

УДК 615.015.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ54636>

### ОЦЕНКА ПЛАЗМЕННОГО УРОВНЯ МЕРОПЕНЕМА У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ НА ФОНЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

А.В. Марухов<sup>1</sup>, Е.В. Мурзина<sup>1</sup>, М.В. Захаров<sup>1</sup>, Г.А. Софронов<sup>1</sup>, Л.В. Бурякова<sup>1</sup>, М.Б. Иванов<sup>2</sup>,  
И.К. Журкович<sup>2</sup>, Е.В. Островидова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург

Для цитирования: Марухов А.В., Мурзина Е.В., Захаров М.В., Софронов Г.А., Бурякова Л.В., Иванов М.Б., Журкович И.К., Островидова Е.В. Оценка плазменного уровня меропенема у пациентов с сепсисом на фоне экстракорпоральной детоксикации // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – № 4. – С. 81–94. <https://doi.org/10.17816/MAJ54636>

Поступила: 25.11.2020

Одобрена: 02.12.2020

Принята: 14.12.2020

**Актуальность.** Меропенем является антибиотиком из группы карбапенемов с широким спектром действия, наиболее часто применяемым для лечения пациентов с сепсисом/септическим шоком. В интенсивной терапии пациентов в тяжелом состоянии достаточно часто используют различные методики экстракорпоральной детоксикации. При этом данные о влиянии разных видов экстракорпоральной детоксикации на фармакокинетику и фармакодинамику меропенема недостаточны или противоречивы.

**Цель** — оценить эффективность стандартных схем дозирования меропенема при лечении пациентов с сепсисом на фоне экстракорпоральной детоксикации.

**Материалы и методы.** Проведен мониторинг остаточных концентраций меропенема в плазме крови трех пациентов с сепсисом/септическим шоком, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. В комплексной терапии пациентов применяли разные методы экстракорпоральной детоксикации. Меропенем был назначен в составе эмпирической антибактериальной моно- или комплексной терапии (по 1 г каждые 8 или 12 ч). Количественный анализ содержания антибактериального препарата в образцах плазмы крови пациентов проведен методом ультраэффективной жидкостной хроматографии при помощи хроматографа с диодной матрицей Acquity (США).

**Результаты.** Плазменный уровень меропенема у пациентов в критических состояниях отличается значительной вариабельностью. Стандартные схемы дозирования меропенема на фоне продленной гемодиализации у пациентов с сепсисом/септическим шоком не обеспечивают достижения целевого значения параметров фармакокинетики и фармакодинамики — 100 % T>МПК не только для чувствительных штаммов (МПК ≤ 2 мг/л), но и для патогенов с промежуточной устойчивостью (2 ≤ МПК < 8 мг/л). Продленная гемодиализация и селективная адсорбция липополисахарида также влияют на клиренс препарата, но менее выражено.

**Заключение.** В целях повышения эффективности антибактериальной терапии необходимо проведение исследований, направленных на разработку протоколов дозирования антибактериальных препаратов для лечения сепсиса на фоне экстракорпоральной детоксикации в условиях отечественных стационаров.

**Ключевые слова:** сепсис; антибактериальная терапия; меропенем; гемодиализация; гемофильтрация; селективная сорбция липополисахарида; плазменная концентрация.

### EVALUATION OF PLASMA LEVELS OF MEROPENEM IN SEPTIC PATIENTS DURING EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION

A.V. Marukhov<sup>1</sup>, E.V. Murzina<sup>1</sup>, M.V. Zakharov<sup>1</sup>, G.A. Sofronov<sup>1</sup>, L.V. Buryakova<sup>1</sup>, M.B. Ivanov<sup>2</sup>,  
I.K. Zhurkovich<sup>2</sup>, E.V. Ostrovidova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia

For citation: Marukhov AV, Murzina EV, Zakharov MV, Sofronov GA, Buryakova LV, Ivanov MB, Zhurkovich IK, Ostrovidova EV. Evaluation of plasma levels of meropenem in septic patients during extracorporeal blood purification. *Medical Academic Journal*. 2020;20(4):81-94. <https://doi.org/10.17816/MAJ54636>

Received: November 25, 2020

Revised: December 2, 2020

Accepted: December 14, 2020

#### Список сокращений

ГДФ — гемодиализация; ГФ — гемофильтрация; ЛПС-сорбция — селективная адсорбция липополисахарида; МПК (англ. MIC) — минимальная подавляющая концентрация (англ. minimal inhibitory concentration); ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; СШ — септический шок; ФК — фармакокинетика; ФД — фармакодинамика; SOFA — шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (англ. sepsis-related organ failure assessment).

**The relevance.** Meropenem is a broad-spectrum carbapenem antibiotic widely used to treat patients with sepsis / septic shock. Critically ill patients are usually supported with one of the forms extracorporeal blood purification. However, data on the effect of various extracorporeal support techniques on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem are insufficient or contradictory.

**Aim:** To evaluate the effectiveness of meropenem dosage regimens in the treatment of septic patients during extracorporeal blood purification.

**Materials and methods.** Plasma concentrations of meropenem were monitored in three critically ill patients with sepsis or septic shock. Patients were treated using various extracorporeal support techniques. Meropenem was used as empirical antibacterial mono- or complex therapy (1 g every 8 or 12 hours). Meropenem concentrations in plasma were determined by validated assay methods on Acquity ultraefficient liquid chromatography (UPLC) H-Class system.

**Results.** It is shown that the meropenem plasma concentration in critically ill patients changes significantly. It was found that the standard meropenem dosing regimens in patients with sepsis / septic shock during continuous hemodiafiltration do not ensure the achievement of the PK/PD target of 100%  $T > MIC$  for sensitive strains ( $MIC \leq 2$  mg/L) and for intermediate resistance pathogens ( $2 \leq MIC < 8$  mg/L). Continuous hemofiltration and selective adsorption of lipopolysaccharide have a less pronounced effect on the clearance of meropenem.

**Conclusion.** To increase the effectiveness of antibacterial therapy, it is necessary to conduct research aimed at developing protocols for dosing antibacterial drugs for the treatment of sepsis during extracorporeal blood purification.

**Keywords:** sepsis; antibacterial therapy; meropenem; hemodiafiltration; hemofiltration; lipopolysaccharide adsorption; plasma concentration.

## Введение

Несмотря на повсеместный рост резистентности патогенных микроорганизмов к современным антибактериальным препаратам [1–4], одними из наиболее эффективных и широко используемых средств для этиотропного лечения сепсиса, особенно у пациентов в тяжелом состоянии, остаются представители группы карбапенемов, наибольшее распространение среди которых получил меропенем. Данный препарат включен в большинство современных схем эмпирической антибактериальной терапии септических состояний с разной локализацией очага инфекции. Меропенем является антибиотиком широкого спектра действия с высоким уровнем активности в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и анаэробы. Меропенем представляет собой небольшую гидрофильную молекулу с молекулярной массой 437,5 Да, низким объемом распределения (0,3 л/кг) и степенью связывания с белками плазмы (<2 %). Элиминация препарата происходит в основном через почки; около 30 % поступившего в организм меропенема подвергается незначительному метаболизму в печени. Период полувыведения составляет 1 ч [5].

Особенности физико-химических свойств меропенема создают предпосылки для существенных изменений фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) свойств препарата на фоне применения методик экстракорпоральной детоксикации, являющихся одними из наиболее эффективных и часто используемых методов интенсивной терапии сепсиса и септического шока (СШ), поскольку основными детерминантами повышения

клиренса лекарственных средств служат малая молекулярная масса препарата, высокая гидрофильность, низкий объем распределения и преобладание не связанной с белками фракции препарата [6]. основополагающий ФД-параметр для оценки микробиологической активности антибактериальных препаратов — минимальная подавляющая (ингибирующая) концентрация (МПК или МИК), то есть наименьшая концентрация антибиотика, которая подавляет видимый рост исследуемого микроорганизма *in vitro*. Для оценки адекватности режима дозирования антибактериальных препаратов ключевое значение имеет достижение целевых значений ФК/ФД-параметра, который для препаратов с времязависимым типом бактерицидной активности характеризуется необходимым для гибели конкретного микроорганизма временем воздействия антибиотика. Основным ФК/ФД-параметром, определяющим микробиологическую эффективность препаратов с данным типом антимикробной активности, является время, в течение которого плазменная концентрация их свободной (не связанной с белками) фракции превышает МПК конкретного микроорганизма ( $\% T > MПК$ ) [7].

Меропенем, как и все представители карбапенемов, относится к препаратам с времязависимой бактерицидной активностью. В исследованиях *in vitro* и на животных моделях показано, что для полной эрадикации большинства микроорганизмов целевое значение  $\% T > MПК$  карбапенемов составляет 40 %. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют, что для лечения тяжелой инфекции у пациентов с сепсисом или СШ необходимо более длительное воздействие антибактериального препарата. Так, существу-

ют данные о благоприятном исходе лечения критических больных при концентрации бета-лактамов антибиотиков, превышающей МПК в течение 100 % времени интервала дозирования [8, 9]. Более того, есть мнение, что бактерицидная эффективность бета-лактамов максимально проявляется при превышении его минимальной концентрации в плазме крови пациентов МПК возбудителя в 4–5 раз [10].

В последние годы зарубежные авторы проводят исследования ФК меропенема у критически больных пациентов на фоне применения продленных методик заместительной почечной терапии [11, 12], но технические особенности оборудования, разные типы фильтров, а также разные вариации режимов продленных методик заместительной почечной терапии существенно затрудняют интерпретацию представленных в литературе данных и ограничивают возможности их применения в конкретном лечебном учреждении. Кроме того, практически нет данных, касающихся особенностей ФК меропенема при использовании такой методики экстракорпоральной детоксикации, как селективная адсорбция липополисахарида (ЛПС-сорбция). В отечественной литературе результаты подобных исследований не представлены.

В связи с указанными обстоятельствами необходимо изучение эффективности меропенема, выражающейся в достижении целевых значений ФК/ФД-параметра, обеспечивающих полную эрадикацию возбудителя, для лечения сепсиса на фоне экстракорпоральной детоксикации в условиях отечественных стационаров.

**Цель исследования** — оценить эффективность стандартных схем дозирования меропенема при лечении пациентов с сепсисом на фоне экстракорпоральной детоксикации.

## Материалы и методы исследования

**Клиническое состояние пациентов.** В исследование были включены три пациента, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиники нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург), у которых течение основного заболевания осложнилось развитием сепсиса с органическими дисфункциями: сепсисом ассоциированным острым повреждением почек и/или СШ, что послужило основанием для применения методов экстракорпоральной детоксикации.

Клинически состояние пациентов на момент поступления в ОРИТ и развития у них критического состояния соответствовало тяжелому

и крайне тяжелому, что было обусловлено рядом причин: характером течения основного заболевания, перенесенного оперативного вмешательства, сопутствующей патологией, возрастом, а также развитием в раннем послеоперационном периоде гнойно-септических осложнений. При развитии критического состояния всем пациентам проводили стандартный комплекс интенсивной терапии, включавший назначение меропенема в составе эмпирической антибактериальной моно- или комплексной терапии, респираторную поддержку, инфузионно-трансфузионную терапию, нутритивную поддержку, при развитии СШ — вазопрессорную поддержку. В составе комплексной терапии пациентов применяли одну или несколько из следующих методик экстракорпоральной детоксикации: гемофильтрацию (ГФ), гемодиализацию (ГДФ), ЛПС-сорбцию. В табл. 1 приведены основные клинические и лабораторные показатели включенных в исследование пациентов непосредственно до начала экстракорпоральной детоксикации.

Как следует из представленных в табл. 1 данных, у всех пациентов наблюдались лабораторные признаки течения септического процесса и эндогенной интоксикации: лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, а также снижение концентрации общего белка в плазме крови, главным образом за счет фракции альбумина. У двух пациентов было зарегистрировано существенное повышение плазменных уровней креатинина и мочевины, что свидетельствовало о развитии острого повреждения почек.

**Антибактериальная терапия** включала назначение меропенема (Меропенем-Деко, ООО «Компания Деко», РФ, в лекарственной форме «порошок для приготовления раствора для внутривенного введения»). Дозу, кратность и способ введения меропенема определял лечащий врач, исходя из данных о его применении на фоне экстракорпоральной детоксикации, доступных в литературе и представленных в аннотации к препарату.

## Количественная оценка плазменного уровня меропенема у пациентов с сепсисом

Кровь пациентов в объеме 5 мл отбирали в гепаринизированные пробирки и центрифугировали для отделения плазмы при температуре +4 °С и 1250 g в течение 15 мин; плазму замораживали и хранили в морозильной камере при температуре –80 °С до проведения анализа.

Количественный анализ выполнили методом ультраэффективной жидкостной хроматографии на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии

Клинические и лабораторные показатели пациентов с сепсисом до проведения экстракорпоральной детоксикации  
Clinical and laboratory data of septic patients before extracorporeal blood purification

Показатель	Норма	Пациенты		
		М., 72 года	К., 65 лет	П., 73 года
Гемоглобин, г/л	120–150	112↓	113↓	119↓
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5–5,0	3,72	3,57	3,91
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0–8,5	14,7↑	7,4	22,3↑
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	200–350	48↓	261	94↓
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	10–15	11	23↑	–
$K^+$ , ммоль/л	3,5–5,0	4,52	3,97	6,0↑
$Na^+$ , ммоль/л	135–145	133	142,1	140
$Cl^-$ , ммоль/л	94–108	–	104,4	108
pH	7,36–7,44	7,34	7,45	7,33
$p_aO_2$ , мм рт. ст.	80–98	222,0↑	83,5	95,4
$p_aCO_2$ , мм рт. ст.	34–48	34,4	29,8↓	42
BEesf (избыток буферных оснований), ммоль/л	–2,0–3,0	–8,4↓	–2,8↓	–2,8↓
Общий белок, г/л	60–80	60	57↓	61,9
Альбумин, г/л	40–50	26↓	22↓	34,7↓
Лактат, ммоль/л	0,5–2,2	3,5↑	2,1	1,9
Глюкоза, ммоль/л	4,2–6,4	6,8↑	5,9	13,6↑
Мочевина, ммоль/л	6–8	19,4↑	7,7	22,6↑
Креатинин, мкмоль/л	60–120	306↑	69	220,5↑
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–17,1	106↑	15,6	15,9
C-реактивный белок, мг/л	0–1	135,6↑	28,9↑	180,2↑
Прокальцитонин, нг/мл	до 0,1	152,0↑	1,29↑	0,689↑

Федерального медико-биологического агентства» в лаборатории токсикологической химии органических соединений. Пробоподготовку осуществляли следующим образом: в пробирки Vacuette объемом 9 мл вносили по 1 мл плазмы крови и 2 мл ацетонитрила. Пробы встряхивали на вортексе со скоростью 400 колебаний в минуту в течение 10 мин. Осажденные белки отделяли центрифугированием при 3550 g в течение 5 мин. Супернатант количественно переносили в пробирку типа Falcon вместимостью 15 мл и добавляли 5 мл хлористого метилена. Экстракцию эндогенных липидных соединений проводили

на аппарате для встряхивания при скорости 400 колебаний в минуту в течение 10 мин и центрифугировали при 1278 g в течение 5 мин; водный слой использовали для определения концентрации меропенема.

Хроматографический анализ выполняли при помощи жидкостного ультраэффективного хроматографа с диодной матрицей Acquity (США), сертификат поверки № 242/9965-2019 от 17 декабря 2019 г., на колонке Hypersil GOLD aQ 150×2,1 мм, 3 мкм. Подготовленные для анализа пробы в объеме 5 мкл переносили в хроматографические виалы, которые помещали

Таблица 2 / Table 2

Режим хроматографического элюирования при определении содержания меропенема в плазме крови пациентов  
Chromatographic elution mode for detection meropenem in patients ' blood plasma

Время, мин	Соотношение компонентов подвижной фазы		Скорость потока, мл/мин
	A, %	B, %	
0,0	92,5	7,5	0,25
5,0	77,5	22,5	0,25
6,0	77,5	22,5	0,25
6,5	92,5	7,5	0,25

Примечание. А — 0,1 % трифторуксусная кислота; В — ацетонитрил.

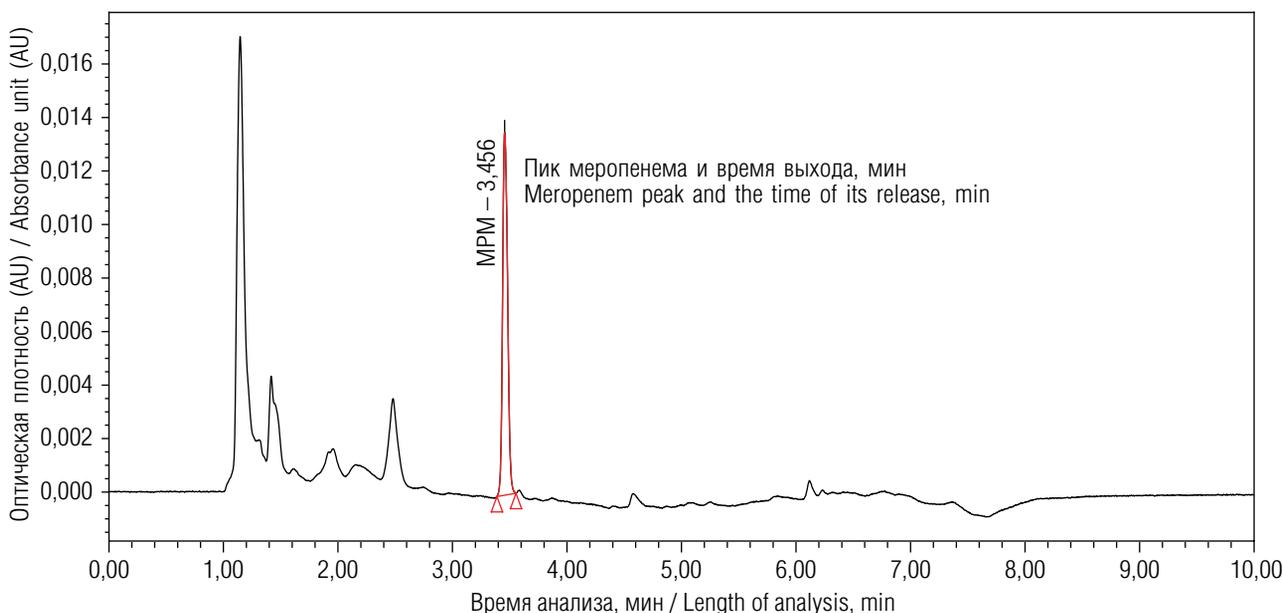


Рис. 1. Определение содержания препарата меропенем в плазме крови человека методом ультраэффективной жидкостной хроматографии. MPM — меропенем

Fig. 1. Detection of meropenem in human blood plasma by ultraefficient liquid chromatography. MPM — meropenem

в автосамплер хроматографа, и анализировали в градиентном режиме, характеристика которого представлена в табл. 2. Рабочая длина волны УФ-детектора составляла 311 нм.

Концентрацию меропенема в плазме крови определяли с помощью градуировочных характеристик и программы обработки данных. В случаях, когда найденная величина превышала верхний предел соответствующего градуировочного графика, образец разбавляли водой и анализировали повторно. На рис. 1 представлена хроматограмма меропенема, выделенного из плазмы крови одного из включенных в исследование пациентов.

Среди изолятов, выделенных из образцов биоматериала пациентов, включенных в исследование, преобладали продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра дей-

ствия *Klebsiella pneumonia* и *Acinetobacter baumannii*. Однако в контексте работы данные микробиологического анализа не имеют прямого отношения к результатам исследования, направленного на определение достижения целевого значения ФК/ФД-параметра при применении меропенема, что обусловлено эмпирическим характером антибактериальной терапии. Параметры заданной ФК/ФД цели формировали исходя из высокой вероятности инфицирования наиболее распространенными нозокомиальными штаммами.

**Результаты и обсуждение**

Эффективность схем дозирования меропенема при лечении пациентов с сепсисом в условиях применения методов экстракорпоральной

Схема применения меропенема у пациентов с сепсисом на фоне экстракорпоральной детоксикации  
Scheme of application of meropenem in septic patients during extracorporeal blood purification

Пациент	Схема введения меропенема	Схема забора образцов крови	Время от начала антибактериальной терапии, ч
М., 72 года	1 г каждые 12 ч (30-минутная в/в инфузия)	До введения меропенема на фоне ГДФ	16
		До введения меропенема	26
		До введения меропенема на фоне ГДФ	38
		До введения меропенема	53
		До введения меропенема, 30 мин после окончания ГДФ	66
		До введения меропенема	78
		До введения меропенема на фоне ГДФ	90
		До введения меропенема на фоне ГДФ	102
		До введения меропенема на фоне ГДФ	114
		До введения меропенема	126
К., 65 лет	1 г каждые 8 ч (30-минутная в/в инфузия)	До введения меропенема	14
		4 ч после введения меропенема; после окончания ЛПС-сорбции	19
		До введения меропенема	22
П., 73 года	1 г каждые 12 ч (в/в капельно на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида)	До введения меропенема на фоне ГФ	11
		До введения меропенема; после ГФ	17
		5 ч после начала введения меропенема, до ГФ	35

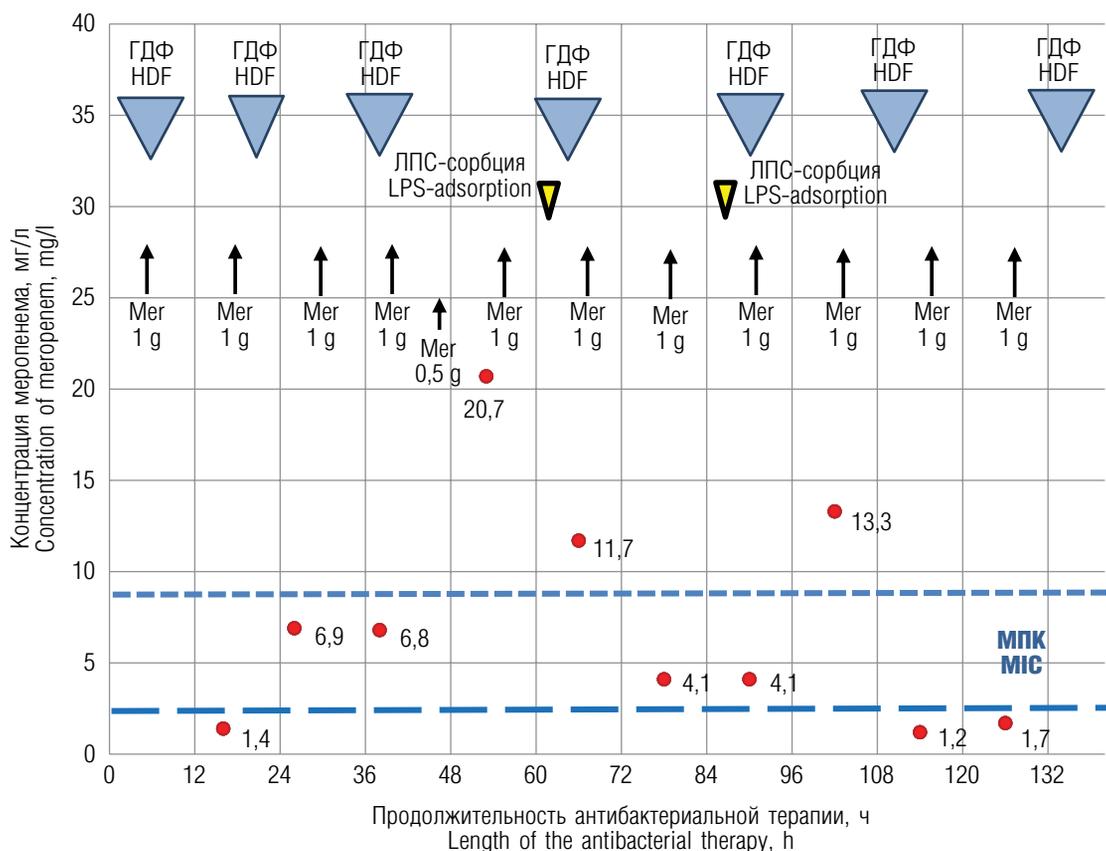
Примечание. ГДФ — гемодиализация; ГФ — гемофильтрация; ЛПС-сорбция — селективная адсорбция липополисахарида; в/в — внутривенный.

детоксикации оценивали путем проведения терапевтического лекарственного мониторинга. Образцы крови пациентов для количественного анализа содержания меропенема отбирали непосредственно перед очередным введением препарата (в момент предполагаемой наименьшей плазменной концентрации антибиотика). Учитывая тяжесть состояния пациентов, в качестве целевого значения ФК/ФД-параметра мы применили 100 % T>МПК, при котором плазменный уровень антибиотика в течение всего времени между очередными введениями препарата должен превышать МПК наиболее распространенных нозокомиальных штаммов. Значения МПК меропенема приняли в соответствии с действующими рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам

(EUCAST): пороговая МПК для чувствительных микроорганизмов — 2 мг/л, для бактерий с промежуточной чувствительностью (условно чувствительных) — 8 мг/л [13].

Данные о схеме дозирования меропенема, примененных методах экстракорпоральной детоксикации и сроках взятия биоматериала для хроматографического анализа у включенных в исследование пациентов представлены в табл. 3.

**Пациент М.**, 72 года, диагноз: «острый пиелонефрит; нозокомиальная двусторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония; сепсис; СШ». При поступлении в ОРИТ отмечалась недостаточность четырех витальных органов и систем, выраженность полиорганной недостаточности по шкале SOFA составила 17 баллов. Искусственная вентиляция



**Рис. 2.** Содержание меропенема (Mer) в плазме крови пациента М. на фоне экстракорпоральной детоксикации. ГДФ — продленная гемодиализация; ЛПС-сорбция — селективная адсорбция липополисахарида; МПК — минимальная подавляющая концентрация

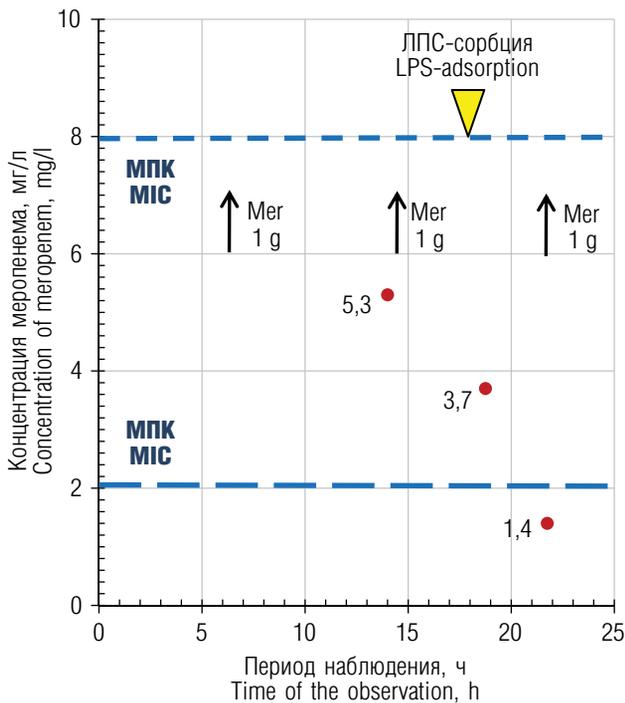
**Fig. 2.** The concentration of meropenem (Mer) in the blood plasma of patient M. during extracorporeal blood purification. HDF — continuous hemodiafiltration; LPS-adsorption — selective adsorption of lipopolysaccharide; MIC — minimal inhibitory concentration

легких со дня поступления в течение 9 дней; вазопрессорная поддержка норадреналином от 0,5 до 0,1 мкг/кг в минуту в течение 8 дней. В качестве антибактериальной терапии назначен меропенем по 1 г каждые 12 ч (2 раза в сутки) инфузионно в течение 30 мин, курс — 6 дней; ванкомицин по 1 г инфузионно 1 раз в сутки в течение 6 дней. Заместительная почечная терапия была начата в день поступления в ОРИТ клиники нефрологии и эфферентной терапии. В течение 6 сут нахождения в ОРИТ пациенту М. было проведено шесть сеансов ГДФ продолжительностью 10 ч и один семичасовой сеанс. Параметры ГДФ — диализатор; скорость кровотока — 250 мл/мин, скорость подачи диализата — 600 (500; 800) мл/мин, скорость замещения — 40–60 мл/мин; объем ультрафильтрации в среднем составлял 1200 мл. ГДФ проводили с использованием высокопроницаемого гемофильтра ELISIO 19H (Nipro, Япония). На 3-и и 4-е сутки лечения проведены два сеанса ЛПС-сорбции (120 и 140 мин) с применением колонки Alteco LPS Adsorber (Alteco, Швеция) со скоростью кровотока 100 мл/мин,

было обработано 12 и 14 л крови. За время лечения в ОРИТ состояние улучшилось: купированы сепсис, СШ, полиорганная недостаточность, восстановились церебральная, почечная, печеночная функции, достигнута компенсация нарушений гомеостаза. Больной был выписан из клиники для продолжения лечения на амбулаторном этапе.

На рис. 2 схематично отражены интервалы дозирования меропенема на фоне сеансов продленной ГДФ и ЛПС-сорбции у пациента М., а также уровень остаточных концентраций препарата по результатам хроматографического анализа. Из представленных данных видно, что содержание меропенема в плазме крови пациента М. перед очередной инфузией антибиотика отличалось существенной вариабельностью в течение всего курса (6 сут). Медианное значение плазменных концентраций в конце каждого интервала дозирования меропенема составило 5,45, минимальное — 1,2 мг/л, максимальное — 20,7 мг/л.

Результаты определения остаточных концентраций меропенема в плазме крови пациента М.



**Рис. 3.** Содержание меропенема (Mer) в плазме крови пациентки К. при проведении селективной адсорбции липополисахарида (ЛПС-сорбция)

**Fig. 3.** The concentration of meropenem (Mer) in the blood plasma of patient K. receiving selective adsorption of lipopolysaccharide (LPS-adsorption)

на фоне ежедневного проведения продленной ГДФ показали, что в 3 из 10 проб данный показатель составил менее 2 мг/л и не достигал уровня порогового значения МПК для чувствительных к препарату штаммов патогенных микроорганизмов. Еще в четырех случаях концентрация меропенема находилась в диапазоне от 2 до 8 мг/кг, что свидетельствует о возможности полной эрадикации чувствительных патогенов при выбранном режиме дозирования антибиотика, но в то же время и о потенциальной несостоятельности его применения для лечения сепсиса, вызванного бактериями, имеющими промежуточную чувствительность к данному препарату. Только в трех случаях концентрация меропенема соответствовала достижению целевых значений ФК/ФД. Очевидно, что сеансы ГДФ вносили свой вклад в клиренс меропенема. В частности, максимальное значение остаточной концентрации препарата (20,7 мг/л) отмечено в случае, когда очередная инфузия антибиотика была проведена после окончания операции ГДФ продолжительностью 10 ч. Оценить влияние ЛПС-сорбции на клиренс меропенема у пациента М. не представилось возможным, поскольку методику применяли на фоне продленной ГДФ.

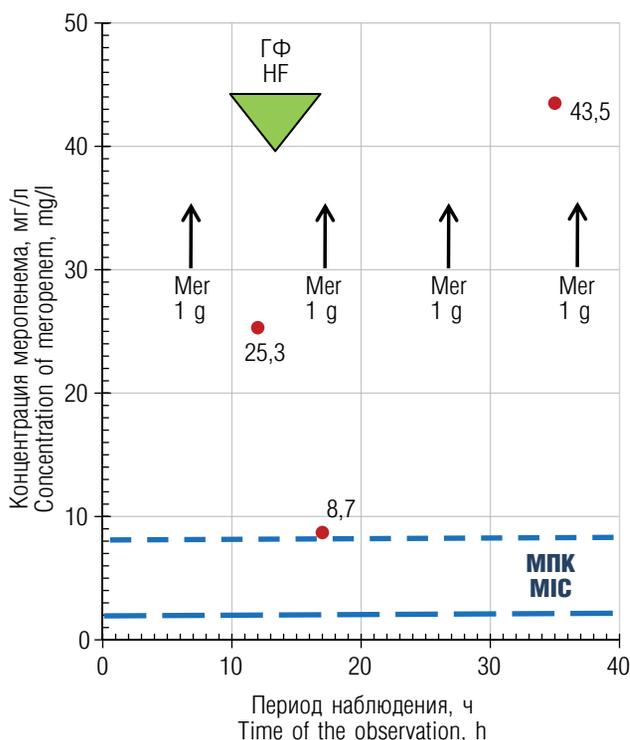
**Пациентка К.,** 65 лет, диагноз: «тяжелый сепсис, неуточненный». Тяжесть состояния обусловлена развитием СШ на фоне иммуносупрессивной терапии основного заболевания (миастения). Антибактериальную терапию проводили в следующем режиме: меропенем по 1 г каждые 8 ч (3 раза в сутки) инфузионно в течение 30 мин, курс — 7 дней. Для коррекции гемодинамических нарушений при развитии СШ применяли вазопрессорную поддержку норадреналином в дозе 0,13 мкг/кг в минуту. Проведена ЛПС-сорбция продолжительностью 120 мин с использованием колонки Alteco LPS Adsorber (Alteco, Швеция) со скоростью кровотока 100 мл/мин; обработано 12 л крови. На 9-е сутки нахождения в ОРИТ наблюдалась положительная динамика в виде стабилизации гемодинамических показателей, купирования СШ. Для определения количественного содержания меропенема отобрано три образца плазмы крови (см. табл. 3). Данные о содержании меропенема в данных образцах, а также сроки введения антибиотика и проведения ЛПС-сорбции продемонстрированы на рис. 3.

Отсутствие выраженного снижения функций почек у пациентки К. обуславливало достаточно высокий естественный клиренс препарата, что объясняет относительно невысокую концентрацию меропенема в первом образце плазмы (5,3 мг/л), взятом непосредственно до введения очередной дозы антибиотика вне проведения экстракорпоральной детоксикации (см. рис. 3). Несмотря на то что данное значение концентрации препарата в крови не позволяет рассчитывать на достижение целевых значений ФК/ФД для штаммов с промежуточной чувствительностью к меропенему ( $2 < \text{МПК} \leq 8$  мг/л), выбранный режим дозирования оказался потенциально эффективным для лечения сепсиса, вызванного чувствительными к меропенему возбудителями ( $\text{МПК} \leq 2$  мг/л). Две следующие пробы крови для определения концентрации препарата отбирали после ЛПС-сорбции; забор второй пробы выполнили сразу после окончания операции. Хотя после очередного введения меропенема прошло лишь 4 ч, концентрация препарата в данном случае оказалась существенно ниже, чем в предыдущей пробе (3,7 мг/л), что может свидетельствовать об элиминации антибиотика из системного кровотока при ЛПС-сорбции, вероятно, вследствие адсорбции препарата на колонке. Данное предположение подтверждает результат, полученный при анализе третьей пробы — концентрация меропенема через 2 ч после ЛПС-сорбции перед очередным введением препарата составила 1,4 мг/л, что не позволяло рассчитывать на достижение целевых значений

ФК/ФД-параметра даже для чувствительных к препарату штаммов. Таким образом, применявшийся для лечения данной пациентки режим дозирования меропенема (по 1 г 3 раза в сутки), который, согласно аннотации к препарату, должен обеспечивать высокую эффективность антибактериальной терапии, на фоне ЛПС-сорбции может быть недостаточным.

**Пациентка П.**, 73 года, диагноз: «ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения 2-го функционального класса; гипертоническая болезнь III стадии; сахарный диабет 2-го типа с абсолютной инсулиновой недостаточностью». Осложнения основного заболевания: нозокомиальная левосторонняя полисегментарная пневмония; пульмоногенный сепсис. Находилась на лечении в 1-й клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Ввиду прогрессирования клинических и лабораторных признаков острого повреждения почек и отсутствия эффекта от лечения на 7-е сутки переведена в ОРИТ клиники нефрологии и эфферентной терапии. Выявлены показания для проведения заместительной почечной терапии — выраженная гипергидратация, гиперволемия, олигурия, гиперазотемия, уремия. Проведена 7-часовая ГФ с объемом ультрафильтрации 4000 л (фильтр Elisio 19H, скорость кровотока — 150 мл/мин, скорость замещения — 30–50 мл/мин); продолжены инсулинотерапия, кардиотропная, нейротропная, антикоагулянтная, симптоматическая терапия. Назначен меропенем в дозе 1,0 г внутривенно капельно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида каждые 12 ч; общая продолжительность антибактериальной терапии составила 7 дней. Для хроматографического анализа было отобрано три образца плазмы крови (см. табл. 3). Данные о плазменном уровне меропенема на фоне продленной ГФ при четырехкратном введении антибиотика приведены на рис. 4.

Обращает на себя внимание значительно более высокий уровень меропенема в плазме крови пациентки П. при режиме дозирования по 1 г каждые 12 ч по сравнению с пациентами М. и К., что подтверждает данные литературы о существенной модификации ФК антибиотиков при развитии сепсис-ассоциированных патофизиологических нарушений [14, 15]. На фоне 7-часового сеанса ГФ плазменный уровень меропенема у пациентки П. снизился с 25,3 до 8,7 мг/л, при этом в конце интервала дозирования без применения данной методики заместительной почечной терапии концентрация меропенема в плазме крови достигала значения 43,5 мг/л, значительно превышая целевые значения МПК возбудителей



**Рис. 4.** Содержание меропенема (Mer) в плазме крови пациентки П. при проведении продленной гемофильтрации (ГФ)

**Fig. 4.** The concentration of meropenem (Mer) in the blood plasma of patient P. during continuous hemofiltration (HF)

с промежуточной чувствительностью. Тем не менее, несмотря на лечение, состояние прогрессивно ухудшалось, развилась и прогрессировала полиорганная недостаточность (церебральная, дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная). На 8-е сутки лечения в ОРИТ наступил летальный исход.

Важно отметить, что, несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологических и генетических аспектов развития септического процесса, совершенствование медицинских технологий и клинической, лабораторной и микробиологической диагностики, лечение больных с сепсисом не приводит к значимому снижению летальности. Сепсис входит в число десяти ведущих причин госпитальной летальности, и смертность пациентов с гнойно-септическими осложнениями сохраняется на стабильно высоком уровне (около 33%), возрастая до 60% у больных с СШ [16]. Основным эффективным методом этиотропного лечения бактериального сепсиса является антибактериальная терапия, ключевое значение для снижения летальности септических пациентов имеет ее адекватность [17]. Сепсис у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, служит основной причиной применения методик экстракорпоральной детоксикации [18], представленных

различными модификациями заместительной почечной терапии (гемодиализ, ГФ, ГДФ) и сорбционными методиками (ЛПС-сорбция и сорбция цитокинов) и позволяющих элиминировать из кровотока широкий спектр медиаторов воспаления и микробные токсины. В основе удаления токсичных субстанций при применении методов заместительной почечной терапии лежат два механизма — диффузия и конвекция. Главным механизмом массопереноса при гемодиализе является диффузия, представляющая собой движение растворенных веществ, как правило низкомолекулярных, через мембрану гемофильтра по градиенту концентрации. Гемофильтрация позволяет удалять более крупные молекулы благодаря механизму конвекции — движение растворенных веществ через мембрану гемофильтра осуществляется при приложении давления. В методе ГДФ задействованы оба механизма массопереноса, что в основном приводит к большему клиренсу веществ.

Применение методик заместительной почечной терапии создает предпосылки для удаления из кровотока большого круга лекарственных средств, в том числе антибактериальных, что может привести к снижению эффективности антибактериальной терапии. В современной литературе представлено значительное количество зарубежных исследований, посвященных изучению ФК антибактериальных препаратов, в том числе меропенема, при проведении заместительной терапии функции почек, при этом их результаты достаточно противоречивы. Рекомендуемые разными авторами режимы дозирования значительно различаются, что во многом связано с существенной вариабельностью видов и параметров заместительной почечной терапии, массообменных устройств и состава патогенной микрофлоры в стационарах разных стран [18–22]. Кроме того, данные об изменении ФК клинически значимых антибактериальных препаратов при применении ЛПС-сорбции в современной литературе представлены крайне ограниченно.

Причиной сложностей в составлении информативных рекомендаций по дозированию антибиотиков является наличие множества факторов, определяющих параметры ФК и ФД антибактериальных препаратов на фоне экстракорпоральной детоксикации. Наиболее значимые среди них — физико-химические свойства антибиотиков, особенности состояния пациента и факторы, связанные непосредственно с проведением экстракорпоральной детоксикации: ее продолжительность и характеристики устройств для массопереноса, включая состав материала, площадь поверхности и размер пор

гемофильтра/диализатора. Свой вклад могут внести и другие переменные, в частности, скорость кровотока и потока диализата и/или субституата, точка отсечки (cut-off point) и сорбционная способность мембраны гемофильтра. В частности, применение гемофильтров с высоко- и сверхвысокопроницаемыми мембранами и высокая скорость ультрафильтрации могут обеспечить лучшее удаление веществ с большой молекулярной массой [23].

Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов в критических состояниях при проведении сопутствующей заместительной почечной терапии представляет сложную задачу. Как известно, в конечном счете антибактериальная терапия сводится к поддержанию оптимальной концентрации антибиотика в месте действия. В частности, при сепсисе для полной эрадикации возбудителя необходимо поддержание достаточного уровня антибиотика в очаге септического процесса. Это особенно важно для препаратов, имеющих узкий терапевтический коридор, поскольку увеличение дозировки повышает риск развития токсических эффектов, а уменьшение концентраций антибактериального лекарственного средства до субтерапевтических значений может приводить к снижению клинической эффективности и появлению резистентности патогенных микроорганизмов. При этом большинство рекомендаций по режиму дозирования антибактериальных препаратов, указываемых в аннотациях, разработаны на основе результатов, полученных после введения однократной дозы антибиотика у некритических больных, находящихся на интермиттирующем гемодиализе. Что касается продленных методов заместительной почечной терапии, которые в последние годы становятся ведущими при лечении СШ у критически тяжелых пациентов с острым повреждением почек, то клинические рекомендации нередко основаны на результатах исследований, проведенных с участием здоровых добровольцев или разнородных групп пациентов, что существенно ограничивает их практическую значимость. Кроме того, данные о клиренсе антибактериальных препаратов, используемые при разработке рекомендаций по дозированию препаратов у тяжелобольных пациентов, в том числе с острым почечным повреждением, достаточно ограничены и быстро устаревают в связи с технологическим усовершенствованием и расширением возможностей методов заместительной почечной терапии. В результате дозирование антибактериальных препаратов у тяжелобольных пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью при применении разных методов и режимов продленной

заместительной почечной терапии может не приводить к достижению терапевтических концентраций антибиотиков.

Выходом из сложившейся ситуации может стать разработка протоколов на основании клинических исследований ФК и ФД антибиотиков на фоне экстракорпоральной детоксикации. Данный метод основан на анализе динамики уровней плазменной концентрации препаратов, проведенном после лечения, с дальнейшей экстраполяцией результатов на аналогичную популяцию пациентов. Подобный подход широко используют зарубежные авторы. Другой путь решения проблемы — применение мониторинга концентрации антибактериальных препаратов в крови в режиме реального времени. При этом, как показали представленные в данной работе данные, получить необходимую информацию можно, не прибегая к процедуре многократного забора биоматериала, путем оценки остаточных концентраций антибактериальных препаратов в определенных контрольных точках. Для более детального понимания закономерностей ФК меропенема в крови пациентов с сепсисом/СШ с использованием различных методов, режимов и параметров экстракорпоральной детоксикации целесообразно проведение дальнейших исследований.

С учетом наблюдающегося в последние годы расширения возможностей отечественных стационаров с точки зрения применения различных методик экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии сепсиса и СШ, с одной стороны, а также снижения чувствительности к антимикробным препаратам большинства возбудителей нозокомиальных инфекций и появления новых механизмов их резистентности — с другой, актуальность исследований по оптимизации дозирования антибактериальных препаратов существенно возрастает, но для решения этой проблемы необходимо участие широкого круга специалистов.

### Закключение

В результате исследования отмечена значительная вариабельность плазменного уровня меропенема у пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии с сепсисом/септическим шоком, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии клиник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Включение в схемы лечения септических пациентов методик экстракорпоральной детоксикации повышало клиренс меропенема, что не всегда позволяло достичь превышения минимальной подавляющей кон-

центрации меропенема для возбудителей нозокомиальных инфекций в 100 % времени интервала дозирования. Наиболее значимое модифицирующее влияние на плазменное содержание меропенема оказывала продленная гемодиализация, менее выраженное снижение уровня антибиотика наблюдалось при проведении ЛПС-сорбции и гемофильтрации.

В целях повышения эффективности антибактериальной терапии необходимо проведение исследований, направленных на разработку протоколов дозирования антибактериальных препаратов для лечения сепсиса на фоне экстракорпоральной детоксикации в условиях отечественных стационаров.

### Дополнительная информация

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

**Соблюдение этических норм.** Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.) и в соответствии с Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н. Научно-исследовательский проект был одобрен на заседании независимого этического комитета при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 221 от 23.04.2019).

### Литература

1. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 147–159. [Suhorukova MV, Ejdel'shtejn MV, Ivanchik NV, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacterales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "Marathon 2015–2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):147–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/смаc.2019.2.147-159>.
2. Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон

- 2015–2016» // Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 160–170. [Ejdel'shtejn MV, Shek EA, Suhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: Results of multicenter epidemiological study "Marathon 2015-2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):160–170. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.160-170>.
3. Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016» // Клиническая микробиология и антимикро-бная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 171–180. [Shek EA, Suhorukova MV, Ejdel'shtejn MV, et al. Antimicro- bial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter spp.* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "Marathon 2015-2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):171–180. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.171-180>.
  4. Wu Y, Xu J. Analysis of the microbial species, antimicro- bial sensitivity and drug resistance in 2652 patients of nursing hospital. *Heliyon*. 2020;6(5):e03965. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03965>.
  5. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic prop- erties of meropenem. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):32–40. <https://doi.org/10.1086/590064>.
  6. Uildemolins M, Vaquer S, Llaurodo-Serra M, et al. Beta- lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2014;18(3):227. <http://doi.org/10.1186/cc13938>.
  7. Джекобс Ф. Новые подходы к оптимизации антимикроб- ной терапии инфекций дыхательных путей с исполь- зованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров // Клиническая микробиология и антимик- робная химиотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 1. – С. 22–31. [Dzhekobs F. New approaches to the optimization of antimicro- bial therapy of respiratory tract infections using pharma- cokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clinical Micro- biology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;6(1):22–31. (In Russ.)]
  8. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072–1083. <http://doi.org/10.1093/cid/ciu027>.
  9. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1340–1351. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3403-8>.
  10. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infec- tions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(5):1725–1730. <http://doi.org/10.1128/AAC.00294-06>.
  11. Burger R, Guidi M, Calpini V, et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in criti- cally ill patients with susceptible life-threatening infection. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3413–3422. <https://doi.org/10.1093/jac/dky370>.
  12. Zamora AP, Roig RJ, Badosa EL, et al. Optimized meropenem dosage regimens using a pharmacokinetic/ pharmacodynamic population approach in patients un- dergoing continuous venovenous haemodiafiltration with high-adsorbent membrane. *J Antimicrob Chemo- ther*. 2019;74(10):2979–2983. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz299>.
  13. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. [Evropejskij komitet po opredeleniyu chuvstvitel'nosti k antimikrobnym preparatam. Tablicy pogranychnyh znachenij dlya interpreta- cii znachenij MPK i diametrov zon podavleniya rosta. Ver- siya 10.0, 2020. (In Russ.)]. <http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/info/eucast.shtml>.
  14. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840–851. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181961bff>.
  15. Owen EJ, Gibson GA, Buckman SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials in critically ill patients. *Surg Infect (Larchnt)*. 2018;19(2):155–162. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.262>.
  16. Esposito S, De Simone G, Boccia G, et al. Sepsis and sep- tic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;10:204–212. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013>.
  17. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric anti- biotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guide- line-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>.
  18. Shaw AR, Mueller BA. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(4):219–227. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.05.004>.
  19. Jang SM, Infante S, Abdi Pour A. Drug dosing consid- erations in critically ill patients receiving continuous renal re- placement therapy. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(1):18. <https://doi.org/10.3390/pharmacy8010018>.
  20. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving crrt: underdosing is overprevalent. *Se-*

- min Dial.* 2014;27(5):441–445. <https://doi.org/10.1111/sdi.12203>.
21. Hoff VM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: an update. *Ann Pharmacother.* 2020;54(1):43–55. <https://doi.org/10.1177/1060028019865873>.
22. Li L, Li X, Xia Y, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy. *Front Pharmacol.* 2020;11:786. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00786>.
23. Donadio C, Tognotti D, Caponi L, Paolicchi A.  $\beta$ -Trace protein is highly removed during haemodialysis with high-flux and super high-flux membranes. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0489-6>.

#### Сведения об авторах / Information about the authors

*Арте́м Влади́мирович Марухов* — канд. мед. наук, начальник отделения реанимации и интенсивной терапии кафедры нефрологии и эфферентной терапии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. SPIN-код: 6428-0402.

*Елена Викторовна Мурзина* — канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-7052-3665>. SPIN-код: 5188-0797.

*Artem V. Marukhov* — PhD in Medicine, Head of Intensive Care Unit of the Department of Nephrology and Efferent Therapy. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 6428-0402.

*Elena V. Murzina* — PhD in Biology, Senior Researcher of Research Laboratory of Medicinal and Environmental Toxicology, Research Center. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7052-3665>. SPIN-code: 5188-0797.

## Сведения об авторах / Information about the authors

*Михаил Владимирович Захаров* — канд. мед. наук, заместитель начальника кафедры нефрологии и эфферентной терапии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. SPIN-код: 4732-9877.

*Генрих Александрович Софронов* — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; научный руководитель. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-8587-1328>. SPIN-код: 7334-4881. E-mail: gasofronov@mail.ru.

*Людмила Владимировна Бурякова* — канд. биол. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского центра. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург. SPIN-код: 3355-9862.

*Максим Борисович Иванов* — д-р мед. наук, директор. ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург. SPIN-код: 1895-7062. E-mail: m.b.ivanov@toxicology.ru.

*Инна Константиновна Журкович* — канд. хим. наук, заведующая лабораторией токсикологической химии органических соединений. ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург. E-mail: zhurkovich@toxicology.ru.

*Екатерина Викторовна Островидова* — младший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии органических соединений. ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург.

*Mikhail V. Zakharov* — PhD in Medicine, Deputy Head of the Department of Nephrology and Efferent Therapy. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 4732-9877.

*Genrikh A. Sofronov* — MD, PhD, Professor, Member of the RAS, Head of the Research Laboratory of Medicinal and Environmental Toxicology, Research Center. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; Scientific Supervisor. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8587-1328>. SPIN-code: 7334-4881. E-mail: gasofronov@mail.ru.

*Lyudmila V. Buryakova* — PhD in Biology, Research Fellow of Research Laboratory of Military Surgery, Research Center. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 3355-9862.

*Maxim B. Ivanov* — MD, PhD, Director of the Institute of Toxicology. Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint Petersburg. SPIN-code: 1895-7062. E-mail: m.b.ivanov@toxicology.ru.

*Inna K. Zhurkovich* — PhD in Chemistry, Head of the Laboratory of Toxicological Chemistry of Organic Compounds of the Institute of Toxicology. Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zhurkovich@toxicology.ru.

*Ekaterina V. Ostrovidova* — Junior Researcher of the Laboratory of Toxicological Chemistry of Organic Compounds. Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia.

## ✉ Контактное лицо / Corresponding author

*Артем Владимирович Марухов* / *Artem V. Marukhov*  
E-mail: marukhov84@mail.ru