может дестабилизировать клеточную стенку, приводить к выходу содержимого и в конечном итоге привести к гибели бактерии. Наконец, N. Subhapradha et al. [20] сообщают, что антибактериальный механизм действия хитозана, кроме всего прочего, может быть обусловлен наличием в глюкозамине аминогруппы в положении C2. Авторы высоко оценивают антимикробное действие хитозана и считают его перспективным источником потенциальных фармакологических антимикробных агентов.

Антимикробные пептиды являются важным компонентом врождённого иммунитета, поскольку они не только уничтожают микроорганизмы, но и способны модулировать воспалительный ответ организма. Механизм действия антимикробных пептидов связан с наличием в их структуре положительно заряженных аминокислотных остатков, которые вступают в соединение с отрицательно заряженной мембраной микроорганизмов и проникают внутрь клетки. Антимикробные пептиды действуют на бактерии, грибы и вирусы, имеющие оболочку.

В связи с этим интерес представляет работа M. C. Gomez-Guillen et al. [24], в которой представлены результаты исследования антибактериальных свойств пептидных фракций желати-

на, полученного из гидролизата кожи кальмара *Dosidicus gigas*. Молекулярная масса фракций была различной: PF1 (м.м. 1 мДа) и PF10 (м.м. 10 мДа). Фракции содержали гидрофобные аминокислоты, которые могли способствовать взаимодействию пептида с поверхностью бактерии. Обе фракции обладали антиоксидантными свойствами. При этом более выраженная антиоксидантная активность была присуща фракции с низкой молекулярной массой.

Совсем недавно [58] появилось сообщение об антибактериальной активности пептидов, полученных из этанольного экстракта тканей кальмара *Loligo duvauceli*. Особую ценность результатам исследования придают антибиотикорезистентные штаммы бактерий, использованных в экспериментах, полученные из клинических образцов гноя (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *S.aureus*). Антибактериальная активность этанольного экстракта была высокой (например, для *E.coli* зона ингибирования роста составила  $17 \pm 0,29$  мм, для *P.aeruginosa* —  $11,45 \pm 0,68$ ). Из 6 фракций, полученных из этанольного экстракта, две оказались наиболее активными в отношении штаммов пиогенных бактерий. Эти фракции были обработаны протеиназой К. В результате к ним оказались нечувствительными все тест-микроорганизмы, что явилось доказательством их пептидной природы. Антибактериальная активность пептидных фракций была несколько ниже, но всё равно можно считать её достаточно высокой (например, для *E.coli* она составила  $9,5 \pm 0,3$  мм, для *P.aeruginosa* —  $9,55 \pm 0,6$  мм, для *K.pneumoniae* —  $8,2 \pm 0,33$  мм и для *S.aureus* —  $11,0 \pm 0,5$  мм). Минимальная ингибирующая концентрация фракции 4 составила для *E.coli* — 31,25 мкг/мл, для *P.aeruginosa* — 62,5 мкг/мл, для *K.pneumoniae* — 125 мкг/мл, для *S.aureus* — 62,5 мкг/мл.

Ферментативный гидролиз белков лежит в основе регуляции важных физиологических процессов (переваривание белковых компонентов пищи, образование кровеносных сосудов, иммунный ответ и пр.) на разных уровнях организации. Процесс протеолиза обеспечивается большим числом протеолитических ферментов (протеаз). Регулируется протеолиз белками-ингибиторами, которые встречаются в организме животных, в бактериях и растениях.

Особую группу белков-ингибиторов животного происхождения составляют серпины, ингибирующие сериновые протеазы — ключевые ферменты, отвечающие за функционирование и взаимосвязь физиологических систем организма. Сериновые протеазы обладают способностью гидролизовать белки расщеплением пептидных связей.

Гомолог серпина был получен из всех исследованных тканей осьминога *Octopus ocellatus* [59] и обозначен как OoSerpin. Соединение имело

молекулярную массу 46,5 кДа и изоэлектрическую точку — 8,52. Полипептид ингибировал пепсин и трипсин. Важным моментом была его способность подавлять рост кишечной палочки. По-видимому, этот белок играет роль в иммунном ответе моллюска, осуществляя антимикробные функции.

О пептидной природе соединения из экстракта чернил каракатицы *Sepia pharaonis* с антибактериальной активностью сообщил V. P. Senan [60]. Среди 5 разных видов микроорганизмов к этому экстракту были чувствительны в большей степени микроорганизмы рода *Bacillus* sp. (зона ингибирования  $11 \pm 0,34$  мм), в меньшей — *E.coli* (зона ингибирования —  $6 \pm 0,25$  мм). Эффект был дозозависимым, а действующее начало — термостабильным. Автор обращает внимание на тот факт, что поскольку экстракт является перспективным для дальнейших исследований, необходимо сосредоточить внимание на определении структуры молекулы, ответственной за антимикробную активность.

Большой интерес представляет новый белок, лолдувин-S, полученный из чернил кальмара *L.duvauceli* с м.м. 60 кДа и обладающий L-аминоксидазной активностью [61]. К лолдувину-S оказались чувствительными штаммы патогенных для человека бактерий (как грам+, так и грам-), продуцирующих  $\beta$ -лактамазы с расширенным спектром действия (*E.coli*, *K.pneumoniae*), а также метициллино- и амфотерицинорезистентных *S.aureus*. Зона ингибирования роста *E.coli* и *K.pneumoniae* составила 20 мм и 21 мм соответственно, МИК лолдувина-S в отношении этих микроорганизмов была равна 25 мкг/мл. Зона ингибирования роста *S.aureus* составляла 24 мм, МИК лолдувина-S — 3,125 мкг/мл. Авторы обращают внимание на тот факт, что ценность лолдувина определяется его бактерицидной активностью в отношении антибиотикоустойчивых штаммов бактерий и микроорганизмов с расширенным спектром  $\beta$ -лактамаз.

**Антифунгальное действие БАВ из головоногих моллюсков.** Возбудителями заболеваний человека признаны около 400 видов грибковых инфектантов, из которых около 100 встречаются наиболее часто. Существует много противогрибковых средств с разными механизмами действия. Однако большинство из них имеет побочные эффекты, в связи с чем не прекращается поиск новых эффективных и безвредных антифунгальных препаратов. Работы многочисленных исследователей показывают, что головоногие моллюски являются неисчерпаемым ресурсом БАВ с антифунгальным действием. Вот несколько примеров.

Известно, что у 50–60% здоровых людей и у 90–95% больных СПИДом имеет место носительство *Candida albicans* и так называемые оппортуни-



стическое микозы [62]. В последние годы увеличивается число штаммов этого гриба, устойчивых к существующим лекарственным средствам. Поэтому интерес представляют исследования, касающиеся альтернативных способов лечения с привлечением новых природных БАВ, в частности из морских гидробионтов. В работе P. Bharthi et al. [62] представлены результаты исследования антикандиозного действия водного, этанольного, метанольного, ацетонового, гексанового и бутанольного экстрактов чернил каракатицы *Sepia aculeate*. Наилучшие результаты получены при использовании для экстракции комбинации этанола с метанолом (2:18). В этом случае зона ингибирования роста составила 9 мм (референс препарат нистатин показал зону ингибирования роста 14 мм), а минимальная фунгицидная концентрация составила 9,65 мг/мл.

Высокой антифунгальной активностью в отношении *C. albicans* обладает белок из чернил кальмара *L. duvauceli*, лолдувин-S с м.м. 60 кДа, обладающий L-аминоксидазной активностью. Зона ингибирования роста *C. albicans* лолдувином-S составляла 20 мм, МИК — 12,5 мкг/мл [61]. Такой же активностью обладает метанольный экстракт чернил каракатицы *Sepiella inermis* [17]. УФ спектральный анализ позволил установить, что максимальная абсорбция составляет от 274 до 286 нм. Это свидетельствует о бензеноидной природе компонентов экстракта.

Значительной антигрибковой активностью обладают чернила осьминога [63]. Так, зона ингибирования роста *Fusarium* spp. и *A. fumigatus* составляла 18 и 15 мм соответственно. Антифунгальные свойства экстракта чернил каракатицы в отношении *Aspergillus fumigatus*, исследованные *in vivo* и *in vitro*, получили высокую оценку в работе S. R. Fahmy et al. [25]. Авторы связывают антифунгальный эффект с антиоксидантными свойствами экстракта.

Обращает на себя внимание тот факт, что антифунгальное действие определяется как видом моллюска, так и антифунгальным соединением или экстрактом. Кроме того, отмечается индивидуальный спектр активности биологически активных веществ.

A. B. Vito et al. [21] сравнили антифунгальную активность полисахаридных экстрактов из гладысов двух видов кальмаров: *L. duvauceli* и *D. sibogae* в отношении *Aspergillus flavus*, *Candida* sp., *A. fumigatus* и *Rhizopus* sp. Наиболее активным оказался экстракт *L. duvauceli*. Неразведённый экстракт обладал выраженной активностью ( $\geq 10$  мм) в отношении *A. flavus* и *Rhizopus* sp., в то время как к экстракту из *D. sibogae* были слабочувствительны *A. fumigatus* и *Rhizopus* sp.

**Антивирусные свойства БАВ из головоногих моллюсков.** Следует отметить, что работ, освещающих антивирусные свойства БАВ и экстрак-

тов из головоногих моллюсков в литературе не много по сравнению с другими гидробионтами (водорослями, иглокожими). Однако и те, что имеются, свидетельствуют о том, что это направление исследований необходимо развивать.

Сообщается об антивирусных свойствах биопродуктов из головоногих моллюсков. Так, водные экстракты чернил из ГМ *Sepiella intermis* и *L. duvauceli* ингибировали обратную транскриптазу вируса мышинной лейкемии [64].

В работе G. Hu et al. [65] описан ингибирующий эффект меланина из чернил каракатицы в дозах 20—125 мкг/мл на процесс апоптоза клеток MDCK, инфицированных вирусом гриппа (штаммы A1/Jingfang 931 и B/Jinfang 931), что авторы объясняют ингибированием адсорбции вирусных частиц к поверхности клеток.

Выше мы указывали на то, что в одной из работ [44] описано антимикробное действие фталата, полученного из чернил кальмара. Позже [66] эти авторы представили убедительные данные о противовирусном (в отношении вируса гепатита С) действии фталат-производного — бис (2-этилгексил) фталата (ВЕНР). Если надежды учёных оправдаются, в будущем может быть разработан препарат нового поколения для лечения больных гепатитом С. К настоящему времени известно много различных средств, которые применяют при этой болезни (интерфероны, иммуномодуляторы, нуклеозиды, аналоги нуклеозидов). Однако высокая способность вируса к мутациям и резистентность к лекарственным средствам ограничивают их эффективность.

Одним из возможных подходов к эффективному патогенетически обоснованному лечению пациентов с клещевым энцефалитом (КЭ) является включение в комплексную терапию биологически активных соединений, выделенных из природных объектов и обладающих в ряду прочих свойств иммуномодулирующим действием [67]. Источником уникальных биологически активных веществ широкого спектра действия являются морские гидробионты, которые в большинстве случаев не токсичны и характеризуются широко и успешно воспроизводимой сырьевой базой [3].

Перспективное для медицинской науки и практики исследование было проведено Н. В. Крыловой [67], которая определяла противовирусную активность в отношении вируса КЭ тинростима — пептида из нервной ткани кальмара с целью выяснения возможности его применения в комплексной терапии этой болезни. Исследование противовирусной активности тинростима проводили на моделях *in vitro* и *in vivo*. При исследовании цитотоксичности тинростима на интактной культуре клеток СПЭВ с использованием различных концентраций пептида (1, 10, 100 и 1000 мкг/мл) было установлено, что МПК (максимально переносимая концентрация,

составляющая 1/2 максимальной концентрации препарата, не оказывающей на клетки токсичного действия), составляла  $\geq 1000$  мкг/мл, т.е. тинростим был практически не токсичен для используемой культуры клеток. Исследование противовирусной активности тинростима *in vitro* показало, что коэффициент подавления цитопатической активности вируса КЭ составил 58,3 (50,0–66,7)%. Этот уровень подавления репликации вируса зарегистрирован при использовании тинростима в дозе 10 мкг/мл. Минимально эффективная вирусингибирующая концентрация пептида, снижающая титр вируса не менее чем на 2 lg ТЦД<sub>50</sub>, для тинростима составляла 0,1 мкг/мл.

Н. В. Крылова [67] исследовала также *in vitro* сочетанное действие противовирусного препарата рибавирина и тинростима, в результате чего было установлено, что комбинированное использование рибавирина и тинростима (в соотношении 1:1) снижает титр вируса КЭ на 4,1 (3,7–4,5) lg ТЦД<sub>50</sub>/мл, подавляя репродукцию вируса на 68,3 (61,7–75,0)%. Эффект комбинации препаратов в данном случае имеет аддитивный характер.

При моделировании *in vivo* вирусной инфекции выживаемость мышей, получавших тинростим, значительно отличалась от таковой у нелеченых животных ( $z > 1,960$ ,  $\alpha \leq 0,05$ ). Пептид защищал от гибели в среднем 25–35% животных, увеличивая СПЖ на 2,7–4,7 дней.

Биологически активные вещества головоногих моллюсков могут оказывать на микроорганизмы не только прямое действие. Большое число работ, в том числе дальневосточных учёных, свидетельствует об иммуномодулирующем действии экстрактов из органов и тканей моллюсков и различных выделенных из них соединений [2–5, 68]. При этом соединения, выделенные из головоногих моллюсков, оказывают влияние как на врождённый, так и на адаптивный иммунитет, а при инфекционных процессах влияют на очищение организма от возбудителя [2, 3].

Пептид из нервной ткани кальмара усиливал фагоцитарную активность мышечных нейтрофилов и макрофагов по отношению к различным патогенным микроорганизмам, а также функциональную активность НК клеток [2–4]. Пептид из нервной ткани кальмара проявлял свойства мультицитокинового индуктора, усиливал гуморальный и клеточный ответ на тимусзависимый антиген — эритроциты барана [4], оказывал стимулирующее действие на факторы врождённого и адаптивного иммунитета у иммунокомпromетированных животных и больных различными инфекционными заболеваниями (псевдотуберкулёз, гонорея, вирусный гепатит, герпесвирусная инфекция). Это свидетельствует о том, что БАВ из головоногих моллюсков могут действо-

вать на возбудитель (бактерии, вирусы) и через иммунную систему. При этом показано, что, например, пептид из нервной ткани кальмара обладает кроме всего прочего антиэндотоксическими свойствами.

Таким образом, БАВ из головоногих моллюсков могут оказывать прямое бактерицидное или бактериостатическое действие на бактерии, а также противовирусное действие. В процесс, кроме того, включаются клеточные и гуморальные факторы врождённого и адаптивного иммунитета, а также антитоксический компонент.

При комплексном применении антибиотика (в случае чувствительности возбудителя к данному антибиотику) и БАВ происходит следующее. Как антибиотик, так и БАВ существенно подавляют функциональную активность возбудителя и делают его более чувствительным к киллерному эффекту фагоцита. БАВ из моллюска существенно стимулирует функциональную активность фагоцитов (нейтрофилов и макрофагов), повышая их способность захватывать и уничтожать патогенные микроорганизмы. То же происходит и при вирусных инфекциях. Так, пептид из нервной ткани кальмара, повышая токсические свойства макрофагов и НК клеток, значительно усиливает их способность убивать вирусинфицированные клетки — главный путь диссеминации возбудителя в организме [3, 67].

## Заключение

Таким образом, головоногие моллюски являются богатейшим потенциальным источником многочисленных антибактериальных, антивирусных и антигрибковых соединений различной химической природы, обладающих иммуномодулирующим и антитоксическим потенциалом, который может в дальнейшем служить основой для создания лекарственных соединений нового поколения. Положительным моментом является широкий спектр условно-патогенных и патогенных для человека и животных микроорганизмов, в отношении которых БАВ из головоногих моллюсков оказывают бактерицидный или бактериостатический эффект. Однако пока ещё большая часть исследований проводится *in vitro* и требуется адекватная экстраполяция этих данных в область применения *in vivo*.

Это тем более важно в условиях появления штаммов микроорганизмов с новыми свойствами и возвращения уже когда-то циркулировавших в популяции людей и животных микроорганизмов. Как мы уже упоминали выше, из экстрактов тканей и органов моллюсков выделены соединения различной химической природы, с которыми связывают антимикробную активность. Существующая ситуация, при которой всё больше мик-

роорганизмов становится нечувствительными к применяемым антибиотикам, требует интенсификации исследований, связанных с получением новых антимикробных лекарственных средств. Необходимо междисциплинарное объединение усилий микробиологов, химиков, физиологов, иммунологов, чтобы комплексно решать эту важную проблему, особенно это актуально в настоящее время в связи с необходимостью импортозамещения. Пока ещё нет единого мнения о том, какие субстанции, получаемые из головоногих моллюсков, обладают антимикробными свойствами, хотя для многих соединений явные эффекты уже описаны. В большинстве случаев не ясен механизм действия высокоактивных по отношению к патогенным микробам антими-

кробных соединений, полученных из ГМ, хотя современный методический уровень позволяет проводить высокоточные исследования ультраструктурной организации микроорганизмов, подвергнутых действию БАВ из гидробионтов. Требуют развития исследования, касающиеся мишеней активных антимикробных соединений в бактериях и грибах. Кроме того, необходимо установить, развивается ли устойчивость микроорганизмов к исследуемым антимикробным соединениям, выделяемым из ГМ.

Проведение этих исследований представляет значительные трудности. Однако в условиях всё возрастающей резистентности патогенных микроорганизмов к существующим антибиотикам это становится необходимым.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стрижова О.А., Нгуен Тхи Чук Лоан, Слободяник В.С. Кальмары как функциональные ингредиенты пищевых продуктов из гидробионтов. Успехи совр естествознания 2011; 7: 212–213. / Strizhova O.A., Nguen Thi Chuk Loan, Slobodjanik V.S. Kal'mary kak funkcional'nye ingredyenty pishhevyyh produktov iz gidrobiontov. Uspеhi sovr estestvoznaniya 2011; 7: 212–213. [in Russian]
2. Гажа А.К. Иммуноактивный пептид из оптических ганглиев кальмара: Дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1994; 124. / Gajza A.K. Immunoaktivnyj peptid iz opticheskikh ganglijev kal'mara: Dis. ... kand. med. nauk. Vladivostok, 1994; 124. [in Russian]
3. Беседнова Н.Н., Энтуеин Л.М. Иммуноактивные пептиды из гидробионтов и наземных животных. Владивосток: ТИНРО-центр, 2004; 248. / Besednova N.N., Jepshtejn L.M. Immunoaktivnyje peptidy iz gidrobiontov i nazemnyh zhivotnyh. Vladivostok: TINRO-centr, 2004; 248. [in Russian]
4. Запорожец Т.С. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия биополимеров морских гидробионтов: Дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2006; 350. / Zaporozhec T.S. Kletochnye i molekulyarnye mehanizmy immunomodulirujushhego dejstvija biopolimerov morskikh gidrobiontov: Dis. ... d-ra med. nauk. Vladivostok, 2006; 350. [in Russian]
5. Кузнецова Т.А. Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов (экспериментальные и клинические аспекты): Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 2009; 316. / Kuzneceva T.A. Korrëkciya narushenij immuniteta i gemostaza biopolimerami iz morskikh gidrobiontov (jeksperimental'nye i klinicheskie aspekty): Dis. ... d-ra med. nauk. M.: 2009; 316. [in Russian]
6. Ермоленко Е.В., Султанов Р.М., Касьянов С.П., Блинов Ю.Г. Комплексная переработка липидов печени командорского кальмара *Beryteuthis magister*. Известия ТИНРО 2014; 176: 288–294. / Ermolenko E.V., Sultanov R.M., Kas'janov S.P., Blinov Ju.G. Kompleksnaja prerabotka lipidov pečeni komandorskogo kal'mara *Beryteuthis magister*. Izvestija TINRO 2014; 176: 288–294. [in Russian]
7. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Виткина Т.И., Касьянов С.П. Сравнительная характеристика биологической активности жиров из гепатопанкреаса камчатского краба и печени командорского кальмара. Вест ДВО РАН 2007; 6: 105–110. / Novgorodceva T.P., Karaman Ju.K., Vitkina T.I., Kas'janov S.P. Sravnitel'naja harakteristika biologicheskoj aktivnosti zhиров iz gepatopankreasa kamchatskogo kraba i pečeni komandorskogo kal'mara. Vest DVO RAN 2007; 6: 105–110. [in Russian]
8. Пивненко Т.Н., Ковалев Н.Н., Запорожец Т.С. и др. Ферментативные гидролизаты из гидробионтов Тихого океана как основа для создания биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания. Владивосток: Дальнаука, 2015; 160. / Pivnenko T.N., Kovalev N.N., Zaporozhec T.S. i dr. Fermentativnye gidrolizaty iz gidrobiontov Tihogo okeana kak osnova dlja sozdaniya biologicheski aktivnyh dobavok k pishhe i produktov funkcional'nogo pitaniya. Vladivostok: Dal'nauka, 2015; 160. [in Russian]
9. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev 2010; 74: 3: 417–433.
10. So A., Gupta N., Brahmachari S.K. et al. Towards new business models for R&D for novel antibiotics. Drug Resist Updat 2011; 14: 2: 88–94.
11. Lin L.C., Chen W.T. Antimicrobial and photoactive properties of melanin extracted from various sources of animal. Taiwan. J Agric Chem Food Sci 2004; 42: 315–320.
12. Girija S., Priyadharshini J.V., Pandi S.K. et al. Antibacterial effect of squid ink on ESBL producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Indian J Geo- Marine Sci 2012; 41: 4: 338–343.
13. Mohanraju R., Marri D.B., Karthick P. et al. Antibacterial activity of certain cephalopods from Andamans, India. Int J Pharm Biol Sci 2013; 3: 2: 450–455.
14. Monolisha S., Aswathi E.M., Patterson J., Patterson J.K.E. Molecular characterization and antimicrobial activity of *Octopus aegina* and *Octopus dofusii* in gulf of Mannar coast. Int J Pharm Sci Res 2013; 4: 9: 3582–3587.
15. Troncone L., De Lisa E., Bertapelle C. et al. Morphofunctional characterization and antibacterial activity of haemocytes from *Octopus vulgaris*. J Natur History 2015; 49: 21–24: 1457–1475.
16. Derby C.D. Cephalopod ink: production, chemistry, functions and applications. Mar Drugs 2014; 12: 5: 2700–2730.
17. Vasantharaja D., Ravitchandirane V., Anandan V. Antimicrobial activity and spectro-chemical investigation of ink extracts of *Sepiella inermis* (Van Hasselt 1835). Notulae Sci Biol 2014; 6: 3: 273–275.
18. Liu N., Chen X.G., Park H.J. et al. Effect of MW and concentration of chitosan on antibacterial activity of *Escherichia coli*. Carbohydr Polym 2006; 64: 60–65.
19. Shanmugam A., Amalraj T., Palpandi C. et al. Antimicrobial activity of sulfated mucopolysaccharides (heparin and heparin-like glycosaminoglycans) from cuttlefish *Euprymna berryi* Sasaki, 1929. Trends Applied Sci Res 2008; 3: 1: 97–102.
20. Subhpradha N., Ramasamy P., Srinivasan A. et al. Preparation of chitosan derivatives from gladius of squid *Sepioteuthis lessoniana* (Lesson, 1830) and antimicrobial potential against human pathogens. J Biol Sci 2013; 13: 257–263.
21. Vino A.B., Shanmugan V., Shanmugan A. Antimicrobial activity of methanolic extract and fractionated polysaccharide from *Loligo duvauceli* Orbingy 1848 and *Doryteuthis sibogae* Adam 1954 on human pathogenic microorganisms. Afr J Microbiol Res 2014; 8: 3: 230–236.
22. Nirmale V., Nayak B.B., Kannapan S. et al. Antibacterial effect of the Indian squid *Loligo duvauceli* (d'Orbigny) ink. J Indian Fisheries Association 2002; 29: 65–69.
23. Andres Y., Giraud L., Gerente C. et al. Antibacterial effects of chitosan powder: mechanisms of action. Environ Technol 2007; 28: 12: 1357–1363.
24. Gomez-Guillen M.C., Lopez-Caballero M.E., Aleman A. et al. Antioxidant and antimicrobial peptide fractions from squid and tuna skin gelatin. Sea By-Products as Real Material: New Ways of Application 2010: 89–115.
25. Fahmy S.R., Soliman A.M., Enas M.A. Antifungal and antihepatotoxic effects of sepia ink extract against oxidative stress as a risk factor of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic mice. Afr. J. Tradit. Complement. Altern Med 2014; 11: 3: 148–159.
26. Chen S.G., Xue C.H., Xue Y. et al. Studies on the free radical scavenging activities of melanin from squid ink. Mar Drugs 2007; 1: 50–55.
27. Gimenez B., Gomez-Estaca J., Aleman A. et al. Improvement of the antioxidant properties of squid skin gelatin films by the addition of hydrolysates from squid gelatin. Food Hydrocolloids 2009; 23: 5: 1322–1327.
28. Vate N.K., Benjakul S. Antioxidative activity of melanin-free ink from splendid squid (*Loligo formosana*). Int Aquatic Res 2013; 5: 9–14.
29. Kim R.H., Asaduzzaman A.K.M., Chun B.S. Stability of antioxidant properties and essential amino acids in squid viscera hydrolysate produced using subcritical water. Fisheries Aquatic Sci 2013; 16: 2: 71–78.
30. Mendis E., Rajapakse N., Byun H.G., Kim S.K. Investigation of jumbo squid (*Dosidicus gigas*) skin gelatin peptides for their *in vitro* antioxidant effects. Life Sci 2005; 77: 17: 2166–2178.

31. *Sudhakar S., Nazeer R.A.* Structural characterization of an Indian squid antioxidant peptide and its protective effect against cellular reactive oxygen species. *J Functional Foods* 2015; 14: 502–512.
32. *Sadayan P., Thiagarajan S.P., Balakrishnan B.* Inhibitory activity of ink and body tissue extracts of *Euprymna Stenodactyla* and *Octopus Dollfusii* against histamine producing bacteria. *Middle-East J Sci Res* 2013; 16: 4: 514–518.
33. *Mochizuki A.* An antiseptic effect of cuttlefish ink. *Nippon Suisan Gakkaishi* 1979; 45: 11: 1401–1403.
34. *Samaha-Kfoury J.N., Araj G.F.* Recent developments in beta-lactamases and extended spectrum beta-lactamases. *BMJ* 2003; 327: 7425: 1209–1213.
35. *Schwaber M.J., Carmeli Y.* Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 5: 913–920.
36. WHO. WHO report: global tuberculosis control. Geneva: WHO Press; 2010.
37. *Ravichandiran M., Thiripurasalini S., Ravichandiran V. et al.* Chemical constituents and anti-tuberculosis activity of ink extracts of cuttlefish, *Sepiella inermis*. *J Coas Life Med* 2013; 1: 4: 253–257.
38. *Desbois A.P., Smith V.J.* Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl Microbiol Biotech* 2010; 85: 6: 1629–1642.
39. *Haydar A-M.K.* Evaluation of Cephalopoda extract against some nosocomial bacterial isolates. *J University Thi-Qar* 2013; 2: 1: 30–43.
40. *Champer J., Patel J., Fernando N. et al.* Chitosan against cutaneous pathogens. *AMB Express* 2013; 3: 1: 37–44.
41. *Degiam Z.D., Abas A.T.* Antimicrobial activity of some crude marine mollusca extracts against some human pathogenic bacteria. *Thi-Qar Medical J* 2010; 4: 3: 142–147.
42. *Blunt J.W., Coop B.R., Munro M.H.G. et al.* Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2006; 23: 26–78.
43. *Kang H.K., Seo C.H., Park Y.* Marine peptides and their anti-infective activities. *Mar Drugs* 2015; 13: 1: 618–654.
44. *Girija S., Duraipandiyar V., Kuppusamy P.S. et al.* Chromatographic characterization and GC-MS evaluation of the bioactive constituents with antimicrobial potential from the pigmented ink of *Loligo duvaucei*. *Int Scholarly Res Not* 2014; Article ID 820745: 7.
45. *Parekh J., Jadeja D., Chanda S.* Efficacy of aqueous and methanol extracts of some medicinal plants for potential antibacterial activity. *Turkish J Biol* 2005; 29: 203–210.
46. *Al-Bari M.A.A., Sayeed M.A., Rahman M.S., Mossadik M.A.* Characterization and antimicrobial activities of a phenolic acid derivative produced by *Streptomyces bangladeshiensis*, a novel species collected in Bangladesh. *Res J Med Medical Sci* 2006; 1: 77–81.
47. *Nazemi M., Khoshkhoo Z., Motalebi A., Karim H.* Identification of non polar component and antibacterial activities of *Iophonla evistylus* from Persian Gulf. *Int J Envir Sci Develop* 2010; 6: 2: 92–197.
48. *Uma B., Parvathavarthini R.* Antibacterial effect of hexan extract of sea urchin *Temnopleurus alexandri*. *Int J Pharm Tech Res* 2010; 2: 3: 1667–1680.
49. *Raman R., Raguram S., Venkataraman G. et al.* Glycomics: an integrated systems approach to structure-function relationships of glycans. *Nat Methods* 2005; 2: 11: 817–824.
50. *Park S.C., Nam J.P., Kim J.H. et al.* Antimicrobial action of water-soluble  $\beta$ -chitosan against clinical multi-drug resistant bacteria. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 4: 7995–8007.
51. *Jothi N., Kunthavai N.R.* Isolation and identification of chitin and chitosan from cuttle bone of *Sepia prashadi* Winckworth. *Int J Curr Sci* 2014; 11: 18–25.
52. *Kong M., Chen X.G., Xing K., Park H.J.* Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review. *Int J Food Microbiol* 2010; 144: 51–63.
53. *Jung J., Zhao Y.* Impact of the structural differences between  $\alpha$ - and  $\beta$ -chitosan on their depolymerizing reaction and antibacterial activity. *J Agric. Food Chem* 2013; 61: 37: 8783–8789.
54. *Chen J.L., Zhao Y.* Effect of molecular weight, acid and plasticizer on the physicochemical and antibacterial properties of  $\beta$ -chitosan based films. *J Food Sci* 2012; 77: 127–136.
55. *Zhong Y., Li Y., Zhao Y.* Physicochemical, microstructural, and antibacterial properties of  $\beta$ -chitosan and kudzu starch composite films. *J Food Sci* 2012; 77: 10: E280–286.
56. *Sukmark T., Rachtanapun P., Rachtanapun C.* Antimicrobial activity of oligomer and polymer chitosan from different sources against foodborne pathogenic bacteria. *Kasetsart J (Nat Sci)* 2011; 45: 636–643.
57. *Park S.C., Nah J.W., Park Y.* Ph-dependet mode of antibacterial actions of low molecular weight water-soluble chitosan (LMWSC) against various pathogens. *Macromol Res* 2011; 19: 853–860.
58. *Musthafa M., Sankaranarayanan A., Ponnurugan K., Raja S.S.S.* Bioactive peptides from *Loligo duvaucei* (Indian marine squid) orbigny against multidrug resistant pyogenic clinical pathogens. *South Indian J Biol Sci* 2015; 1: 24–29.
59. *Wei X., Xu J., Yang J. et al.* Involvement of a Serpin serine protease inhibitor (OoSerpin) from mollusc *Octopus ocellatus* in antibacterial response. *Fish Shellfish Immunol* 2015; 42: 1: 79–87.
60. *Senan V.P.* Antibacterial activity of methanolic extract of the ink of cuttlefish, sepia pharaonis against pathogenic bacterial strains. *Int J Pharm Sci Res* 2015; 6: 4: 1705–1710.
61. *Girija S., Priyadharshini J.V., Pandi S.K. et al.* Isolation and characterization of Iolduvin-S: a novel antimicrobial protein from the ink of Indian squid *Loligo duvaucei*. *Int J Current Res Rev* 2011; 3: 7: 4–14.
62. *Bharthi P., Mani P., Ramasamy M.* Anti-candidal activities of *Sepia aculeate* ink extract against multiple resistant *Candida albicans* causing oral candidiasis. *Am J Biol Pharm Res* 2014; 1: 1: 20–25.
63. *Venilla R., Rajeshkumar P.K., Kanchana S. et al.* Investigation of antimicrobial and plasma coagulation property of some molluscan ink extracts: gastropods and cephalopods. *Afr J Biochem Res* 2011; 5: 1: 14–21.
64. *Rajaganapathi J., Thiagarajan S.P., Edward J.K.P.* Study on *Cephalopod* ink for antiviral activity. *J Exp Biol* 2000; 38: 519–520.
65. *Hu G., Zheng C., Qu S. et al.* Studies on inhibitory effect of melanin on the apoptosis induced by influenza virus in host cells. *Virologica sinica* 1999; 2: 88–92.
66. *Girija S., Pandi S.K.* BEHP — A phthalate derivative characterized from the south indian squid and its anti-HCV like property: an *in vitro* and in-silico analysis. *Int J Pharma Bio Sci* 2015; 6: 1: 401–410.
67. *Крылова Н.В.* Клеточные и молекулярные механизмы противовирусной защиты при клещевом энцефалите: Дис. ... д-ра биол. наук. М.: 2014; 271. / *Krylova N.V.* Kletochnyye i molekulyarnyye mekhanizmy protivovirusnoy zashhity pri kleshhevom jencefalite: Dis. ... d-ra biol. nauk. M.: 2014; 271. [in Russian]
68. *Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. и др.* Сравнительное исследование иммуномодулирующей активности пептидов — тинростима и тималина. *Антибиотики и химиотер* 2013; 58: 11–12: 8–12. / *Kuznetsova T.A., Besednova N.N., Zaporozhec T.S. i dr.* Sravnitel'noe issledovanie immunomodulirujushhej aktivnosti peptidov — tinrostima i timalina. *Antibiotiki i himioter* 2013; 58: 11–12: 8–12. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

*Ковалев Николай Николаевич* — д.м.н., профессор кафедры биохимии, микробиологии и биотехнологии Школы естественных наук ДВФУ, Владивосток

*Запорожец Татьяна Станиславовна* — д.м.н., ВРИО директора НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова, Владивосток

*Кузнецова Татьяна Алексеевна* — д.м.н., руководитель лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова, Владивосток

*Гажва Анна Константиновна* — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова, Владивосток

# Профилактика вспышек внебольничной пневмонии полисахаридной пневмококковой вакциной: анализ перспектив применения в силовых структурах России

И. А. ГУЧЕВ<sup>1</sup>, О. И. КЛОЧКОВ<sup>2</sup>, А. И. СИНОПАЛЬНИКОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Альянс клинических фармакологов и микробиологов, Москва

<sup>2</sup> Вороновская больница, Москва

<sup>3</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Prophylaxis of Community-Acquired Pneumonia Outbreaks with Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Prospects Analysis for Russian Military Community

I. A. GUCHEV<sup>1</sup>, O. I. KLOCHKOV<sup>2</sup>, A. I. SINOPALNIKOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Alliance of Clinical Pharmacologists and Microbiologists, Moscow

<sup>2</sup> Voronov Hospital, Moscow

<sup>3</sup> Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

Внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему обуславливает высокий уровень заболеваемости и смертности. Пневмококк, являясь основой этиологии ВП, также обуславливает преобладающее число инвазивных инфекций. Наивысшие показатели заболеваемости ВП, достигающие 100–200%, характерны для военнослужащих по призыву, прибывающих в учебные центры. Профилактика пневмоний у военнослужащих в учебных центрах основана на улучшении бытовых условий и питания, в качестве перспективного направления рассматривается и вакцинопрофилактика. В настоящее время для массовой иммунизации доступны 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23), а также 10- и 13-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины — ПКВ-10 и ПКВ-13. Теоретически ППВ-23, охватывая большее количества серотипов пневмококков, может обеспечить большую профилактическую эффективность. Однако выполненные в силовых структурах РФ наблюдения, как и проспективные исследования в армии США, демонстрируют разнонаправленные результаты применения ППВ-23. Аналогичная ситуация сложилась и в общей популяции. Несмотря на оптимизм ретроспективных исследований, представленный в данной работе анализ не выявил убедительных доказательств профилактической эффективности ППВ-23 при иммунизации военнослужащих по призыву по эпидемиологическим показателям. В то же время положительный опыт применения конъюгированных вакцин позволяет рассматривать их как перспективные средства коллективной защиты военнослужащих.

*Ключевые слова:* пневмококки, пневмококковая внебольничная пневмония, военнослужащие по призыву, вакцинация.

Pneumococcal pneumonia and other diseases caused by pneumococci still remain the main factors of high morbidity and mortality rates throughout the world. Pneumococci as the leading pathogens of community-acquired pneumonia (CAP), acute otitis media and sinusitis also cause a number of other serious systemic disorders including invasive infections with high mortality in spite of the antimicrobial resistance status and adequate antimicrobials choice. Pneumococcal infections are responsible for 5–35% or more of community-acquired pneumonias. The burden of pneumonia (up to 100–200%) is recorded among military recruits in training centers. Since the specific environment of the soldiers could be corrected, their health protection requires medical surveillance. For these reasons, polysaccharide and more immunogenic conjugated pneumococcal vaccines were developed. There is now an urgent need to understand whether such vaccines are effective in military conscripts. Controversy about the effectiveness and value of the polysaccharide (PPV-23) vaccine as a CAP morbidity restriction measure still persists. There were implemented plenty of metaanalyses of pneumococcal vaccines in adults. Some of them showed that the vaccine was effective against bacteremic pneumococcal pneumonia in 'low risk' healthy adults and elders. There have been a number of poor quality observational studies in Russia where 'all pneumonia cases' were considered as an endpoint. It remains controversial whether these observational studies provide adequate evidence to justify the use of the polysaccharide vaccine in the groups of healthy young men for whom it is being advocated. In our analysis we found weak evidence supporting pneumococcal vaccination with PPV-23 for this group. Nevertheless, favorable tendency was found to immunize. It is the reason for a trail to find pharmacoepidemiological support for vaccination by novel conjugated vaccines with better immunogenicity.

*Key words:* pneumococci, pneumococcal pneumonia, military recruits, vaccination.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: E-mail: iguchev@gmail.com

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) входит в группу нозологий, обуславливающих высокую заболеваемость, летальность и финансовый ущерб. Наиболее часто ВП развивается у детей (до 2 лет), лиц старше 50, тем более 65 лет, среди которых отмечаются наивысшие значения летальности [1, 2] и инвазивной пневмококковой инфекции [3]. Заболеваемость ВП, требующей госпитализации, среди взрослого населения развитых стран, по результатам недавно опубликованного исследования EPIC [1], составляет 2,48‰, а в возрастных группах 65–79 и старше 80 лет достигает соответственно 6,3 и 16,43‰.

Однако наивысшие значения заболеваемости отмечаются в организованных коллективах, в частности среди военнослужащих по призыву, прибывших в учебные центры. В этой категории показатель может достигать 200–250‰ [4–6]. В настоящее время эпидемическая ситуация в Вооружённых Силах и внутренних войсках МВД РФ (ВС и МВД РФ) остаётся неустойчивой, что требует применения эффективных и безопасных средств профилактики. К ним в первую очередь относятся вакцины.

Среди многочисленных бактериальных и вирусных возбудителей ВП основное значение имеют пневмококки, вызывающие тяжёлое и быстро прогрессирующее течение инфекции [7]. В последние 10-летия в решении проблемы вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций отмечен существенный прогресс, связанный с появлением в медицинской практике 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ-23) и, с 2000 г., высокоиммуногенных конъюгированных вакцин, например Превенар 13. Однако вопрос о их месте в системе профилактики вспышек ВП остаётся нерешённым. Завершённые к настоящему времени исследования и анализ ведомственных санитарно-эпидемиологических отчётов не продемонстрировали сколько-нибудь заметного влияния ППВ-23 на заболеваемость у военнослужащих по призыву как в России [4], так и в армии США [8]. Не оправдались надежды и на снижение заболеваемости ВП пневмококковой этиологии и в группах повышенного риска, например у лиц пожилого возраста [9–12].

Целью настоящей работы являлся анализ потенциала поливалентных полисахаридных пневмококковых вакцин как средства профилактики вспышек ВП в организованных военных коллективах.

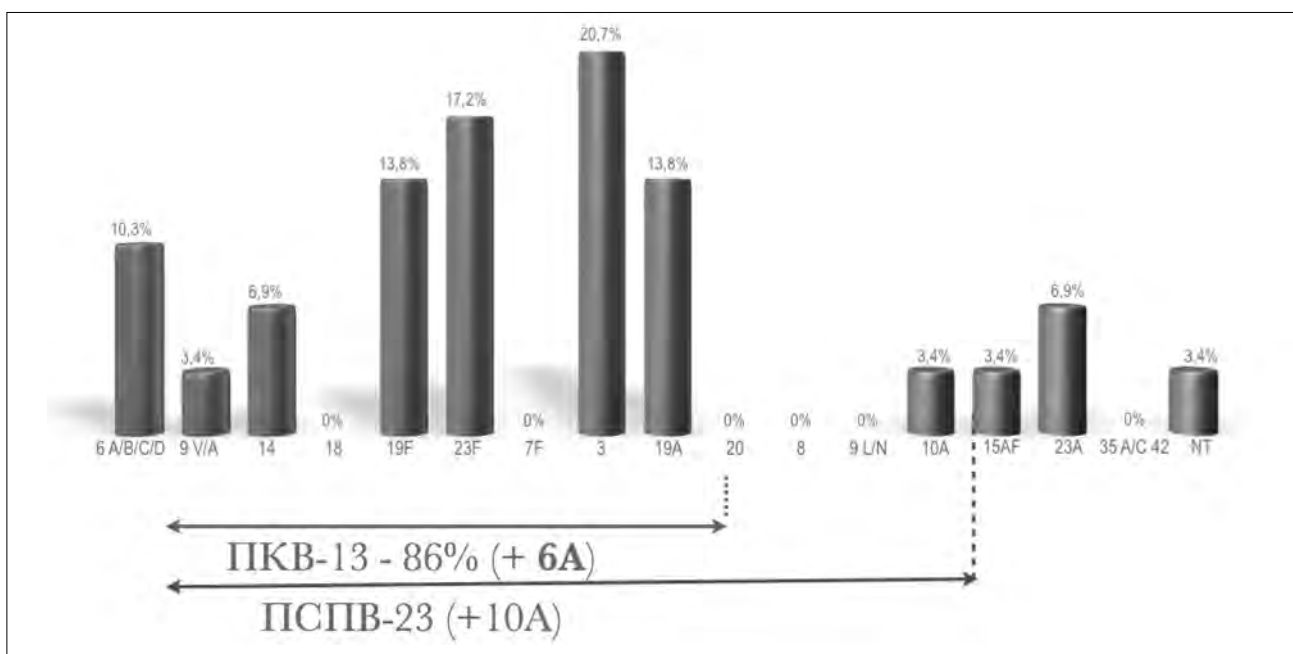
## Этиология внебольничной пневмонии

Определение потенциальной эффективности профилактического вмешательства требует знания этиологии заболевания, при котором данное

вмешательство используется. Представление об этиологии ВП претерпевают существенные изменения по мере совершенствования методов диагностики. Прежде всего, речь идёт о выявлении высокой частоты вирусной и смешанной (бактериально-вирусной) этиологии [1, 13–15], что стало возможным благодаря широкому применению молекулярных и иммунологических методов диагностики. К ведущим вирусным агентам относятся вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, риновирусы; к бактериальным — *Streptococcus pneumoniae* и, реже, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, бета-гемолитическими стрептококками группы А, а также *Mycoplasma pneumoniae*. При всём относительном многообразии этиологических факторов, основной предотвратимой причиной вспышек ВП у военнослужащих [5, 16], по аналогии с общей популяцией [1, 13–18], является пневмококк.

Особенности иммунопрофилактики пневмококковых инфекций во многом определяются разнообразием серотипового состава *S. pneumoniae* (в настоящее время описано 93 серотипа). Капсульные полисахариды рассматриваются в качестве основных протективных антигенов. Однако их разнообразие делает практически невозможным создание универсальной полисахаридной пневмококковой вакцины. Именно поэтому, идеология разработки вакцин основана на изучении серотипового состава пневмококков, циркулирующих на более или менее значительных территориях. Соответственно первым требованием к пневмококковым вакцинам является охват максимально возможного количества серотипов, выделенных при тяжёлых инвазивных и эпидемиологически значимых неинвазивных инфекциях. На глобальном уровне более 80% наиболее тяжёлых пневмококковых инфекций ассоциировано с 20 серотипами. В 1983 г. в клиническую практику была внедрена ППВ-23, обеспечивавшая охват наиболее актуальных инвазивных серотипов. К основным недостаткам иммунобиологического препарата относятся низкая иммуногенность у детей до 2 лет, а также неспособность индуцировать иммунологическую память, поскольку полисахариды относятся к Т-независимым антигенам.

Указанных недостатков удалось избежать при создании вакцины ПКВ-7. В её состав входят капсульные полисахариды серотипов 4, 6В, 9V, 14, 19F и 23F, а также олигосахарид серотипа 18С, конъюгированные с белком CRM<sub>197</sub> нетоксигенных коринебактерий. Благодаря конъюгации полисахаридов с белком, вакцина индуцирует Т-зависимый ответ, иммунологическую память и протективный иммунитет даже у новорождённых. В настоящее время ПКВ-7 заменена 13-валентной конъюгированной пневмококковой вак-



### Распределение серотипов *S.pneumoniae* у лиц старше 18 лет в СЗФО.

ДНК выявлена у 29 из 120 пациентов, серогруппа 6 требует дальнейшего деления на серотипы для уточнения разницы «покрытия» вакцинами.

циной (ПКВ-13). Несмотря на явные преимущества конъюгированных вакцин перед ППВ-23, охват последней большего количества серотипов может иметь существенное значение.

Учитывая вышеизложенные факты, очевидно, что в первую очередь для сравнения конъюгированных и полисахаридных вакцин необходимо оценить потенциальный охват серотипов.

Характеристике *S.pneumoniae*, выделенных из мокроты военнослужащих с ВП, было посвящено исследование П. И. Огаркова и соавт. [19]. Идентифицированные пневмококки представляли 18, 19, 6, 7, 4, 9 и 24 серогруппы (в порядке убывания частоты). Значительно позже появились работы, детально описывающие распространённость серотипов пневмококка у гражданского населения РФ. Как было установлено Н. Маянским и соавт., из 45 серотипов, выделенных у детей в стационарах Москвы (назофарингеальные штаммы — 71%, штаммы, полученные из полости среднего уха при остром среднем отите (ОСО) или из бронхов при острых инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП) — 14%, основное место принадлежит, серотипам/группам 19F (22%), 6B (13%), 23F (10%), 14 (9%), 6A (8%), 3 (8%) и 19A (2%). Такие серотипы, как 6B, 14, 19A и 19F характеризовались множественной устойчивостью к АМП [20, 21]. Характеристика циркулирующих пневмококков представлена и в других отечественных работах [22—27]. В частности, для Дальневосточного региона наиболее актуальны серотипы 19F (53%), 3 (20%) и 6AB [25, 27], для Северо-Западного — 19F, 3, 6, 23F, 14, 19A и 9V/A [23, 24].

Достаточно важным представляется сравнение уровней «покрытия» серотипов у взрослых конъюгированной 13-валентной и полисахаридной вакцинами (ПКВ-13 и ППВ-23). Первая из них, обеспечивающая Т-зависимый эффект памяти [28, 29], по данным Ю. В. Лобзина и соавт. [24], отличается от 23-валентной примерно на 3,4% за счёт отсутствующего в ПКВ-13 чувствительного к пенициллину и не склонного к инвазии 10A серотипа (рисунок). Соответствует ли это минимальное различие ситуации в силовых структурах РФ — не известно, но вероятно соответствует.

**История создания и результаты исследований пневмококковой полисахаридной вакцины.** Впервые изучение иммуногенности пневмококковых полисахаридов было проведено в 1925 г. Avery и Morgan (цит. По R. Austrian [30]). Тогда в ответ на иммунизацию не удалось продемонстрировать сколько-нибудь значимого прироста антипневмококковых антител, что могло быть связано с высокой степенью деградации молекул в ходе выделения антигена для создания препарата. И только через 20 лет, в 1942 г., совершенствование технологии производства позволило с успехом применить 2-валентную вакцину у военнослужащих американской армии [31], а в 1937—1943 г. — 2- и 3-валентную вакцину у лиц пожилого возраста, проживающих в домах престарелых ( $n=10903$ ) [32, 33].

К концу 40-х и началу 50-х годов в США была исследована иммуногенность 13-валентной и безопасность 12-валентной полисахаридных вакцин. Показано, что к 6 неделе общий титр анти-

пневмококковых антител, измеренный по азоту, возрастал в 6,3—25,8 раза. Исследование выполнено без рекомендованной в настоящее время предварительной адсорбции антител к нефункциональному пневмококковому полисахариду С (метод уменьшает средний выявляемый уровень АТ к пневмококковым капсулярным полисахаридам на 15—84%) и полисахариду серотипа 22F (дополнительно уменьшает уровень выявленных АТ к полисахаридам до 80%) [34]. Через 3 года после вакцинации, имеющиеся антипневмококковые антитела (авидность не изучена), согласно теоретическим представлениям, продолжали обеспечивать защиту [35]. Эти данные нашли подтверждение и в последующих исследованиях [36]. Оценивая влияние иммунизации на повторные случаи бактериемической ВП, авторы предположили, что только 4-кратное и более повышение уровня антипневмококковых антител способно обеспечить надлежащую защиту против отдельных, но не всех вакцинных серотипов [36].

Подтвердив иммуногенность (по уровням неопсонизирующих иммуноглобулинов) и безопасность вакцин, исследователи поставили задачу определения спектра серотипов для включения в очередной коммерческий вариант препарата. Использовались данные выполненного в США с 1967 по 1975 г. исследования, оценившего 3644 бактериемических штамма. Было показано, что 50% случаев бактериемии связано с 6, а примерно 90% — с 18 серотипами. В последующем эти данные нашли подтверждение: не менее 75% инвазивных пневмококковых инфекций в любом географическом регионе связано с 11 серогруппами [37].

На следующем этапе потребовалось проведение полевых испытаний с проспективным дизайном. Вспышки ВП в развивающихся странах представлялись как оптимальный субстрат для оценки эффективности вакцин в плане предотвращения крайне часто встречающихся пневмококковых ВП, в том числе инвазивных. В качестве субъекта была выбрана популяция рабочих золотоносных рудников ЮАР — здоровых, чаще курящих, молодых людей, скученные условия проживания которых обеспечивали эффективный аэрозольный механизм передачи возбудителей, а генетическая предрасположенность и недостаточный уровень питания способствовали большему, по сравнению с европейцами, уровню заболеваемости и летальности. Именно необходимость повышения статистической мощности теста определила выбор этой нехарактерной для развитых стран группы [38]. В ходе 1-го этапа, проводимого под руководством R. Austrian (1970 г.), было показано, что уровень заболеваемости ВП был экстремален и составлял 90 случаев на 1000 человеко-лет наблюдения, а основным возбудителем ВП является пневмококк. Второй этап, начатый с 1970 г.

заклучался в проведении трёх сравнительных рандомизированных исследований, охвативших >12 тыс. человек. В первом из них использовалась 6-валентная, в двух последующих — 13-валентная ППВ, включавшая комбинацию подобранных антигенов, характерных именно для исследуемой популяции [30, 39].

По результатам одного из исследований (4500 человек, из них 1493 экспериментальная группа), эффективность 13-валентной вакцины составила 82% в качестве средства профилактики бактериемии, ассоциированной с включёнными в вакцину штаммами, 78,5% при анализе аналогичной по этиологии ВП, 53% при учёте всех случаев рентгенологически подтверждённой ВП [30]. Заметим, что большинство случаев бактериемии было связано с 1-м серотипом, содержание которого в вакцине оказалось субоптимальным (9 вместо 50 мкг)!!! В связи с этим невозможно судить о связи вакцинации с резким снижением бактериемической инфекции. Тем более что в этот же период были выполнены мероприятия санитарно-гигиенической направленности, налажено более полноценное питание рабочих, что могло, в немалой степени, повлиять на снижение заболеваемости.

Несмотря на появившиеся сомнения, обнадеживающие результаты были получены в ходе исследования 14-валентной ППВ, выполненного в Папуа Новой Гвинее ( $n=5273$ ) [39]. Отмечено снижение частоты определённой пневмококковой ВП на 90% (2 против 14), а рентгенологически/клинически подтверждённой ВП на 25% (36 проти 48;  $p>0,05$ ). У 11950 включённых в исследование лиц было достигнуто достоверное снижение летальности при ВП, а также общей летальности на 44% (23 против 41 случая) и на 22% (130 против 179 случаев) соответственно. К сожалению, недостаточная мощность теста не позволяет ни опровергнуть, ни подтвердить волатильность результатов этой работы.

Исследования этиологии бактериемической пневмококковой инфекции стимулировали дальнейшее усовершенствование вакцины. К исходу 70-х годов прошлого столетия начато производство и испытания 23-валентной полисахаридной вакцины, содержащей сниженные дозы антигенов (по 25 мкг; антигены 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F серотипов/серогрупп).

В экономически развитых странах было выполнено значительное число проспективных исследований, посвящённых оценке эффективности профилактики инвазивных инфекций и ВП у лиц пожилого возраста — популяции, для которой характерна наивысшая заболеваемость и летальность [9, 10, 12]. Кроме того, исследования коснулись и другой группы риска — лиц до 65 лет,



главным образом ВИЧ инфицированных ( $n=8$ , медиана количества пациентов в исследовании = 33) [40]. Основной точкой интереса являлась оценка эффективности ППВ-23 в плане сокращения случаев инвазивной пневмококковой инфекции, частота госпитализации по поводу ВП, летальности и длительности персистенции серотип-специфических антител.

В большинстве качественных исследований достоверно подтвердить эффективность вакцины не удалось [9, 10, 12]. Единственное состояние, при котором иммунизация ПКВ-23 оказалась эффективной, это — инвазивная пневмококковая инфекция у лиц старше 65 лет, здоровых, не имеющих множественной сопутствующей патологии и иммуносупрессии [10].

С точки зрения статистики, причиной разнонаправленности результатов проспективных рандомизированных исследований является недостаточное, для обеспечения мощности теста, количество участников.

В противоположность этому, «убедительный» при невысокой мощности теста, эффект иммунизации отмечался во многих ретроспективных и проспективных наблюдательных исследованиях. В частности, обращает на себя внимание работа С. Vroom и соавт. [41]. Оценив распределение серотипов 210 и 1475 штаммов *S.pneumoniae*, выделенных из крови привитых и непривитых 14-валентной ППВ лиц, авторы продемонстрировали 60–80% эффективность в отношении вакцинных штаммов. Наилучшие результаты наблюдались у лиц старше 60 лет, не имеющих серьёзной сопутствующей патологии. В то же время у лиц с циррозом печени и почечной недостаточностью, а именно для них в первую очередь рекомендовано проведение иммунизации, значимых результатов продемонстрировать не удалось.

Оптимистичные результаты приведены в работе À. Domínguez (случай-контроль) [42]. У иммунокомпетентных лиц старше 65 лет снижение частоты инвазивной пневмококковой инфекции достигало 76% [95% ДИ 51–88%]. Благоприятные результаты отмечены и в динамике инфекции, ассоциированной с включёнными в вакцину штаммами. В этом случае снижение частоты ИПИ оказалось практически таким же — 78% [95% ДИ 50–90%], хотя у лиц с иммунодефицитом эффект отсутствовал. Соответствие этих данных результатам ретроспективных исследований Е. Shapiro (53 77%) [43, 44], R. Sims (70%) [45] и M. Leventer-Roberts (42%) [46], могло рассматриваться как подтверждение эффективности вакцины в плане предотвращения ИПИ у лиц без первичной и вторичной иммуносупрессии.

Однако более поздние работы уже не были столь оптимистичны в своих выводах. В большинстве своём они не подтверждали эффективность

ППВ-23, за исключением стабильного свойства — предотвращения ИПИ у лиц с отсутствием сниженного иммунного ответа [46]. Вероятно, подобные изменения результатов исследований связаны с улучшающимися социальными и гигиеническими условиями, с улучшением качества медицинской помощи и внедрением принципов здорового образа жизни, ведущих к снижению заболеваемости ВП, особенно тяжёлых, рентгенологически подтверждённых форм. Но эти факторы в исследованиях не учитываются.

Оценивая перспективы иммунизации, наблюдая, как с улучшением качества исследований ППВ-23 формируются сомнения в её эффективности, мы не можем сбрасывать со счетов проспективные наблюдательные исследования последних лет, например испанское исследование SARAMIS. Последнее посвящено оценке эффективности ППВ-23 у лиц старше 60 лет. При анализе в подгруппах, ограничивая учитываемый срок вакцинации 5 годами до развития одного эпизода инфекции или выхода из исследования, было выявлено благоприятное влияние иммунизации. Коэффициент риска (hazard ratio) развития бактериемической пневмококковой ВП составил 0,38 [95% ДИ 0,09–1,68], небактериемической пневмококковой ВП — 0,52 [0,29–0,92], любой пневмококковой ВП — 0,49 [0,29–0,84] и, наконец, любой ВП — 0,75 [0,58–0,98] [47]. Отметим, что выявленный по ряду показателей широкий диапазон доверительных интервалов снижает значимость статистического эффекта, несмотря на достоверность полученных данных. Подобный феномен наблюдается при невысокой мощности теста и может иметь двоякую трактовку. Отдельно следует упомянуть ограничения данного исследования: кагорные исследования всегда имеют более низкий уровень доказательности, нежели слепые плацебо-контролируемые; также имело место неравномерное распределение когорт. Важно, что в первичном анализе данных отсутствовали доказательства эффективности ППВ-23 как средства профилактики бактериемической пневмококковой пневмонии, небактериемической пневмококковой пневмонии, ВП любой причины, смерти от ВП и смерти по любой причине; достоверные различия этих показателей в обеих когортах отсутствовали.

Неоднозначно вакцинопрофилактика оценивается в ретроспективном анализе, охватившем 37182 вакцинированных лиц в возрасте >65 лет [48]. Аналогично другим [43], исследование продемонстрировало снижение риска бактериемической пневмококковой ВП (на 44% [95% ДИ 7–67%]). Однако эффект наблюдался только в группе лиц с сопутствующей хронической бронхолёгочной патологией при сохранном иммунном статусе. Другое исследование, выполненное

L. Jackson, подтвердило предварительные и не получившие объяснения данные о большей частоте госпитализаций с ВП в группе вакцинированных лиц [28].

Противоречивые данные о роли полисахаридной пневмококковой вакцины у лиц старше 65 лет ( $n=11241$ ; 4986 вакцинированных) представлены A. Vila-Córcules и соавт. [49]. Показано отсутствие достоверного влияния вакцинации на частоту бактериемической пневмококковой ВП, ВП, вызванной иными микроорганизмами (ОР 1,10 [95% ДИ 0,61–1,99]) и случаев ВП, **не требующей госпитализации** (ОР 0,9 [95% ДИ 0,59–1,37]). В то же время положительный эффект наблюдался по таким показателям, как госпитализация по поводу ВП (ОР 0,74 [95% ДИ 0,59–0,92]) и общая заболеваемость ВП (ОР 0,79 [95% ДИ 0,64–0,98]).

Особенности индивидуальных ретроспективных и проспективных исследований, связанные с недостаточным количеством участников и низкой мощностью теста, потребовали проведения дополнительных мета-анализов и систематических обзоров, выполненных в последнее время W. Diao и соавт. [12], J. Schiffner-Rohe и соавт. [9], S. Moberley и соавт. [10], C. Cadeddu и соавт. [11], A. Huss и соавт. [50]. В результате был сделан вывод об эффективности вакцины в качестве средства профилактики инвазивной пневмококковой инфекции у лиц без нарушенного иммунитета, в том числе лиц пожилого возраста.

Из последних работ, заслуживает внимания мета-анализ, проведённый S. Moberley [10], включивший 18 рандомизированных контролируемых (РКИ) ( $n=64852$ ) и 7 нерандомизированных ( $n=62294$ ) исследований. В результате мета-анализа РКИ показана, без выраженной гетерогенности включенных работ, эффективность ППВ в плане профилактики ИПИ (ОР 0,26 [95% ДИ 0,14–0,45],  $I^2 = 0\%$ ). В то же время ещё раз подтверждено, что эффективность иммунизации ППВ в плане профилактики ВП наблюдается только в развивающихся странах с низким уровнем жизни. Также нашли своё подтверждение тезисы как о неэффективности ППВ в плане снижения летальности, так и о невысокой эффективности ППВ как средства профилактики ИПИ у лиц с хронической патологией. Если касаться мета-анализа нерандомизированных исследований, то он подтвердил, указав на гетерогенность исследований, возможность сокращения исключительно ИПИ (ОР 0,48 [95% ДИ 0,37–0,61],  $I^2 = 31\%$ ).

Подобного рода заключения противоречат результатам непрямого когортного независимого исследования Центров по контролю и профилактике заболеваний США. В данном случае показано сокращение частоты госпитализаций и летальных исходов у лиц старше 65 лет при ВП любой этиоло-

гии, что объяснимо в связи со сложностью диагностики пневмококковой этиологии ВП [51]. Более того, несмотря на порой пессимистичный вывод мета-анализов, ведущие специалисты в области респираторной патологии и профилактики инфекционных болезней — С. Cornu [52], R. Moore [53], M. Fine [54] и A. Melegaro [55, 56] подтвердили возможность предотвращения бактериемической инфекции у лиц любого возраста, **не имеющих иммуносупрессии и тяжёлой сопутствующей патологии**. Тем самым, до выхода современных конъюгированных вакцин, ведущие эксперты формировали положительное мнение о целесообразности вакцинации пожилого населения.

Возможность же предотвращения летальных исходов при ВП любой этиологии была показана **исключительно для развивающихся стран**, характеризующихся экстремально высоким уровнем заболеваемости ВП, неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями и недостаточной обеспеченностью питанием [57]. Что касается лиц молодого возраста, то, как справедливо указывает K. Dear [58], из-за невысокого качества исследований и низкой мощности теста к представленным данным следует относиться с осторожностью и не делать скоропалительных, несущих необоснованное экономическое бремя выводов.

**Методология проведения исследований по вакцинопрофилактике вспышек ВП.** Несмотря на пессимистичную оценку роли полисахаридной пневмококковой вакцины в предотвращении случаев пневмококковой пневмонии у пожилых, а также невысокое качество исследований у лиц молодого возраста [58], со стороны официальных лиц и органов здравоохранения США, ряда Европейских стран и России исходят рекомендации проведения вакцинопрофилактики в группах риска — в организованных коллективах. Этот факт находит отражение в рекомендации АСІР — советников по иммунизации США [59, 60], а так же в календарях вакцинации практически всех стран мира. До настоящего времени признано, что первой, в программах иммунизации лиц с иммуносупрессией и лиц пожилого возраста должна вводиться конъюгированная 13 валентная вакцина. Благодаря более широкому охвату циркулирующих в США и ряде других стран серотипов пневмококка, ППВ-23 может применяться как минимум через 8 нед у лиц с иммуносупрессией и более чем через 1 год у остальных пациентов. Именно благодаря потребности в дополнительной защите от не вошедших в состав ПКВ-13 серотипов, несмотря на несколько менее выраженную иммуногенность ППВ, последняя «мирно уживается» с конъюгированной вакциной в странах, имеющих длительный опыт массовой вакцинации детей ПКВ.

На чём же основаны данные рекомендации, в некоторой степени противоречащие результатам современных мета-анализов? Ответить на этот вопрос позволяет анализ, представленный в 2004 г. экспертами компаний Sanofi Pasteur MSD и Merck Research Laboratories [61]. Их выводы представлены ниже.

1. Для оценки эффективности вакцины в мета-анализах представлено 37434 лиц пожилого возраста, требующих проведения вакцинации в соответствии с существующими стандартами. Из этого количества, только 7672 человек на тот момент было включено в двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования.

2. Принятая авторами конечная точка исследования — инвазивная пневмококковая инфекция представлена в 7 из 11 работ. В мета-анализы, в общей сложности, включено 7/16519 vs 13/15314 и 777/25296 vs 740/24330, то есть крайне невысокое число инвазивной инфекции и «всех ВП» соответственно в группах профилактики и контроля.

3. Анализ количества выборки для исключения ложноотрицательного результата продемонстрировал недостаточность числа участников для подтверждения 50 и 70% эффективности вакцины по уменьшению числа инвазивных инфекций. При принятии 25% эффективности вакцины, адекватными по численности оказались только 3 мета-анализа. Хотя и их корректность вызывает сомнение в связи с разночтениями результатов отдельных исследований. При оценке профилактической эффективности в отношении «всех ВП», мета-анализы так же не набрали достаточного количества участников, даже для подтверждения 15% эффективности.

О недостаточности численности участников исследований свидетельствуют и теоретические расчёты. Так, по мнению R. Austrian, учитывая ежегодную частоту пневмококковой бактериемии у лиц пожилого возраста в пределах 40—80 случаев на 100 тыс., исследование по доказательству эффективности вакцины «должно включать не менее 100 тыс. участников, а наблюдение продолжаться не менее 2 лет» [62]. Y. Clemens и E. Shapiro [63], предполагая ежегодную частоту пневмококковой бактериемии у пожилых в пределах 25/100 тыс., эффективность вакцины — 50%,  $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,10$  и однолетнюю длительность периода наблюдения, указали, что исследование должно включить в общей сложности 482 тыс. субъектов, равномерно распределённых в две группы. Предполагая иные условия, в частности частоту бактериемии 50/100 тыс. и двухлетний период наблюдения, исследование должно включать не менее 120 тыс. субъектов [64]. Как видно, до настоящего момента такого количества участников не достигнуто и, более того, выполненные исследования имеют существенные

недостатки, исключаящие построенное на доказательстве утверждение как об эффективности, так и о неэффективности вакцинации.

**Полисахаридная пневмококковая вакцина в организованных военных коллективах.** Подробно рассмотрев результаты исследований и мета-анализов, мы попытались оценить целесообразность применения 23-валентной пневмококковой вакцины у лиц молодого возраста, проживающих в скученных условиях и имеющих высокий риск заболевания ВП.

Результаты ранних работ R. Austrian стимулировали применение полисахаридной вакцины в организованных военных коллективах. Первое исследование 23-валентной пневмококковой вакцины (Pneumo<sup>®</sup> 23, Sanofi Pasteur) в ВС РФ выполнено в 1998 г. в ходе регистрационного испытания препарата [19]. Полученные результаты оказались весьма обнадеживающими, хотя дизайн исследования и количество участников не соответствовали современным критериям доказательности. В экспериментальной группе количество новых случаев ВП составило 6% (6/99), в группе контроля — 12% (18/145); 2 и 10 случаев ВП отмечались со 2 по 5 месяц наблюдения (индекс эффективности 6,14;  $p<0,001$ ). К сожалению, по результатам исследования невозможно достоверно оценить эффективность вакцины. Расчёт показал, что количество участников, необходимых для подтверждения 51% коэффициента эффективности (КЭ), оказалось недостаточным и должно было составлять как минимум по 334 участника в каждой из исследуемых групп, что не соответствует данным теоретических расчётов и ранее приведённым наблюдениям, особенно с учётом этиологии ВП у военнослужащих [5]. Дальнейшие наблюдательные исследования и анализ санитарно-эпидемических отчётов не всегда подтверждали эффективность вакцинации ППВ-23 у военнослужащих [65].

Следует согласиться с необходимостью критического отношения к полученным в ходе исследований разнонаправленным результатам. Не учитывая всех вмешивающихся факторов, влияющих на заболеваемость ВП, мы не можем полагаться на результат исследования в ограниченной группе. Сомнения вызывает тот факт, что наряду со снижением заболеваемости ВП, в ряде работ наблюдалась аналогичная динамика в отношении острых респираторных инфекций, острого среднего отита и синуситов, при которых положительное влияние ППВ-23 не подтверждено ни в одной из известных работ [66].

В ВС США вакцинация на ограниченных контингентах применялась давно. Фармакоэкономическое преимущество вакцинации призывников было показано в расчётах. Учитывая затраты, необходимые для проведения массовой

профилактики, Департамент обороны США не имел возможности принять план вакцинации без достаточных обоснований, поскольку вопрос касался значительных финансовых инвестиций.

Для исключения субъективизма был выбран дизайн двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Учитывался фоновый уровень заболеваемости 11% и доля пневмококковой ВП в пределах 20%. Исходя из этих предпосылок, планировалось включить количество призывников, обеспечивающих длительность наблюдения > 166744 человеко-лет ( $n=152723$  человек). В ходе исследования промежуточные анализы неизменно демонстрировали отсутствие эффекта вакцинации. Этот факт в июне 2003 г. послужил причиной прекращения исследования на уровне 158347 человек. В 2015 г. стали известны окончательные результаты этого крупнейшего в истории исследования ППВ-23 у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии, но испытывающих неблагоприятное воздействие факторов военной службы, в том числе переохлаждение [8]. Как уже было очевидно на промежуточном этапе, исследование не подтвердило эпидемиологическую и экономическую эффективность вмешательства, хотя стоимость вакцинации в ВС США на момент начала исследования в 2003 г. составляла \$5 на военнослужащего (данные представлены главным исследователем 1-й фазы, профессором G. Gray и 2-й фазы проф. K. Russell, США).

Справедливости ради следует отметить, что данные цитируемого исследования не должны переноситься на российские условия, поскольку в работе зарубежных коллег не выявлено ни одного случая пневмококковой ВП у 371 заболевшего. Кроме того, уровень заболеваемости ВП был

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *New England J Med* 2015.
2. Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л. и др. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Амурской области, проблемы и пути решения. *Бюлл физиол патол дыхан* 2014; 53: 8—17. / Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezikov N.L. i dr. Jepidemiologicheskie osobennosti vnebol'nichnyh pnevmonij v Amurskoj oblasti, problemy i puti reshenija. *Bjull fiziol patol dyhan* 2014; 53: 8—17. [in Russian]
3. Torné A., Dias J., Quinten C. et al. ECDC country experts for pneumococcal disease. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine* 2014; 32: 3644—3650.
4. Сидоренко В.А., Фесюн А.Д., Гуревич К.Г. и др. Оценка заболеваемости органов дыхания среди военнослужащих внутренних войск МВД России. *Мед Вест МВД* 2013; 63: 2: 62—65. / Sidorenko V.A., Fesjun A.D., Gurevich K.G. i dr. Ocenka zabolevaemosti organov dyhani-ja sredi voennoslužhashhih vnutrennih vojsk MVD Rossii. *Med Vest MVD* 2013; 63: 2: 62—65. [in Russian]
5. Guchev I.A., Yu V.L., Sinopalnikov A., Klochkov O.I., Kozlov R.S., Stratchounski L.S. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 11: 1608—1616.
6. Guchev I.A., Gray G.C., Klochkov O.I. Two regimens of azithromycin prophylaxis against community-acquired respiratory and skin/soft-tis-

сue infections among military trainees. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 8: 1095—1101.

## Заключение

Включив в обзор, посвящённый профилактике вспышек ВП у лиц молодого возраста, исследования, затрагивающие лиц пожилого возраста, мы исходили из необходимости оценки влияния ППВ-23 на заболеваемость ВП. Показано, несмотря на достоверно высокий прирост опсонофагочитарной активности, отсутствие положительного эффекта ППВ-23 на заболеваемость при всех случаях ВП, в том числе и пневмококковой ВП. В то же время применение полисахаридной вакцины продемонстрировало важное её преимущество по сравнению с отсутствием иммунизации: отмечалось снижение частоты инвазивной пневмококковой инфекции, развитие которой влечёт за собой летальные исходы и дополнительные экономические затраты.

Оценивая отрицательный опыт массовой вакцинации ППВ-23 в ВС США, мы считаем, что переносить его на российские условия неправомерно. Более высокий уровень заболеваемости, большая доля пневмококковых пневмоний в ВС РФ требуют проведения собственного, хорошо организованного, сравнительного, мультидисциплинарного клинико-эпидемиологического сравнительного исследования.

Учитывая более выраженный иммунный ответ на слизистых оболочках, формирование Т-опосредованной памяти и способность снижать коллективный уровень назофарингеального носительства включённых в вакцину серотипов, все дальнейшие наблюдательные программы и противоэпидемические мероприятия должны включать поколение конъюгированных вакцин.

7. Austrian R. The pneumococcus at the millennium: not down, not out. *J Infect Dis* 1999; 179: Suppl 2: S338—3341.
8. Russell K.L., Baker C.I., Hansen C. et al. Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 2015; 33: 9: 1182—1187.
9. Schiffler-Rohe J., Witt A., Hemmerling J., von Eiff C., Leverkus F.W. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased risk — a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: 1: e0146338.
10. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Systematic Rev (Online)* 2013; 1: CD000422.
11. Cadeddu C., De Waure C., Gualano M.R., Di Nardo F., Ricciardi W. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) for the prevention of invasive pneumococcal diseases (IPDs) in the elderly: is it really effective? *J Prev Med Hyg* 2012; 53: 2: 101—103.
12. Diao W.Q., Shen N., Yu P.X., Liu B.B., He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2016.
13. Gadsby N.J., Russell C.D., McHugh M.P. et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016.

14. Holter J.C., Muller F., Bjorang O. et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 64.
15. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., Giske C.G., Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 2: 202–209.
16. Said M.A., Johnson H.L., Nonyane B.A. et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS ONE* 2013; 8: 4: e60273.
17. Herrero F.S., Cardona C.G., Palop N.T. et al. The potential role of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing respiratory complications in bacteraemic pneumococcal community-acquired pneumonia. *Vaccine* 2016.
18. Lynch J.P., Zhanel G.G. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Seminars in Respirator Critical Care Med* 2009; 30: 2: 189–209.
19. Огарков П.И., Жоголев С.Д. Материалы научной конференции 200-летия Военно-медицинской академии, Санкт Петербург. 1999; 223–227. / Ogarkov P.I., Zhogolev S.D. Materialy nauchnoj konferencii 200-letija Voenno-meditsinskoj akademii, Sankt Peterburg. 1999; 223–227. [in Russian]
20. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O. et al. Bacterial etiology of acute otitis media and characterization of pneumococcal serotypes and genotypes among children in Moscow, Russia. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 3: 255–260.
21. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O. et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis* 2014; 20: 58–62.
22. Tatochenko V., Sidorenko S., Namazova-Baranova L. 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: 2: 257–2564.
23. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия* 2015; 60: 1–2: 10–18. / Kalinogorskaja O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotikorezistentnost' i serotipovij sostav *Streptococcus pneumoniae*, vydelennyh u detej v Sankt-Peterburge v 2010–2013 gg. *Antibiotiki i himoter* 2015; 60: 1–2: 10–18. [in Russian]
24. Лобзин Ю., Сидоренко С., Харун С. et al. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие ологические формы пневмококковых инфекций. Журнал инфектологии 2013; 5: 4: 35–41. / Lobzin Ju., Sidorenko S., Harit S. et al. Serotipy *Streptococcus pneumoniae*, vyzyvajushhie vedushhie ologicheskie formy pnevmokokkovykh infekcij. *Zhurnal infektologii* 2013; 5: 4: 35–41. [in Russian]
25. Холодок Г.Н., Евсеева Г.П., Ивахнишина Н.М., Гарбуз Ю.А., Морозова Н.В., Козлов В.К. Актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в г. Хабаровске. *Инфек бол иммунол иммунотер* 2014; 3: 29–33. / Holodok G.N., Evseeva G.P., Ivahnishina N.M., Garbuz Ju.A., Morozova N.V., Kozlov V.K. Aktual'nost' vakcinoprofilaktiki pnevmokokkovoj infekcii v g. Habarovske. *Infek bol immunol immunoter* 2014; 3: 29–33. [in Russian]
26. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Серотиповая характеристика штаммов *S.pneumoniae* в Москве. *Эпидемиол вакцинопрофилактик* 2014; 74: 1: 90–97. / Beloshickii G.V., Koroleva I.S. Serotipovaja harakteristika shtammov *S.pneumoniae* v Moskve. *Jepidemiol vakcinoprofilakt* 2014; 74: 1: 90–97. [in Russian]
27. Мартынова А.В., Балабанова Л.А., Чулакова О.А. Мультилокусное секвенирование штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов пожилого возраста с внебольничными пневмониями. *Бюлл Сибир Мед* 2014; 13: 3: 40–45. / Martynova A.V., Balabanova L.A., Chulakova O.A. Mul'tilokusnoe sikvenstipirovanie shtammov *Streptococcus pneumoniae*, vydelennyh u pacientov pozhilogo vozrasta s vnebol'nichnymi pnevmonijami. *Bjull Sibir Med* 2014; 13: 3: 40–45. [in Russian]
28. Jackson L.A., Gurtman A., van Cleeff M. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31: 35: 3577–3584.
29. Shiramoto M., Hanada R., Juergens C. et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 9: 2198–21106.
30. Austrian R., Douglas R.M., Schiffman G. et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976; 89: 184–194.
31. McLeod C.M., Hodges R.G., Heidelberg M., Bernhard W.G. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exper Med* 1945; 82: 445.
32. Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide, results of a 6-year study. *Arch Internal Med* 1947; 79: 518–531.
33. Kaufman P. Studies in old age pneumonia. II. Prophylactic effect of pneumococcus polysaccharide against pneumonia. *Arch Internal Med* 1941; 67: 304–319.
34. Concepcion N.F., Frasch C.E. Pneumococcal type 22f polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 2: 266–272.
35. Heidelberg M., Dilapi M.M., Siegel M., Walter A.W. Persistence of antibodies in human subjects injected with pneumococcal polysaccharides. *J Immunol* 1950; 65: 5: 535–541.
36. Hedlund J., Ortqvist A., Konradsen H.B., Kalin M. Recurrence of pneumonia in relation to the antibody response after pneumococcal vaccination in middle-aged and elderly adults. *Scandinav J Infect Dis* 2000; 32: 3: 281–286.
37. Hausdorff W.P., Bryant J., Paradiso P.R., Siber G.R. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 1: 100–121.
38. Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M., Jr. et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Internal Med* 1997; 157: 15: 1709–1718.
39. Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S., Koornhof H.J., Hilleman M.R. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 24: 2613–2616.
40. Kerneis S., Launay O., Turbelin C., Batteux F., Hanslik T., Boelle P.Y. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 8: 1130–1139.
41. Broome C.V., Facklam R.R., Fraser D.W. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *New England J Med* 1980; 303: 10: 549–552.
42. Dominguez A., Salleras L., Fedson D.S. et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 9: 1250–1257.
43. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *New England J Med* 1991; 325: 21: 1453–1460.
44. Shapiro E.D., Clemens J.D. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Internal Med* 1984; 101: 3: 325–330.
45. Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H., King L.R., Zwick W.C., Schwartz J.S. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Internal Med* 1988; 108: 5: 653–657.
46. Leventer-Roberts M., Feldman B.S., Brufman I., Cohen-Stavi C.J., Hoshen M., Balicer R.D. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥65 years: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 10: 1472–1480.
47. Ochoa-Gondar O., Vila-Corcoles A., Rodriguez-Blanco T. et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 7: 909–917.
48. Jackson L.A., Neuzil K.M., Yu O. et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *New England J Med* 2003; 348: 18: 1747–1755.
49. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Hospital I. et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 7: 860–868.
50. Huss A., Scott P., Stuck A.E., Trotter C., Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 1: 48–58.
51. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam R.R. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 15: 1826–1831.
52. Cornu C., Yzebe D., Leophonte P., Gaillat J., Boissel J.P., Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19: 32: 4780–4790.
53. Moore R.A., Wiffen P.J., Lipsky B.A. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000; 1: 1.
54. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Internal Med* 1994; 154: 23: 2666–2677.
55. Melegaro A., Edmunds W.J. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in

- the elderly in England and Wales. *European J Epidemiol* 2004; 19: 4: 365—375.
56. Melegaro A., Edmunds W.J. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 4: 353—363.
  57. Watson L., Wilson B.J., Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20: 17—18: 2166—2173.
  58. Dear K., Holden J., Andrews R., Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Systematic Rev (Online)* 2003; 4: CD000422.
  59. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mmwr* 2015; 64: 34: 944—947.
  60. Pilishvili T., Bennett N.M. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for the use of pneumococcal vaccines. *American J Preventiv Med* 2015; 49: 6: Suppl 4: S383—390.
  61. Fedson D.S., Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004; 22: 8: 927—946.
  62. Austrian R. A reassessment of pneumococcal vaccine. *New England J Med* 1984; 310: 10: 651—653.
  63. Clemens J.D., Shapiro E.D. Resolving the pneumococcal vaccine controversy: are there alternatives to randomized clinical trials? *Rev Infect Dis* 1984; 6: 5: 589—600.
  64. Fedson D.S., Scott J.A. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 1999; 17: Suppl 1: S11—18.
  65. Рыбаченко В.В., Мануйлов В.М., Кузнецов М.С., Мазур Г.И. Результаты применения вакцины «ПНЕВМО-23» на Северном Флоте. *Экология человека* 2007; 9: 18—19. / Rybachenko V.V., Manuilov V.M., Kuznetsov M.S., Mazur G.I. Rezul'taty primeneniya vakciny «PNEVMO-23» na Severnom Flote. *Jekologija cheloveka* 2007; 9: 18—19. [in Russian]
  66. Ан Р., Шевчук П.А., Рахчеев С.В., Емельянов В.П., Обласова Т.М. Опыт профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах вакциной Пневмо-23. *Военно-мед журн* 2005; 327: 10: 401. / An R., Shevchuk P.A., Rahcheev S.V., Emel'janov V.P., Oblasova T.M. Opyt profilaktiki vnebol'nicnoj pnevmonii v voinskih kolektivah vakcinoj Pnevmo-23. *Voенно-med zhurn* 2005; 327: 10: 401. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гучев Игорь Анатольевич — к.м.н., член правления Альянса клинических фармакологов и микробиологов, Москва

Клочков Олег Иванович — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Вороновская больница ДЗМ», Москва

Синопальников Александр Игоревич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ

**ВОЗРОДИВШИЙСЯ ИНТЕРЕС К КОМБИНАЦИЯМ С ИНГИБИТОРАМИ БЕТА-ЛАКТАМАЗ, ЭФФЕКТИВНЫМ В ОТНОШЕНИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ С МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**A RESURGENCE OF  $\beta$ -LACTAMASE INHIBITOR COMBINATIONS EFFECTIVE AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE PATHOGENS. REVIEW / K. BUSH\*// INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS NOVEMBER 2015; 46: 5: 483—493.**

Ингибиторы бета-лактамаз (ИБЛ) играют важную роль в преодолении устойчивости грамотрицательных бактерий к бета-лактамам, но их эффективность снижается по мере эволюции разнообразия и вредоносности множества бета-лактамаз. В обзоре представлены ИБЛ нового поколения и комбинации с ними, эпидемиологические данные, исследования фармакодинамики, определение механизмов устойчивости и современный клинический статус. К новым ингибиторам сериновых бета-лактамаз, представляющих наибольший интерес, относится серия диазабициклооктановых (ДБО) соединений не бета-лактамой природы. Авибактам, релебактам и RG6080 подавляют большинство бета-лактамаз классов А и С, авибактам подавляет также некоторые ферменты класса D. Схожий профиль подавления имеет новый ингибитор RPX7009 на основе борониевой кислоты. Разработаны комбинации с указанными ингибиторами, нацеленные, главным образом, на грамотрицательные патогены-продуценты карбапенемаз. Две комбинации с ИБЛ (цефтолозан/тазобактам и цефтазидим/авибактам) недавно одобрены FDA (US Food and Drug Administration) в качестве Qualified Infectious Disease Product (QIDP). Комбинации цефтаролин фосамил/авибактам, азтреонам/авибактам, имипенем/релебактам, меропенем/ RPX7009 и цефепим/ AAI101 находятся в I фазе клинических испытаний. Разрабатываемые эффективные комбинации с ингибиторами предназначены для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими сериновые карбапенемазы, но необходимы также средства против патогенных продуцентов металло-бета-лактамаз (МБЛ). Комбинация азтреонам/авибактам подавляет МБЛ-продуцирующие энтеробактерии благодаря устойчивости монобактама к действию этих ферментов, но остаётся проблема резистентности МБЛ-продуцентов неферментирующих бактерий. Все комбинации с ИБЛ разработаны как парентеральные формы, однако интерес представляют также биодоступные пероральные формы.

\* Indiana University, Bloomington, IN, USA.

**АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ OP0595/БЕТА-ЛАКТАМ ПРОТИВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА, АМРС И КАРБАПЕНЕМАЗЫ.**

**ACTIVITY OF OP0595/ $\beta$ -LACTAM COMBINATIONS AGAINST GRAM-NEGATIVE BACTERIA WITH EXTENDED-SPECTRUM, AMPC AND CARBAPENEM-HYDROLYSING  $\beta$ -LACTAMASES / D. M. LIVERMORE\*, S. MUSHTAQ, M. WARNER, N. WOODFORD// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 11: 3032—3041.**

OP0595 — диазабициклооктановое соединение, которое: 1) активно как антибиотик, действующий на ПСБ2, 2) подавляет бета-лактамазы классов А и С, 3) подобно метициллину, усиливает активность бета-лактамов, нацеленных на ПСБ, независимо от действия на бета-лактамазы. Было проверено действие OP0595 на устойчивые к бета-лактамам Enterobacteriaceae и неферментирующие бактерии, представленные клиническими штаммами из Великобритании. Значения МПК OP0595 и комбинаций его с 1—4 мг/л азтреонама, биापенема, цефепима и пиперациллина определяли согласно методике CLSI. Значения МПК для *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Klebsiella* spp. были у большинства в пределах 1—4 мг/л, значения >4 мг/л наблюдались у меньшинства штаммов, независимо от механизма устойчивости, и у 50—60% штаммов, устойчивых к эртапенему из-за утраты порина и активности БЛРС или AmpC. Значения МПК OP0595 у *Serratia*, протеев и неферментирующих бактерий большей частью были >4 мг/л. При МПК ≤4 мг/л антибактериальная активность OP0595 доминировала в комбинации. В случае «OP0595-устойчивых» (МПК >4 мг/л) штаммов, содержащих бета-лактамазы класса А или С, OP0595 потенцировал активность бета-лактамов — субстратов бета-лактамаз в зависимости от степени подавления бета-лактамазной активности. Потенцирование действия азтреонама, цефепима и пиперациллина, в меньшей степени биапенема, в отношении большинства OP0595-устойчивых Enterobacteriaceae, продуцирующих карбапенемазы класса В, не подавляемые OP0595, не зависело от действия на бета-лактамазы. В отношении неферментирующих бактерий OP0595 действовал только как ингибитор бета-лактамазы. Итак, OP0595 подавлял Enterobacteriaceae, но не неферментирующие бактерии. Комбинации с ним имели широкий спектр активности в отношении Enterobacteriaceae, главным образом, обусловленный антибактериальной активностью OP0595, а также подавлением бета-лактамаз классов А и С и усилением действия бета-лактамов, что обеспечивало активность в отно-

шении многих OP0595-устойчивых, продуцирующих металло-бета-лактамазы Enterobacteriaceae. В отношении неферментирующих бактерий OP0595 действовал только как ингибитор бета-лактамаз.

\* Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, Norfolk NR4 7TJ, UK.

**БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ТОМАТИДИН-ТОБРАМИЦИН НА МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫЙ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* УСИЛИВАЕТСЯ ЗА СЧЁТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ.**

**BACTERICIDAL EFFECT OF TOMATIDINE-TOBRAMYCIN COMBINATION AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AND *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* IS ENHANCED BY INTERSPECIFIC SMALL-MOLECULE INTERACTIONS /S. BOULANGER, G. MITCHELL, K. BOUARAB, É. MARSAULT, A. CANTIN, E. H. FROST, E. DÉZIEL, F. MALOUIN\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY DECEMBER 2015; 59: 12: 7458—7464.**

Исследовали антибактериальную активность растительного алкалоида томатидина (ТО) на *Staphylococcus aureus*, выросшего в присутствии *Pseudomonas aeruginosa*. Известно, что внеклеточный продукт *Pseudomonas aeruginosa*, 4-окси-2-гептилхинолин-N-оксид (HQNO), вызывает респираторную недостаточность у *S.aureus*, что делает его гиперчувствительным к ТО. На основании этого оценивали кинетику бактерицидного действия ТО (8 мкг/мл) на *S.aureus* в смешанной культуре с *P.aeruginosa*, в том числе с мутантами *P.aeruginosa*, дефицитными по образованию различных экзопродуктов и соединений кворум-сенсинга. Через 24 ч культивирования смешанной культуры ТО увеличивал гибель *S.aureus* на 3,4 log<sub>10</sub> КОЕ/мл по сравнению со смешанной культурой без добавления ТО. Эффект ТО отсутствовал в смешанной культуре с *lasR*, *rhlR*, *pqsA*, *pqsL* и *lasA* мутантами *P.aeruginosa*. Бактерицидный эффект ТО в отношении *S.aureus* в смешанной культуре с *pqsL* мутантом восстанавливался при добавлении HQNO. В монокультуре *S.aureus* комбинация ТО и HQNO оказывала только бактериостатический эффект, что свидетельствовало об образовании *pqsL* мутантом дополнительного фактора, необходимого для бактерицидного действия. Бактерицидный эффект ТО в отношении MRSA, устойчивого к тобрамицину, наблюдали в смешанной культуре *P.aeruginosa*, добавление тобрамицина значительно подавляло рост обоих микроорганизмов. Таким образом, ТО проявил сильное бактери-

цидное действие на *S.aureus* при культивировании с *P.aeruginosa*. Комбинация ТО и тобрамицина может представлять новый подход в лечении больных муковисцидозом, у которых часто наблюдается одновременная колонизация MRSA и *P.aeruginosa*.

\* Centre d'Étude et de Valorisation de la Diversité Microbienne (CEVDM), Département de biologie, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada.

**IN VITRO АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ КОМБИНАЦИЙ В ОТНОШЕНИИ *ACINETOBACTER BAUMANNII* С ЭКСТЕНСИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**IN VITRO ACTIVITIES OF NOVEL ANTIMICROBIAL COMBINATIONS AGAINST EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* / J. CÓRDOBA, N. M. CORONADO-ÁLVAREZ, D. PARRA, J. PARRA-RUIZ\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY DECEMBER 2015; 59: 12: 7316—7319.**

*Acinetobacter* spp. с экстенсивной лекарственной устойчивостью (XDR) является возбудителем зоокомиальных инфекций, особенно в отделениях интенсивной терапии. Растущая устойчивость к колистину требует новых терапевтических подходов. На *in vitro* фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) модели изучали действие нескольких новых комбинаций в отношении трёх неродственных клинических XDR штаммов *Acinetobacter baumannii*. Использовали следующие модельные режимы введения антибиотиков: колистин — 3 MU каждые 8 ч (первая доза 6 MU), даптомицин — 10 мг/кг массы тела /24 час, имипенем — 1 г/8 ч, эртапенем — 1 г/24 ч. Использовали следующие комбинации антибиотиков: колистин+даптомицин, колистин+имипенем, имипенем+эртапенем. Пробы отбирали на 0, 1, 2, 4, 8 и 24 час. У испытанных штаммов при монотерапии из всех антибиотиков только колистин вызывал существенное снижение log<sub>10</sub> КОЕ/мл по сравнению с контролем. Хотя бактерицидное действие колистина было отмечено на 4 ч оно не достигало нижнего предела определения (1 log<sub>10</sub> КОЕ/мл). У одного штамма наблюдали значительный вторичный рост на 24 ч без развития устойчивости. Комбинации даптомицин-колистин существенно снижала показатель log<sub>10</sub> КОЕ/мл, что было лучше, чем при монотерапии колистином: у всех штаммов на 24 ч был достигнут нижний предел определения (1 log<sub>10</sub> КОЕ/мл). Комбинация имипенем+эртапенем превосходила монотерапию колистином, хотя снижение не достигало нижнего предела опре-



деления а также наблюдался значительный вторичный рост на 24 ч Комбинация колистин+имипенем также снижала показатель  $\log_{10}$  КОЕ/мл на 8 ч, но при значительном вторичном росте на 24 ч и развитии устойчивости к колистину. Итак, из всех продемонстрированных альтернативных способов лечения от инфекций, вызванных XDR *Acinetobacter baumannii*, комбинация даптомицин+колистин была самой эффективной и заслуживает дальнейшего исследования.

\* Laboratorio de Investigación Antimicrobiana Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain.

\* Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ У КРОЛИКОВ.

EFFICACY OF SINGLE AND COMBINED ANTIBIOTIC TREATMENTS OF ANTHRAX IN RABBITS/S. WEISS, Z. ALTBOUM, I. GLINERT, J. SCHLOMOVITZ, A. SITTNER, E. BAR-DAVID, D. KOBLER, H. LEVY\*// ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY DECEMBER 2015; 59: 12: 7497–7503.

Лёгочная форма сибирской язвы — летальное заболевание при отсутствии раннего лечения антибиотиками. Кролики очень чувствительны к инфицированию спорами *Bacillus anthracis* при интраназальной инстилляцией и погибают через 2–4 дня после инфицирования. На данной модели определяли эффективность антибиотикотерапии при системной инфекции сибирской язвой. Отсрочка начала введения антибиотика более чем на 24 ч после инфицирования приводила к различной степени бактериемии и токсемии у животных. По сообщениям, острое проявление симптомов у человека начинается с 1–7 дня после экспозиции, поэтому задержка начала лечения от 24 до 48 ч (рамочное время массированного распределения антибиотиков) может привести к заболеванию целой популяции. Эффективность антибиотиков оценивали как функцию уровня бактериемии от времени начала лечения. Сравнивали эффективность лечения кларитромицином, амоксициллином/клавулановой кислотой (аугментин), имипенемом, ванкомицином, рифампином и линезолидом с известной эффективностью доксицилина и цiproфлоксацина. Было показано, что эффективность амоксициллина/клавулановой кислоты, имипенема, ванкомицина и линезолида была такой же, как доксицилина и цiproфлоксацина; при бактериемии до  $10^5$  КОЕ/мл кролики изле-

чивались. Кларитромицин и рифампин были эффективны только как постэкспозиционное профилактическое средство лечения, но неэффективное при лечении системной (бактериальной) сибирской язвы. Кроме того, было показано, что эффективность комбинированного лечения кларитромицином и цiproфлоксацином была выше эффективности лечения одним цiproфлоксацином.

\* Department of Infectious Diseases, Israel Institute for Biological Research, Ness-Ziona, Israel

#### СИНЕРГИЗМ КОМБИНАЦИИ КОЛИСТИНА И ФОСФОМИЦИНА В ОТНОШЕНИИ NDM-1-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ENTEROBACTERIACEAE НА *IN VITRO* ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ/ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ.

THE COMBINATION OF COLISTIN AND FOSFOMYCIN IS SYNERGISTIC AGAINST NDM-1-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN *IN VITRO* PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODEL EXPERIMENTS/M. S. ALBUR\*, A. NOEL, K. BOWKER, A. MACGOWAN// INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2015; 46: 5: 560–567.

Выбор химиотерапевтических средств при инфекциях, вызванных NDM-1-продуцирующими Enterobacteriaceae, ограничен, но развитию вторичной устойчивости и субоптимальной эффективности монотерапии может противостоять комбинированная терапия. Колистин и фосфомицин — представители разных классов антибиотиков с различными механизмами действия на бактериальные клетки, поэтому в их взаимодействии возможны и синергизм, и антагонизм. Антибактериальное действие (АБД) колистина и фосфомицина в отношении 6 штаммов NDM-1-продуцирующих Enterobacteriaceae (3 устойчивых и 3 чувствительных к фосфомицину) при стандартном инокулюме  $10^6$  КОЕ/мл было системно исследовано методами «time-kill» на протяжении свыше 48 ч, а также на *in vitro* фармакокинетической/фармакодинамической модели свыше 96 час. Были использованы адекватные клиническим концентрации колистина и фосфомицина в сыворотке. В одночастевой *in vitro* модели отношение концентраций максимальной и минимальной ( $C_{max}/C_{min}$ ) и время полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составляло соответственно для фосфомицина 250/40 мг/л и 2,7 ч, для колистина сульфата 3,0/0,75 мг/л и 4 ч. Одновременно контролировали рост бактерий. АБД оценивали по количеству жизнеспособных бактерий (log kill), площади под кривой гибели клеток (AUBKC) и по профилю анализа популяции (PAP). Комбинация колисти-

на и фосфомицина увеличивала гибель бактерий по сравнению с отдельными антибиотиками и снижала вероятность развития устойчивости. АБД комбинации было продолжительнее по времени и эффективнее в отношении чувствительных и устойчивых к фосфомицину штаммов. Таким образом, полученная при исследовании информация представляет интерес и подтверждает значение комбинированной терапии в отношении грамотрицательных бактерий с мультилекарственной устойчивостью в условиях ограниченного выбора терапевтических средств.

\* Bristol Centre for Antimicrobial Research and Evaluation, Department of Medical Microbiology, North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Westbury-on-Trym, Bristol BS10 5ND, UK.

**ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ КАПСУЛ С ДЕПОЛИМЕРАЗой ENVD ПРЕДОТВРАЩАЕТ ЛЕТАЛЬНУЮ ИНГАЛЯЦИОННУЮ ИНФЕКЦИЮ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ.**

**PARENTERAL ADMINISTRATION OF CAPSULE DEPOLYMERASE ENVD PREVENTS LETHAL INHALATION ANTHRAX INFECTION/D. NEGUS, J. VIPOND, G. J. HATCH, E. L. RAYNER, P. W. TAYLOR\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY DECEMBER 2015; 59: 12: 7687—7692.**

Нелеченая ингаляционная сибирская язва обычно летальна. Vegetативные формы *Bacillus anthracis* выживают в крови и тканях во время инфекции благодаря выработке защитных капсул из поли- $\gamma$ -d-глутаминовой кислоты (П- $\gamma$ -d-ГК), что обеспечивает неконтролируемый рост бактерий *in vivo*, ведущий в конечном счёте к суперинфекции и летальному исходу. В качестве контрмеры против мультилекарственно-устойчивых штаммов оценивали профилактическую и терапевтическую способность П- $\gamma$ -d-ГК деполимеразы E<sub>nv</sub>D, стабильного и активного фермента, быстро и избирательно удалять капсулу с поверхности вегетативных клеток. Неоднократное в/в введение 10 мг/кг рекомбинантной E<sub>nv</sub>D (гE<sub>nv</sub>D) мышам, ингаляционно инфицированным летальными дозами спор *B. anthracis* Ames, предотвращало появление симптомов сибирской язвы и смерть; все животные выживали в течение 5-дневного периода лечения, 70% доживали до конца 14-дневного периода наблюдения. В отличие от мышей, получавших плацебо, в лёгких и селезёнке животных, леченных гE<sub>nv</sub>D, патологических изменений не было обнаружено. Итак, гE<sub>nv</sub>D активно предотвращает развитие сибирской язвы у ингаляционно инфицированных жи-

вотных и эффективно действует на лекарственно-устойчивые формы патогена.

\* School of Pharmacy, University College London, London, United Kingdom.

**КОСТНО-СУСТАВНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ MDR PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КОЛИСТИНОМ С БЕТА-ЛАКТАМАМИ.**

**OSTEOARTICULAR INFECTION CAUSED BY MDR PSEUDOMONAS AERUGINOSA: THE BENEFITS OF COMBINATION THERAPY WITH COLISTIN PLUS  $\beta$ -LACTAMS /A. RIBERA\*, E. BENAVENT, J. LORA-TAMAYO, F. TUBAU, S. PEDRERO, X. CABO, J. ARIZA, O. MURILLO// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 12: 3357—3365.**

В эру появления MDR *Pseudomonas aeruginosa* добавилось трудностей в лечении костно-суставных инфекций (КСИ). Роль бета-лактамов (БЛ) остаётся под вопросом, а старые лекарства нуждаются в переоценке. Задача данного исследования состояла в описании опыта лечения КСИ, вызванных MDR *P. aeruginosa*, и дана оценка различных терапевтических подходов. Выполнен ретроспективный анализ когорты больных (2004—2013) с КСИ, обусловленных MDR *P. aeruginosa*. В группу А (трудно поддающиеся лечению) вошли больные с инфекциями протезированного сустава (ИПС) и остеоартритом (ОА), леченным фиксацией. В группу В (с менее трудным лечением) отнесены больные с ОА, леченные без фиксации. Антибиотикотерапия назначалась в соответствии с клиническими показаниями: монотерапия/комбинированная терапия; использование БЛ в виде прерывистого болюсного введения (ПБ) или непрерывной инфузии (НИ). Из 34 больных 15 (44,1%) были с ИПС, 19 (55,9%) — с ОА (8 с ортопедическим аппаратом). В 23 случаях инфекция была обусловлена XDR *P. aeruginosa*. Первоначальное лечение включало удаление ортопедического аппарата в 14 случаях и антибиотикотерапию (у 19 больных (55,9%) монотерапию, из них колистином — 4, БЛ-ПБ — 14, БЛ-НИ — 1; у 15 больных (44,1%) комбинированную, из них БЛ-ПБ — 5, БЛ-НИ — 10). Общий показатель излечения составил 50% (соответственно 39 и 63% в группах А и В), в пределах от 31,6 при монотерапии до 73,6% — при комбинированной терапии ( $p=0,016$ ), в подгруппе с комбинированной терапией группы А показатель излечения составил 71,4% ( $p=0,049$ ). После повторной терапии, включающей удаление ортопедического аппарата, этот показатель достигал 85,5%. Авторы пола-

гают, что оптимизированной терапией при КСИ, вызванной MDR *P.aeruginosa*, является комбинированная терапия БЛ/колистин с соответствующим хирургическим лечением.

\* Infectious Diseases Department, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain.

#### СООТНОШЕНИЕ СТРУКТУРА–АКТИВНОСТЬ У АМИНОМЕТИЛЦИКЛИНОВ. ОМАДАЦИКЛИН.

**STRUCTURE–ACTIVITY RELATIONSHIP OF THE AMINOMETHYLCYCLINES AND THE DISCOVERY OF OMADACYCLINE /L. HONEYMAN, M. ISMAIL, M. L. NELSON, B. BHATIA, T. E. BOWSER, J. CHEN, R. MECICHIE, K. OHMEMENG, A. K. VERMA, E. P. CANNON, A. MACONE, S. K. TANAKA\*, S. LEVY // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY NOVEMBER 2015; 59: 11: 7044–7053.**

С целью создания новых антибиотиков, на которые не воздействовали бы известные механизмы резистентности к тетрациклинам, была синтезирована серия производных тетрациклинов. Протестирована *in vitro* активность производных миноциклина в положении С-9 (аминометилциклины, АМЦ) в отношении грамположительных штаммов с известными механизмами резистентности: защита рибосом (Tet M у *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus pneumoniae*) и активный выброс (Tet K у *S.aureus* и Tet L у *E.faecalis*). Был идентифицирован ряд АМЦ с высокой *in vitro* активностью (пределы МПК от  $\leq 0,06$  до 2,0 мкг/мл). Новые тетрациклины были активнее антибиотиков сравнения (МПК 16–64 мкг/мл) в отношении одного и более устойчивых штаммов. АМЦ производные были активны в отношении штаммов с обоими механизмами устойчивости: активный выброс и защита рибосом. АМЦ были идентифицированы как новый класс антибиотиков, полученный на основе тетрациклинов и обладающий высокой активностью в отношении резистентных к тетрациклину грамположительных бактерий, включая патогенные штаммы метициллиноустойчивого *S.aureus* (MRSA) и устойчивые к ванкомицину энтерококки (VRE). Одно производное 9-неопентиламинометилминоциклин (омадациклин) в настоящее время проходит испытание при инфекциях кожи и мягких тканей и при внебольничной бактериальной пневмонии.

\* Paratek Pharmaceuticals, Inc., Boston, Massachusetts, USA.

#### CSA-131, КЕРАГЕНИН, АКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ К КОЛИСТИНУ КЛИНИЧЕСКИХ

#### ШТАММОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII* И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

**CSA-131, A CERAGENIN ACTIVE AGAINST COLISTIN-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* AND *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CLINICAL ISOLATES /X. VILA-FARRÉS, A. E. CALLARISA, X. GU, P. B. SAVAGE, E. GIRALT, J. VILA\* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS NOVEMBER 2015; 46: 5: 568–571.**

В последнее десятилетие наблюдается постоянное увеличение числа штаммов *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* с экстенсивной и полной лекарственной устойчивостью, что значительно ограничивает и даже исключает использование антибиотиков при инфекциях, вызванных данными микроорганизмами. Наряду с этим появилось несколько новых антибиотиков. Исследовали *in vitro* активность некоторых керагенинов (катионных стероидных антимикробных соединений), 4 из которых (CSA-138, -13, -131 и -44) были протестированы в отношении чувствительных и устойчивых к колистину клинических штаммов *A.baumannii* и *P.aeruginosa* методом микроразведений. Соединение CSA-131 протестировали также методом «time-kill» в отношении устойчивых к колистину штаммов *A.baumannii* и *P.aeruginosa*. CSA-131 продемонстрировал наибольшую активность, значения МПК были равны 2 мг/л и  $< 0,5$  мг/л для *A.baumannii* и *P.aeruginosa* соответственно. Значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> CSA-131 у 15 эпидемиологически неродственных штаммов *A.baumannii* и *P.aeruginosa* составили соответственно 2 мг/л; 1 мг/л и 2 мг/л. Согласно данным кривых «time-kill», CSA-131 продемонстрировал бактерицидное действие во всех испытанных концентрациях, вторичный рост *A.baumannii* и *P.aeruginosa* наблюдался при самых низких концентрациях. Итак, благоприятные значения МПК CSA-131 в отношении *A.baumannii* и *P.aeruginosa*, наряду с его бактерицидной активностью, позволяют говорить о перспективности препарата при лечении инфекций, обусловленных выше указанными патогенами, в том числе штаммами, устойчивыми к колистину.

\* Department of Clinical Microbiology, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

#### МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ ПЕРЕКРЕСТНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГЛИКОПЕПТИДАМ И ДАПТОМИЦИНУ ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ MRSA БАКТЕРИЕМИИ.

**MULTIPLE PATHWAYS OF CROSS-RESISTANCE TO GLYCOPETIDES AND DAPTOMYCIN IN PERSISTENT MRSA BACTERAEMIA / С.-J. CHEN\*, Y.-C. HUANG,**

Развитие нечувствительности к гликопептидам (ГЛП) и даптомицину (ДАП) при персистирующей MRSA бактериемии стало существенной проблемой терапии, но *in vivo* эволюция и механизм двойной устойчивости не до конца изучены. У больного бактериемией при неэффективной химиотерапии последовательно были выделены серии гемокультур MRSA с нарастающей нечувствительностью к ГЛП и ДАП. Эволюция фенотипа от чувствительности к ГЛП и ДАП до промежуточной чувствительности к ванкомицину (VISA) и устойчивости к ДАП (DRSA) была прослежена с помощью секвенирования целого генома (WGS) изогенных штаммов. В процессе развития VISA/DRSA фенотипа были идентифицированы 6 несинонимических мутаций и 3 пути эволюции. Первый путь включал две ступени эволюции: 1) исходная 1 пн инсерция в *уусH*, 2) последующая точечная «gain-in-function» мутация (приобретение белковым продуктом экспрессии мутантного гена новых и патологических свойств) в *mprF* (S295L). Две мутации коррелировали с гетерорезистентностью к ДАП/ВАН и полным развитием VISA/DRSA фенотипа. Второй путь включал мутацию в виде 11 пн делеции в *уусH* и точечные мутации в 2 генах, что коррелировало с развитием VISA фенотипа и гетерорезистентности к ДАП. При третьем эволюционном пути, приводящем к формированию полного VISA/DRSA фенотипа, были установлены мутация в *mprF* (S295L) и 5 пн делеционная мутация в *уусH*. Мутации в *уусH* приводили к преждевременному завершению синтеза *УусH* различной длины. Таким образом, при персистирующей бактериемии в результате селективного антибиотического прессинга могут одновременно протекать множественные пути эволюции с участием *уусH* и *mprF* и обуславливать перекрёстную устойчивость к ГЛП и ДАП.

\* Division. of Paediatric Infectious Diseases, Department of Paediatrics, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, No. 5, Fu-Shin Street, Kweishan 333, Taoyuan, Taiwan.

#### МЕТОДЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ. ОБЗОР.

ASSAYS FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF  $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS: A STRUCTURED REVIEW/ M. CARLIER\*, V. STOVE, S. C. WALLIS, J. J. DE WAELE, A. G. VERSTRAETE, J. LIPMAN, J. A. ROBERTS// INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS OCTOBER 2015; 46: 4: 367—375.

У некоторых групп больных, включая тяжелобольных, в результате патофизиологических изменений может быть серьёзно нарушена фармакокинетика распределения и выведения бета-лактамов антибиотиков. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ в процессе лечения) в качестве стратегического подхода может помочь оптимизировать режим дозирования антибиотиков. В обзоре проанализированы опубликованные данные по методам количественного определения бета-лактамов в ТЛМ программах. В 16 сообщениях описаны методы одновременного определения трёх и более бета-лактамов антибиотиков в плазме/сыворотке. Измерение этих антибиотиков из-за низкой частоты применения других тестов обычно ограничивается хроматографическими методами с последующей детекцией в ультрафиолете или масс-спектрометрией. Многие опубликованные методы представлены как пригодные для ТЛМ, но они неудобны из-за трудоёмкого приготовления образцов и длительного времени выполнения. В идеале методы рутинного ТЛМ должны иметь короткий период выполнения (быстрое выполнение и быстрое приготовление образцов), низкий нижний предел и достаточно высокий верхний предел количественного определения. Опубликованные данные содержат значения медианы 6 анализируемых соединений (интерквартильный диапазон, interquartile range, IQR, 4—10) в т.ч. меропенем и пиперациллин как наиболее часто определяемых бета-лактамов. Средняя (медиана) продолжительность измерения составляла 8 мин (IQR 5,9—21,3 мин.). Растёт число методов измерения концентраций свободного антибиотика. Следующим этапом должно быть измерение количества антибиотика в режиме реального времени мониторинга без приготовления образца, но такие методы пока не разработаны.

\* Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University, Ghent, Belgium.

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ: ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВОМ И КАКИХ БОЛЬНЫХ СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ ЭТОГО?

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF THE  $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS: WHAT IS THE EVIDENCE AND WHICH PATIENTS SHOULD WE BE USING IT FOR?/ A. HUTTNER, S. HARBARTH, W. W. HOPE, J. LIPMAN, J. A. ROBERTS\*// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 12: 3178—3183.

Принятое (стандартное) дозирование антибиотиков не учитывает современный рост антибиотико-

устойчивости, недостаток новых антибиотиков и увеличивающуюся сложность популяции больных. Дозирование, обеспечивающее оптимальную экспозицию с антибиотиком, должно быть достаточным, чтобы повысить вероятность эффективного лечения больного. При вариабельности экспозиций у различных больных подход «одна и та же доза пригодна для всех» становится всё более проблематичным. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) бета-лактамов как наиболее широко используемого класса антибиотиков недостаточно применяется для определённых популяций больных. Применение ТЛМ бета-лактамов в клинике остаётся редким. В наибольшем выигрыше от мероприятий подобного рода будут тяжелобольные, больные с избыточным весом, престарелые и больные муковисцидозом. Задачей большинства центров, активно выполняющих ТЛМ бета-лактамов, является 100% сведение к минимуму времени между дозами, чтобы концентрация свободного (несвязанного) антибиотика превышала МПК патогена ( $100\% fT > MIC$ ), значение которой выше стандартных значений, основанных на *in vitro* данных. Идеально, если наряду с ТЛМ на постоянной основе будет тестироваться МПК выделенного возбудителя, что позволит врачам в равной степени уделять внимание всей «триаде»: возбудитель-лекарство-больной.

\* Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Level 3 Ned Hanlon Building, Royal Brisbane and Women's Hospital, Butterfield Street, Herston, Queensland, Australia 4029.

#### РАЗВИВШАЯСЯ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ *CANDIDA* *LUSITANIAE* К АНТИМИКОТИКАМ.

ACQUIRED MULTIDRUG ANTIFUNGAL RESISTANCE  
IN *CANDIDA LUSITANIAE* DURING THERAPY /  
S. A. ASNER, S. GIULIERI, M. DIEZI, O. MARCHETTI,  
D. SANGLARD\* // ANTIMICROBIAL AGENTS  
CHEMOTHERAPY DECEMBER 2015; 59: 12: 7715—7722.

*Candida lusitaniae* обычно чувствительна к эхинокандинам, мишенью которых является бета-1,3-глюкансинтаза, кодируемая *FKS* генами. Сообщается о нескольких нарушающих чувствительность мутаций в «горячей области» 1 *FKS1* (HS1) *Candida lusitaniae*. Авторы сообщают о быстром развитии устойчивости *Candida lusitaniae* в процессе терапии амфотерицином В (АМВ), каспифунгином (КАС) и азолами иммунодефицитного ребёнка по поводу кандидемии при сопутствующем тяжёлом энтероколите и висцеральном аденитом у больного с заболеванием. Как показал полимор-

физм рестрикционных фрагментов (RFLP) и анализ рандомизировано амплифицированной полиморфной ДНК (RAPD), все пять полученных изолятов были родственны между собой. Согласно определениям чувствительности и молекулярному анализу 5 изолятов имели различные профили (П) чувствительности. Профиль 1 (П1) (МПК (мкг/мл) КАС 0,5; флуконазола (ФЛК) 0,25) был характерен для штамма, выделенного после 3-месячного лечения липосомальным АМВ; П2 (МПК (мкг/мл) ФЛК 0,25; КАС 4) — штамма, выделенного после двух недель лечения КАС; П3 (МПК (мкг/мл) КАС 0,5; ФЛК 32) — штамма, выделенного после лечения больного сначала азолами и КАС, затем 2 недели одним КАС; П4 (МПК (мкг/мл) КАС 8; ФЛК 8) — штамма, выделенного после 3 недель лечения обоими антимикотиками; П5 (МПК (мкг/мл) АМВ 0,125, КАС 8) — результат 2-недельного лечения АМВ и ФЛК. Устойчивость к КАС сочеталась с устойчивостью к микафунгину и анидулафунгину, так и к АМВ. Анализ КАС-устойчивости выявил 3 новых мутации в *FKS1* у КАС-устойчивых штаммов (S638Y — П2; S631Y — П4; S638P — П5). S638Y и S638P находились в области HS1, тогда как S631Y в непосредственной близости от этого домена; устойчивость к кандинам обеспечивалась за счёт сайто-направленного мутагенеза. Устойчивость к ФЛК может быть связана с сверхэкспрессией основного гена 7 (*MFS7*) у *C. lusitaniae* с П2 и П4 и ассоциировалась с устойчивостью к 5-флуцитозину. В данном исследовании описана устойчивость *C. lusitaniae* ко всем известным антимикотикам. Если устойчивость к кандинам и азолам — следствие монотерапии, то множественная устойчивость развилась в результате комбинированной терапии.

\* Institute of Microbiology, Department of Laboratory, University of Lausanne and University Hospital Center, Lausanne, Switzerland.

#### БЫСТРОЕ РАЗВИТИЕ УСТОЙЧИВОСТИ *CANDIDA KRUSEI* К ЭХИНОКАНДИНУ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ КАСПОФУНГИНОМ.

RAPID DEVELOPMENT OF *CANDIDA KRUSEI*  
ECHINOCANDIN RESISTANCE DURING CASPOFUNGIN  
THERAPY / A. FORASTIERO\*, V. GARCIA-GIL\*,  
O. RIVERO-MENENDEZ, R. GARCIA-RUBIO,  
M. C. MONTEIRO, A. ALASTRUEY-IZQUIERDO,  
R. JORDAN, I. AGORIO, E. MELLADO\* //  
ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY  
NOVEMBER 2015; 59: 11: 6975—6982.

При инвазивном кандидозе происходит эпидемиологическое смещение от *Candida albicans* к non-albicans spp. возбудителям инфекции, в т.ч.

*C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* и *C.krusei*. Несмотря на низкую долю *C.krusei* среди дрожжей-возбудителей инфекций, её природная устойчивость к флуконазолу повышает эпидемиологическую и терапевтическую озабоченность. Эхинокандины *in vitro* активны в отношении большинства *Candida* spp. и являются препаратами выбора при лечении кандидемии. Устойчивость к эхинокандинам ещё остаётся редкой, но в последние годы появляются сообщения об отдельных случаях устойчивости *C.krusei*, особенно в результате селективного прессинга антибиотиков. Было проанализировано 15 штаммов *C.krusei*, выделенных из крови, мочи и мягких тканей больного острым лимфолейкозом. У штаммов развилась устойчивость к эхинокандину после 10 дней лечения каспофунгином. Молекулярная эпидемиология штаммов была исследована двумя различными методами типирования: ПЦР-амплификацией видо-специфических повторяющихся полиморфных

СКRS-1 последовательностей и мультилокусным сиквенс-типированием. Все штаммы были генетически родственны. Был охарактеризован механизм снижения чувствительности к эхинокандину. Клиническая устойчивость выражалась в повышении *in vitro* значения МПК эхинокандина и ассоциировалась с тремя различными мутациями в «горячей области» (hot spot 1) фермента-мишени Fks1p. Доказательства на молекулярном уровне быстрого развития устойчивости в результате различных мутаций в *FKS1* подтверждают необходимость мониторинга развития устойчивости *C.krusei* инфекций при лечении препаратами эхинокандиновой группы.

\* Mycology Reference Laboratory, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain.

**Подготовлено Н. С. Бондаревой (Москва)**



