

УДК 615.038:615.28

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-231-240>

Регуляторные подходы к программе разработки лекарственных препаратов, применяемых для лечения инфекционных заболеваний

И. В. Лыскова*, О. И. Басова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Всемирная организация здравоохранения в феврале 2017 г. впервые опубликовала документ, содержащий перечень устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» — 12 видов бактерий, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья человека. В документе подчеркивается опасность, которую представляют грамотрицательные бактерии, устойчивые к действию сразу нескольких антибиотиков. В связи с этим очевидна актуальность разработки новых антибактериальных препаратов, а данный документ призван стать ориентиром и стимулом для научных исследований и разработок в области создания новых антибиотиков, которые помогут в решении масштабной проблемы устойчивости к противомикробным препаратам. Цель работы — определение основных регуляторных подходов к планированию программы доклинических и клинических исследований новых антимикробных препаратов. На основании актуальных требований и рекомендаций, действующих в Российской Федерации, и руководств Европейского агентства по лекарственным средствам, рассмотрены вопросы планирования программ разработки антибактериальных препаратов. Проанализированы основные этапы и особенности проведения доклинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения инфекционных заболеваний (специфическая активность *in vitro* и *in vivo*, фармакокинетическое-фармакодинамическое моделирование). Рассмотрены требования, предъявляемые к этапу клинических исследований данной группы препаратов, включая обоснование выбора клинически значимых конечных точек оценки безопасности и эффективности, дизайна исследования, статистического расчета.

Ключевые слова: антибактериальные препараты; бактерии; доклинические исследования; клинические исследования; множественная лекарственная устойчивость; эффективность; безопасность

Для цитирования: Лыскова ИВ, Басова ОИ. Регуляторные подходы к программе разработки лекарственных препаратов, применяемых для лечения инфекционных заболеваний. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):231–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-231-240>

***Контактное лицо:** Лыскова Ирина Викторовна; Lysikova@expmed.ru

Regulatory Approaches to the Development Programme for Medicines Used to Treat Infectious Diseases

I. V. Lysikova*, O. I. Basova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. In February 2017 the World Health Organization first published the list of antibiotic-resistant «priority pathogens» — a catalogue of 12 species of bacteria that pose the greatest threat to human health. The list highlights the danger posed by Gram-negative bacteria that are resistant to multiple antibiotics. Thus, the development of new antimicrobial medicines is becoming a pressing issue. The list is an important reference point and incentive to secure and guide research and development related to new antibiotics that will help solve the issue of growing global resistance to antimicrobial medicines. The aim of the study was to determine the main regulatory approaches to planning preclinical and clinical development programmes for new antimicrobial medicines. On the basis of current requirements and recommendations in force in the Russian Federation and guidelines of the European Medicines Agency, the issues of planning antimicrobial drug development programs were considered. The authors analysed the main stages and aspects of preclinical studies of medicines for infectious diseases (specific activity *in vitro* and *in vivo*, PK-PD modeling), as well as requirements for the clinical trial stage, including the rationale for the choice of clinically relevant efficacy and safety endpoints, study design, and statistical methods.

Key words: antimicrobial medicines; bacteria; preclinical studies; clinical studies; multiple drug resistance; efficacy; safety

For citation: Lysikova IV, Basova OI. Regulatory approaches to the development programme for medicines used to treat infectious diseases. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):231–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-231-240>

***Corresponding author:** Irina V. Lysikova; Lysikova@expmed.ru

Потребность в создании новых препаратов, обладающих противомикробной активностью, чрезвычайно велика, несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении инфекционных заболеваний. Инфекционные заболевания по-прежнему остаются угрозой для здоровья человека, являясь основной причиной смертности в развивающихся странах и серьезной проблемой для передовых стран [1]. Лекарственная устойчивость¹, в том числе множественная лекарственная устойчивость (multi-drug resistance, MDR), становится одной из основных проблем современной медицины [1–3]. Названные Всемирной организацией здравоохранения 12 видов бактерий разделены на три группы в зависимости от степени необходимости создания новых антибиотиков: «крайне приоритетные», «высокоприоритетные» и «среднеприоритетные». К крайне приоритетной группе относятся бактерии с MDR, которые представляют особенно серьезную опасность для пациентов больниц и лечебно-реабилитационных центров и пациентов, для лечения которых требуются медицинские устройства, такие как аппараты для искусственной вентиляции легких и венозные катетеры. В эту группу входят: *Acinetobacter baumannii* — устойчивы к карбапенемам; *Pseudomonas aeruginosa* — устойчивы к карбапенемам; *Enterobacteriaceae* — устойчивы к карбапенемам, вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), вызывающие тяжелые и часто смертельные инфекции, такие как инфекции кровотока и пневмонию. Во вторую группу входят: *Enterococcus faecium* — устойчивы к ванкомицину; *Staphylococcus aureus* — устойчивы к метициллину, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину; *Helicobacter pylori* — устойчивы к кларитромицину; *Campylobacter* spp. — устойчивы к фторхинолонам; *Salmonellae* — устойчивы к фторхинолонам; *Neisseria gonorrhoeae* — устойчивы к цефалоспорином, фторхинолонам. Среднеприоритетные: *Streptococcus pneumoniae* — не чувствительны к пенициллину; *Haemophilus influenzae* — устойчивы к ампициллину; *Shigella* spp. — устойчивы к фторхинолонам². При этом некоторые виды возбудителей, включая *Mycobacterium tuberculosis*, выделены в специальные программы.

Таким образом, очевидна актуальность разработки новых антимикробных препаратов. Для правильного планирования программы их разработки необходимо учитывать основные регуляторные подходы к доклиническим и клиническим исследованиям этой группы препаратов.

Цель работы — определение основных регуляторных подходов к планированию программы доклинических и клинических исследований новых антимикробных препаратов.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ *IN VITRO* И *IN VIVO* ИССЛЕДОВАНИЯ И ВОПРОСЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ (не включают оценку токсикологических свойств препарата)

Основными задачами этапа доклинической разработки новых антимикробных препаратов являются:

- выяснение механизма действия, определение спектра активности;

- определение типов инфекций, которые потенциально можно лечить с его помощью, и оценка распределения минимальных ингибирующих концентраций (МПК) для наиболее важных патогенов, имеющих отношение к заявленным показаниям³.

Значения МПК₅₀, МПК₉₀ и диапазон МПК должны быть представлены по видам и, при необходимости, по подгруппам (например, со специфическими механизмами устойчивости и без них), включая оценку возможного уровня лекарственной устойчивости. В некоторых случаях активность *in vitro* должна быть определена для клинических изолятов, полученных в течение пяти лет до подачи регистрационного досье. Для часто встречающихся патогенов необходимо протестировать несколько сотен изолятов каждого вида, в том числе с устойчивостью к известным классам антимикробных препаратов. Для редких патогенов/редко встречающихся механизмов резистентности или штаммов с MDR рекомендуется тестировать по крайней мере по 10 микроорганизмов каждого вида или с каждым механизмом резистентности и MDR. Необходимо отдельно оценивать *in vitro* противомикробную активность основных метаболитов, образующихся в организме человека⁴.

Механизм ингибирования для новых ингибиторов бета-лактамаз (ИБЛ) должен быть исследован с использованием широкого перечня бета-лактамаз. Необходимо подтвердить факт наличия собственной антибактериальной активности при клинически достижимых концентрациях в плазме у ИБЛ. Комбинация бета-лактамов (БЛ) и ингибиторов бета-лактамаз (БЛ/ИБЛ) должна быть протестирована на штаммах, устойчивых к одному БЛ, с использованием фиксированной концентрации ИБЛ или фиксированного соотношения БЛ и ИБЛ. Выбор метода тестирования должен обсуждаться с учетом фармакокинетического-фармакодинамического (ФК/ФД) индекса ИБЛ. При выборе режимов

¹ Кукес ВГ, ред. *Клиническая фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Kukes VG, ed. *Clinical pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]

² World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

³ Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products (EMA/CHMP/594085/2015).

⁴ Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3 (EMA/844951/2018 Rev. 3).

дозирования для доклинических моделей инфекций следует учитывать обоснование предложенной методики тестирования чувствительности *in vitro* и аргументировать применимость метода к диапазону доз для клинического применения⁵.

Стандартными исследованиями являются: исследование активности по времени гибели микроорганизмов; оценка МПК при наличии ряда механизмов устойчивости; оценка внутриклеточной противомикробной активности для патогенов с преимущественно внутриклеточным распределением; оценка степени связывания исследуемого лекарственного средства (ЛС) с белками плазмы человека для клинически значимых концентраций, а также измерение общих или свободных концентраций antimicrobного соединения в других жидкостях организма. МПК, используемые для анализа вероятности достижения целевых показателей (ВДЦП), обычно охватывают значения во всем наблюдаемом диапазоне и всегда должны включать значения в верхней части распределения МПК (МПК₉₀ и/или эпидемиологические предельные значения (ЭПЗ) для каждого интересующего вида патогенов)⁶.

ФК/ФД индекс. Для ЛС, обладающих активностью в отношении микроорганизмов, важнейшим показателем является ФК/ФД индекс, отражающий количественную взаимосвязь между величиной экспозиции исследуемого ЛС и микробиологической оценкой чувствительности патогена. Целевым показателем является такое значение ФК/ФД индекса, при котором достигается желаемый уровень прогнозируемого ответа. ФК/ФД индексы и их целевые показатели первоначально получают на этапе доклинических исследований, затем подтверждают/модифицируют их значения на основе данных клинических исследований (КИ)⁷.

В случае выявления в исследовании по времени гибели микроорганизмов зависимости противомикробной активности препарата от его концентрации основными для прогнозирования эффективности в ФК/ФД модельных системах являются отношения площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-24}) и/или максимальной концентрации в плазме (C_{max}) к МПК ($AUC_{0-24}/МПК$ и $C_{max}/МПК$). В случае выявления зависимости противомикробной активности препарата от времени воздействия основными параметрами оценки эффективности служат время на протяжении дозирования, в течение которого концентрация ЛС в плазме превышает МПК ($\%T > МПК$); отношение минимальной остаточной концентрации пре-

парата перед следующим введением дозы (C_{trough}) к МПК и/или отношение $AUC_{0-24}/МПК$ ⁸.

К специфическим доклиническим целевым ФК/ФД индексам относят: полный статический эффект, т.е. отсутствие снижения десятичного логарифма числа колониеобразующих единиц \log_{10} (КОЕ); снижение на единицу \log_{10} (КОЕ); снижение на две единицы \log_{10} (КОЕ). ФК/ФД индексы основываются на результатах доклинических исследований *in vivo* (животных моделях) и/или *in vitro*. Обычно тестируют 4–5 патогенов основных целевых родов или видов. Патогены, используемые в моделях, должны быть репрезентативны в отношении предполагаемого клинического применения, а также иметь значения МПК, перекрывающие значения верхнего диапазона для штаммов дикого типа. Большинство животных моделей — это модели на мышах. Дополнительные специализированные модели могут быть использованы в случаях менингита, внутриклеточных инфекций и таких микроорганизмов, как *M. tuberculosis* и *Listeria monocytogenes*⁹.

Популяционные фармакокинетические модели (ПФКМ) строятся для предсказания распределения исследуемого ЛС в организме человека и для последующего анализа взаимосвязи между экспозицией и ответом (В-О) в целевой популяции пациентов.

Резистентность. Патогены, для которых значения МПК необычайно высоки, должны быть изучены на предмет наличия механизмов резистентности. Для исследуемых ЛС нового класса в исследованиях чувствительности *in vitro* следует оценить вероятность возникновения перекрестной резистентности с лекарственными препаратами (ЛП) других классов. Рекомендуются, чтобы риск выработки устойчивости также оценивался в фармакодинамической модели *in vitro*¹⁰.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ

Клиническая фармакокинетика и ФК/ФД анализ. Фармакокинетические (ФК) данные, полученные у добровольцев/пациентов, имеют решающее значение для выбора потенциально эффективных схем дозирования. Определение целевых значений ФК/ФД индекса с последующей оценкой ВДЦП при помощи качественно выполненных симуляций на основе соответствующих ПФКМ может служить заменой поисковых КИ по подбору дозы, особенно в случае патогенов с MDR и/или редких инфекций. ПФКМ строятся по ФК данным здоровых добровольцев, у которых возможен интенсивный отбор проб после однократного или многократного

⁵ Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3 (EMA/844951/2018 Rev. 3).

⁶ Там же.

⁷ Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products (EMA/CHMP/594085/2015).

⁸ Там же.

⁹ Там же.

¹⁰ Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3 (EMA/844951/2018 Rev. 3).

приема исследуемого ЛС. При необходимости может быть оценено влияние почечной и/или печеночной недостаточности на фармакокинетику ЛС. Между здоровыми добровольцами и пациентами могут наблюдаться следующие важные различия: более высокая внутрииндивидуальная вариабельность ФК параметров у пациентов даже при отсутствии значительных изменений функции органов и/или изменений концентрации белка в плазме, выраженной влиянием различных клинических характеристик на значения ФК параметров¹¹.

Когда целевые значения ФК/ФД индексов идентифицированы на доклиническом этапе, необходимо оценить, применимы ли они к типичной популяции пациентов. Учитывая, что ФК данные пациентов на момент проведения симуляций могут отсутствовать или могут быть представлены в ограниченном количестве, применяют статистический подход для моделирования индивидуальных ФК профилей пациентов, для которых входные данные включают оценки средних значений для ФК параметров и дисперсии каждого из них. Общее число пациентов в модели должно быть рассчитано на основе вариабельности данных и сложности самой модели¹².

Определение вероятности достижения целевых показателей. Используя моделирование, можно оценить вероятность достижения целевых показателей ФК/ФД индексов, когда МПК исследуемого ЛС находится в пределах диапазона, наблюдаемого для основных патогенов, имеющих отношение к предполагаемому клиническому применению. Результаты моделирования должны быть представлены для каждого рода, вида или группы микроорганизмов:

- по выбранным значениям МПК исследуемого ЛС;
- по целевому ФК/ФД индексу, вызывающему прекращение размножения, по уничтожению патогенов на 1 или 2 единицы \log_{10} (КОЕ).

Для потенциально опасных для жизни инфекций (например, госпитальная пневмония, включая ИВЛ-ассоциированную) с низкой частотой самопроизвольного разрешения ожидается, что будет выбран целевой ФК/ФД индекс, при котором происходит снижение \log_{10} (КОЕ) как минимум на единицу. Однако, по возможности, следует проводить моделирование, при котором происходит снижение \log_{10} (КОЕ) на 2 единицы от исходного уровня. Для инфекций, связанных с более низкой нагрузкой на организм и/или при наличии возможности излечения с помощью противомикробной терапии в со-

четании с другими видами терапевтического вмешательства (например, использование хирургического вмешательства), может считаться достаточным целевой ФК/ФД индекс, характеризующий полный бактериальный стазис¹³.

В целях выявления потенциально эффективных схем дозирования с помощью МПК исследуемого ЛС в верхней части распределения патогена дико-го типа (например, включая МПК₉₀ и/или ЭПЗ) обычно ожидается, что предлагаемый режим дозирования обеспечивает ВДЦП > 90 % на основе выбранного целевого ФК/ФД индекса. Еще более высокая ВДЦП может считаться подходящей, если исследуемый ЛП предложен для лечения опасных для жизни инфекций, для которых эффективные ЛС уже доступны. ВДЦП < 90 % может быть приемлема в некоторых случаях: если известно, что доза, необходимая для достижения > 90 % ВДЦП, плохо переносится. В противном случае необходимо обоснование приемлемости ВДЦП < 90 % на основании таких фактов, как низкая степень тяжести данного заболевания или очень небольшое количество патогенов с МПК в верхней части диапазона¹⁴.

Анализ оценки клинического воздействия-ответа. Для обеспечения возможности последующего анализа показателя В-О следует выбрать схему отбора ФК проб, которая будет использоваться в КИ, для получения точных и правильных оценок ФК параметров. Анализ В-О может использоваться для описания взаимодействия между МПК исследуемого ЛС для патогена(ов), ФК параметрами и исходами лечения. Понимание взаимосвязи В-О помогает идентифицировать клинические ФК/ФД индексы и их целевые значения, что обеспечивает дополнительную поддержку в выборе адекватных схем дозирования, первоначально выбранных по значениям доклинических ФК/ФД индексов¹⁵.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Отбор пациентов в КИ. Пациенты могут быть включены в КИ эффективности и безопасности на основании клинических данных и результатов соответствующих диагностических и микробиологических исследований (микроскопия и/или микробиологический посев). Критерии включения/невключения должны устанавливать ограничение в продолжительности и/или количестве доз предшествующей антимикробной терапии¹⁶.

Определение дозового режима. КИ по подбору доз следует проводить для антимикробных препаратов

¹¹ Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products (EMA/CNMP/594085/2015).

¹² Там же.

¹³ Там же.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

¹⁶ Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3 (EMA/844951/2018 Rev. 3).

несистемного действия (для местного применения, ингаляционные, внутрикишечные). В остальных случаях определение ФК/ФД индекса с последующей оценкой ВДЦП при помощи качественно выполненных симуляций на основе соответствующих ПФКМ может служить заменой поисковых КИ по определению дозы, особенно в случае патогенов с MDR и/или редких инфекций. Продолжительность курса терапии должна обосновываться фармакокинетикой исследуемого ЛС и имеющимися клиническими данными¹⁷.

В случае наличия лекарственных форм как для парентерального, так и для перорального введения можно предусмотреть перевод пациента на пероральное лечение после минимального курса внутривенного введения данного ЛС. Если ФК данные и ФК/ФД анализ указывают на то, что ВДЦП является достаточной и схожей между двумя путями введения, то результаты КИ, в которых предусмотрено два режима, могут служить основой для регистрации указанных лекарственных форм ЛС по исследуемому показанию(-ям). В некоторых случаях рекомендуется указать в протоколе КИ о запрете перехода на последующую пероральную терапию. Если такой переход осуществим, рекомендуется проводить парентеральную терапию исследуемым ЛС в течение не менее 5 сут независимо от типа инфекции¹⁸.

В протоколе могут быть указаны любые дополнительные ЛП, которые имеют спектр активности, не перекрывающийся или минимально перекрывающийся со спектром исследуемого ЛС. Если возникает необходимость добавить к схеме терапии ЛП перекрывающий спектр исследуемого ЛС, то его следует отдельно оценивать при другом типе инфекции, для которой монотерапия считается достаточной¹⁹.

В КИ с активным контролем, в которых сравнивают исследуемую схему БЛ/ИБЛ для доказательства преимущества от добавления ИБЛ, важно провести дополнительный анализ в подгруппе пациентов, инфицированных патогенами, продуцирующими бета-лактамазы, которые не чувствительны к БЛ, но чувствительны к БЛ/ИБЛ. Предполагается, что большая часть доказательной базы по схемам дозирования ИБЛ будет получена из ФК/ФД анализа.

Сбор образцов. Соответствующие образцы должны быть получены до начала лечения, через заранее определенные промежутки времени с момента рандомизации, но так, чтобы не превышать 24 ч до или 12 ч после первой назначенной дозы.

Посев и выделение культуры возбудителя следует проводить по возможности всегда. Если использование культурального метода вызывает затруднения, применяют другие тесты (например, серологические для *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydomphila* spp.)²⁰.

Двойные слепые исследования. Предпочтительным дизайном КИ антимикробных препаратов является формат двойных слепых рандомизированных исследований. Если по техническим причинам не представляется возможным проведение КИ в указанном формате, то необходимо гарантировать, что врачи, которые производят оценку клинических результатов и сообщают о нежелательных явлениях (НЯ), не обладают информацией о назначенном пациенту лечении. Итоговую оценку исходов по всем популяциям должны проводить члены независимого комитета, которым также не должны быть доступны сведения о назначенных пациенту исследуемых препаратах²¹.

Прерывание назначенной терапии. В общем, не рекомендуется отмечать в протоколе возможность прерывания пациентами назначенной терапии, основываясь только на анализе микробиологической культуры и ее чувствительности к ЛС, в некоторых случаях (отсутствие улучшения, значительный риск для пациента) терапия может быть отменена²².

Оценка исходов. Длительность терапии, визит окончания терапии (ЕОТ), визит оценки излечения (ТОС) и время проведения остальных визитов, на которых должны оцениваться исходы лечения, следует выбирать в соответствии с типом исследуемой инфекции и ФК характеристиками исследуемого ЛС и активного контроля. Визит ТОС должен происходить в течение заранее определенного временного интервала после рандомизации. Желательно проводить дальнейшее наблюдение (1–2 недели после ТОС), особенно для видов инфекций, характеризующихся высокой частотой рецидивов²³.

Первичный анализ эффективности. В исследованиях, которые имеют клиническую первичную конечную точку, первичный анализ должен проводиться в популяции всех рандомизированных пациентов (intent-to-treat, ИТТ). В исследованиях, имеющих микробиологическую или комбинированную первичную конечную точку ответа на лечение, первичный анализ следует проводить в микробиологической ИТТ-популяции (mИТТ). Необходимо запланировать в протоколе анализ чувствительности полученных результатов к влиянию определенных

¹⁷ Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3 (EMA/844951/2018 Rev. 3).

¹⁸ Там же.

¹⁹ Там же.

²⁰ Там же.

²¹ Там же.

²² Там же.

²³ Там же.

факторов (отмена из-за неудачи лечения, развитие НЯ и серьезных НЯ, дополнительная антибактериальная терапия до визита ТОС, определенные вмешательства) на выводы исследования²⁴.

Вторичный анализ эффективности. Проводится для всех рандомизированных пациентов, которые получили, по крайней мере, одну дозу назначенного ЛС в заранее определенных популяциях и подгруппах, которые могут представлять интерес (клинические и микробиологические результаты на каждом визите; микробиологические результаты по патогенам; клинические и микробиологические результаты по подгруппам пациентов; анализ других конечных точек, таких как смертность от всех причин; и др.)²⁵.

Анализ случаев неудач. Отчеты о КИ должны включать комплексный анализ клинических неудач, целью которого является выяснение влияния в этих случаях индивидуальных характеристик пациента и/или сочетания факторов хозяина/патогена/течения заболевания. Любые обнаруженные факторы должны быть описаны и проанализированы, включая проведение В-О анализа²⁶.

ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования не меньшей эффективности. Данный вид КИ приемлем в случае, когда существует зарегистрированный ЛП для лечения целевой инфекции в рамках КИ, для которого известна величина лечебного эффекта по сравнению с плацебо. При выборе границы не меньшей эффективности следует учитывать необходимость косвенной демонстрации превосходства исследуемого ЛС над отсутствием антибактериальной терапии и принимать во внимание клиническую значимость величины различий между исследуемым ЛП и контролем. Исторические данные могут использоваться для оценки эффекта отсутствия лечения, но применимость таких данных к проспективному рандомизированному исследованию, отражающему современную медицинскую практику, может быть сомнительной.

Собранные по данным европейского Руководства по оценке лекарственных средств, предназначенных для лечения бактериальных инфекций²⁷, примеры КИ не меньшей эффективности при терапии инфекций с определенной локализацией приведены в таблице 1.

Исследования превосходства. Демонстрация превосходства над плацебо или активным контролем требуется при отсутствии зарегистрированного ЛП сравнения или стандарта лечения для исследуемой инфекции, а также в случае, когда эффект лечения для любого зарегистрированного ЛП или стандарта

лечения неизвестен или считается сомнительным. Например, эффект лечения не был оценен в адекватно спланированном плацебо-контролируемом исследовании, которое соответствовало бы действующим клиническим стандартам. Демонстрация превосходства над плацебо возможна при самоограничивающихся инфекциях с короткой продолжительностью и низким риском осложнений.

Ниже перечислены требования к дизайну КИ превосходства для инфекций с определенной локализацией.

- **Острый бактериальный синусит:** рекомендуется проводить по крайней мере одно КИ в популяции пациентов с синуситом, диагностированным с помощью методов визуализации, с микробиологическим посевом образцов, полученных с помощью пункции. Первичный анализ должен проводиться у пациентов с релевантным исходным патогеном (mITT); за положительный исход принимается разрешение клинических признаков и симптомов на визите ТОС.

- **Бактериальные обострения хронического бронхита или бронхоэктатическая болезнь, не связанная с муковисцидозом:** у соответствующих критериям включения пациентов должно возникнуть обострение заболевания, требующее антибактериальной терапии. Первичный анализ должен проводиться на популяции ITT, первичный критерий эффективности — клинический успех. Клинический успех может быть определен как устранение признаков и симптомов обострения и/или возврат к исходному состоянию.

- **Инфекции кожи и мягких тканей:** в КИ ЛС, предназначенных для системного введения или местного применения на коже, как правило, ожидается демонстрация превосходства над плацебо. Отдельные КИ должны проводиться при определенных типах инфекции, таких как импетиго, инфекции поверхностных ран и инфицированные дерматозы. Кроме того, из-за различий в патогенезе и лечении различных дерматозов рекомендуется изучать эффекты исследуемых ЛС в отдельных КИ при таких состояниях, как инфицированный атопический дерматит и инфекционное обострение при псориазе. Первичный анализ должен проводиться в mITT; за положительный исход принимается исчезновение клинических признаков и симптомов на визите ТОС. Время до разрешения инфекции, которое можно оценить в конце курса лечения, может быть приемлемой первичной конечной точкой при лечении инфекций с высокой частотой самопроизвольного разрешения, таких как инфицированные поверхностные раны²⁸.

²⁴ Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3 (EMA/844951/2018 Rev. 3).

²⁵ Там же.

²⁶ Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products (EMA/CHMP/594085/2015).

²⁷ Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3 (EMA/844951/2018 Rev. 3).

²⁸ Там же.

Таблица 1. Требования к дизайну клинических исследований не меньшей эффективности для разных типов инфекций
Table 1. Requirements for non-inferiority study designs for different types of infections

Тип инфекции Type of infectious disease	Популяция пациентов, включенных в клинические исследования Patient selection criteria	Первичный анализ Primary analysis
<p>Острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей</p> <p>Acute bacterial skin and soft tissue infections</p>	<p>Критерии включения: целлюлит, рожистое воспаление, раневые инфекции (травматические или послеоперационные) и крупные абсцессы; необходимо указать минимальную площадь инфекционного очага или предполагаемый размер абсцесса. Доля пациентов с абсцессами должна быть ограничена ($\approx 30\%$), и в протоколе должен быть указан промежуток времени (например, 24–48 ч) с момента randomизации, в течение которого должен быть выполнен хирургический или чрескожный дренаж.</p> <p>Критерии не включения: пациенты с тяжелыми некротическими или инфекционными поражениями, остеомиелитом, септическим артритом.</p> <p>Требуется проведение отдельного КИ по показанию «диабетическая стопа».</p> <p>Inclusion Criteria: cellulitis, erysipelas, wound infections (traumatic or post-surgical), and major abscesses. The minimum affected area or the estimated size of the abscess should be specified.</p> <ul style="list-style-type: none"> - the proportion of patients with abscesses should be limited ($\approx 30\%$); - the protocol should define the time window (e.g. 24–48 h) after randomisation within which surgical or percutaneous drainage should be performed. <p>Exclusion Criteria: severe necrotising infections, osteomyelitis, septic arthritis. It is preferred that separate trials are conducted to support treatment of diabetic foot infections.</p>	<p>Клинический исход в популяции ИТТ на визите ТОС; граница не меньшей эффективности — 10 %.</p> <p>Clinical outcome in the ITT population at the TOC visit; using a non-inferiority margin of — 10 %.</p>
<p>Внебольничная пневмония</p> <p>Community-acquired pneumonia (CAP)</p>	<p>Критерии включения: наличие рентгенограммы грудной клетки, полученной в течение 48 ч до включения пациента в КИ, с наличием новых инфильтратов с долевым или мультидолевым расположением, проявление установленных протоколом характерных клинических симптомов (по крайней мере, трех-четырёх): кашля, гнойной мокроты, одышки, тахипноэ, боли в груди, а также, по крайней мере, одна характерная находка при перкуссии и/или аускультации.</p> <p>Исходное состояние пациентов также может быть описано при помощи шкал (например, шкала CURB-65). Пациенты должны быть отнесены к определенному классу по шкале оценки исходов (шкала PORT). Если лечение начинается с внутривенного введения ЛП: минимальный балл по шкале PORT III, при этом 25 % пациентов с баллом >III по PORT. Приемлемо исключать пациентов с PORT V, которым требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии.</p> <p>Если лечение начинается с перорального введения ЛП: минимальный балл по PORT II или III, при этом 50 % пациентов должны быть с баллом III по шкале PORT. Необходимо стратификация в зависимости от возраста <65 лет и ≥ 65 лет и от балла по шкале PORT.</p> <p>Критерии не включения: пневмония, вторичная по отношению к аспирации или специфической обструкции, муковисцидоз.</p> <p>Inclusion Criteria: a chest radiograph obtained within 48 hours prior to enrolment should show new infiltrates in a lobar or multilobar distribution. Patients should demonstrate a protocol-defined minimum number (e.g. at least 3–4) of distinct clinical symptoms: cough, purulent sputum, dyspnoea, tachypnoea, pleuritic chest pain, and at least one characteristic finding on percussion and/or auscultation. The baseline status of patients can also be described using scoring systems (e.g. CURB-65). Patients should be assigned to a specific class according to the outcome system (PORT system). When treatment is to be initiated by the intravenous route, eligible patients should have a minimum PORT score of III, and 25 % of patients should have a PORT score of >III. It may be appropriate to exclude patients with a PORT score of V who require immediate Intensive Unit Care admission. When treatment is to be initiated by the oral route, patients should have a minimum PORT score of II or III, and 50 % of patients should have a PORT score of III. Stratification of enrolment according to age <65 years and ≥ 65 years and PORT score is required.</p> <p>Exclusion Criteria: pneumonia that is secondary to aspiration or specific obstruction, cystic fibrosis.</p>	<p>Клинический исход в популяции ИТТ на визите ТОС; граница не меньшей эффективности — 10 %.</p> <p>Clinical outcome in the ITT population at the TOC visit; using a non-inferiority margin of — 10 %.</p>

Тип инфекции Type of infectious disease	Популяция пациентов, включенных в клинические исследования Patient selection criteria	Первичный анализ Primary analysis
<p>Госпитальная и ИВЛ-ассоциированная пневмония</p> <p>Hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP)</p>	<p>Либо отдельные КИ по каждому показанию (причем доказательство эффективности при ИВЛ-ассоциированной пневмонии может переноситься на госпитальную пневмонию, но не наоборот) или КИ для двух нозологий, при этом около 30 % пациентов должны быть с диагнозом ИВЛ-ассоциированная пневмония.</p> <p>Критерии включения: пациенты с диагнозом госпитальной пневмонии должны иметь длительность госпитализации не менее 48 ч до появления первых симптомов или симптомов появляющихся в течение 7 сут после выписки. Минимальное количество характерных клинических симптомов аналогично внебольничной пневмонии плюс новый инфильтрат на рентгенограмме. Для пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией — нахождение на ИВЛ (через эндотрахеальную/назотрахеальную трубку) минимум 48 ч.</p> <p>Дополнительные критерии включения: баллы по шкале CPIS ~ 6, PaO₂ < 60 мм рт. ст., SaO₂ < 90 %, ↓ PaO₂/FiO₂. Могут использоваться ограничения и по другим шкалам: SOFA, MODS, APACHE II.</p> <p>Критерии исключения: пациенты, обследованные только в условиях неотложной помощи; пациенты, находившиеся только на вентиляции с положительным давлением без интубации.</p> <p>Studies may be confined to a particular type of pneumonia (a convincing demonstration of efficacy in VAP could support an indication that includes HAP but not vice versa), or include patients with either HAP or VAP (about 30 % of the patients should have VAP).</p> <p>Inclusion Criteria: patients with HAP should have been hospitalised for at least 48 hours before onset of the first signs or symptoms or these should occur within 7 days of hospital discharge. Patients should demonstrate a minimum number of clinical symptoms as suggested for CAP plus a new infiltrate on chest radiograph. Patients with VAP should have received mechanical ventilation via an endotracheal or nasotracheal tube for at least 48 hours. Additional inclusion criteria: CPIS of ~ 6, PaO₂ < 60 mm Hg, SaO₂ < 90 %, ↓ PaO₂/FiO₂ ratio. Other scoring systems may be applied, such as SOFA, MODS, APACHE II.</p> <p>Exclusion Criteria: patients who have only been assessed in an emergency care setting, patients receiving only positive pressure ventilation without intubation.</p>	<p>Клинический исход в популяции ИТТ на визите ТОС; граница не меньшей эффективности — 12,5 %.</p> <p>Clinical outcome in the ITT population at the TOC visit; using a non-inferiority margin of — 12.5 %.</p>
<p>Осложненная интраабдоминальная инфекция</p> <p>Complicated intra-abdominal infection</p>	<p>Критерии включения: осложненная интраабдоминальная инфекция, задокументированная во время проведения лапаротомии, лапароскопии или чрескожного дренижа. Примеры диагнозов: перфорация желчного пузыря, дивертикулита или аппендикса; вторичный посттравматический перитонит и абсцессы, связанные с любым из этих состояний. Доля пациентов с аппендицитом не должна превышать 50 %, и необходима стратификация по его наличию.</p> <p>Критерии исключения: перфорация желудка и тонкой кишки при условии отсутствия установленного вторичного инфекционного процесса в брюшной полости.</p> <p>Inclusion Criteria: complicated intra-abdominal infection established during laparotomy, laparoscopy or percutaneous drainage. Suitable diagnoses include: perforations of the gall bladder, a diverticulum or the appendix; established peritonitis secondary to trauma, and abscesses associated with any of these conditions. The proportion of patients with appendicitis should not exceed 50 % and patients should be stratified according to infection type.</p> <p>Exclusion Criteria: patients with perforations of the stomach and small intestine (unless there is evidence of an established secondary infectious process within the abdominal cavity).</p>	<p>Клинический исход в mITT на визите ТОС; граница не меньшей эффективности — 10 %.</p> <p>Clinical outcome in the microbiological-ITT population at the TOC visit; using a non-inferiority margin of — 10 %.</p>
<p>Осложненные инфекции мочевыводящих путей и острый пиелонефрит</p>	<p>Или отдельные КИ по каждому показанию, или одно КИ для двух нозологий, при этом как минимум 30 % от общего числа включенных пациентов должно быть по каждой из нозологий.</p> <p>Критерии включения: минимум одно из условий: постоянный урегральный (не чрескожный) катетер, задержка мочи, obstructing мочевого пузыря путей, нейротгенный мочевого пузыря. Пиурия (≥ 10 лейкоцитов/мм³) в подводящих образцах свежей мочи или результаты микробиологического посева. Минимальное количество симптомов: боль в боку, боль в животе, боль в надлобковой области, дизурия, позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание.</p> <p>Критерии исключения: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, симптомы простатита, подвздошные петли.</p>	<p>Частота комбинированного клинического и микробиологического ответа, соответствующего критериям успешного исхода лечения (определяемого как < 10⁵ КОЕ/мл в моче, полученной на визите ТОС) в mITT популяции на визите ТОС; граница не меньшей эффективности — 10 %.</p> <p>Пациенты, составляющие mITT, должны иметь > 10⁵ КОЕ/мл одного или не более двух релевантных патогенов в исходном образце мочи. Патогены должны быть идентифицированы до уровня вида.</p>

Тип инфекции Type of infectious disease	Популяция пациентов, включенных в клинические исследования Patient selection criteria	Первичный анализ Primary analysis
Complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis	Clinical trials may be confined to a particular infection or may cover two infections (at least 30 % of the patients enrolled should have either infection). Inclusion Criteria: patients should have at least one of the following: indwelling urethral (i.e. not percutaneous) catheter, urinary retention, urinary obstruction or neurogenic bladder. Enrollment should be based on documented pyuria (≥ 10 WBCs/mm ³) in suitable fresh urine samples, or microbiological culture results. Minimum number of symptoms: flank pain, abdominal pain, pubic pain, dysuria, urinary frequency or urgency. Exclusion Criteria: patients with ileal loops, vesico-ureteric reflux, and signs and symptoms suggesting prostatitis.	Combined clinical and microbiological success rate (defined as $< 1 \times 10^5$ CFU/mL in a urine sample collected during the TOC visit) in the microbiological-ITT population at the TOC visit; using a non-inferiority margin of — 10 %. Patients eligible for the mITT population should have $> 1 \times 10^5$ CFU/mL of one or, maximum, two relevant pathogens in the baseline urine sample. Pathogens should be identified at the species level.
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	Критерии включения: пациенты женского пола с острым циститом, у которых должны наблюдаться следующие симптомы: дизурия, учащенное мочеиспускание, позывы к мочеиспусканию вплоть до недержания мочи. Подтвержденная пиурия (≥ 10 лейкоцитов/мм ³) в образце свежей мочи, полученной на середине акта мочеиспускания, или результаты microbiологического посева.	Частота комбинированного клинического и microbiологического ответа, соответствующего критериям успешного исхода лечения (определяемого как $< 10^5$ КОЕ/мл в моче, полученной на визите ТОС) в mITT на визите ТОС; граница не меньшей эффективности — 10 %. Пациенты, составляющие mITT, должны иметь $> 10^5$ КОЕ/мл одного релевантного патогена в исходном образце мочи. Патогены должны быть идентифицированы до уровня вида. Combined clinical and microbiological success rate (defined as $< 1 \times 10^5$ CFU/mL in a urine sample collected during the TOC visit) in the microbiological-ITT population at the TOC visit; using a non-inferiority margin of — 10 %. Patients eligible for the mITT population should have $> 1 \times 10^5$ CFU/mL of one relevant pathogen in the baseline urine sample. Pathogens should be identified at the species level.
Uncomplicated urinary tract infections	Inclusion Criteria: female patients with acute cystitis should have a minimum number of symptoms, such as dysuria, urinary frequency and urgency verging on incontinence. Patients may be enrolled before microbiological culture results are available based on documented pyuria (≥ 10 WBCs/mm ³) in a mid-stream specimen of urine.	Микробиологическая эрадикация в mITT на визите ТОС; граница не меньшей эффективности — 10 %. Пациенты, составляющие mITT, должны иметь положительный результат обнаружения <i>Neisseria gonorrhoeae</i>.
Неосложненная гонорея	Критерии включения: признаки гонококкового цервицита или уретрита на основании обнаружения характерных грамотрицательных диплококков в уретральном или цервикальном отделяемом или мазках. Если в исследовании включены пациенты с симптомами ректальной или фарингеальной тономрии, отделение или в сочетании с уретральной или цервикальной инфекцией, рекомендуется проводить стратификацию по месту локализации инфекции при randomизации. Визит ТОС может проводиться в течение одной недели (например, 3–4 сут) после завершения лечения в целях максимального увеличения доли пациентов с подтвержденными случаями эрадикации возбудителя. Следует предусмотреть отсроченный по времени визит follow-up, чтобы зафиксировать случаи поздних рецидивов, реинфекций или новых случаев заражения другими патогенами. Inclusion Criteria: patients with evidence of gonococcal cervicitis or urethritis supported by characteristic Gram-negative diplococci found in urethral or cervical fluids or swabs.	Microbiological eradication in the microbiological-ITT population at the TOC visit; using a non-inferiority margin of — 10 %. Patients eligible for the mITT population should have a positive culture result for <i>N. gonorrhoeae</i> .
Uncomplicated gonorrhoea	If the study includes patients with symptoms of rectal or pharyngeal gonorrhoea — alone or in conjunction with urethral or cervical infection, the patients should be stratified during randomisation according to the site of infection. The TOC visit may be performed within one week (e.g. 3–4 days) after treatment to maximise the proportion of patients with documented eradication of the infection. A late follow-up visit should be planned to capture late relapses, re-infections or new infections.	Microbiological eradication in the microbiological-ITT population at the TOC visit; using a non-inferiority margin of — 10 %. Patients eligible for the mITT population should have a positive culture result for <i>N. gonorrhoeae</i> .

Примечание. КИ — клинические исследования; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИТТ — популяция всех рандомизированных пациентов, для которых имеются данные microbiологических исследований; ТОС — визит оценки излечения; SOFA — балльная шкала оценки полиорганных недостаточности у пациентов с септическим синдромом; MODS — шкала оценки полиорганных дисфункций; APACHE II — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II; CPIS — клиническая шкала оценки инфекции легких; PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови; SaO₂ — индекс сатурации; PaO₂/FiO₂ — индекс оксигенации; PORT — индекс тяжести пневмонии по шкале исследования исходов пневмонии; CURB-65 — шкала количественной оценки тяжести пневмонии; КОЕ — колониобразующая единица.
Note. VAP — ventilator-associated pneumonia; ITT — intention-to-treat population; mITT — microbiological ITT-population; TOC — test-of-cure visit; SOFA — Sepsis Organ Failure Assessment; MODS — Multiple Organ Dysfunction Score; APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CPIS — Clinical Pulmonary Infection Score; PaO₂ — partial pressure of oxygen in the arterial blood; SaO₂ — oxygen saturation; PaO₂/FiO₂ — oxygenation index; PORT — Pneumonia Outcomes Research Team; CURB-65 — Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood; CFU — colony-forming unit.

Такие первичные точки эффективности, как клиническое излечение или смертность, приняты регуляторными органами во всем мире, но, несмотря на это, имеют ряд недостатков. Например, субъективность в оценке показателя «клиническое излечение» за счет различий в его определении, особенно в отношении тяжелобольных пациентов, проявления симптомов у которых могут быть связаны с другими интеркуррентными заболеваниями; требование большого размера выборки для показателя «общая смертность», лишь частично связанного непосредственно с самим инфекционным процессом. В результате дизайны КИ создаются с учетом возможных затруднений с оценкой конечных точек, что приводит к тому, что спонсоры исключают пациентов с высоким риском смерти, сужая популяцию узко заданными критериями включения. Учитывая, что предполагаемое показание к применению исследуемого препарата охватывает не в последнюю очередь именно таких пациентов, указанные КИ не отвечают концепции «pragmatic clinical trial», предполагающей максимальное соответствие клинической действительности. Это довольно критично, учитывая, что существует общемировая потребность именно в новых антимикробных препаратах для лечения тяжело протекающих инфекций и инфекций с MDR. Помимо этого, в случае разработки антимикробных препаратов с новым механизмом действия требуются иные подходы к оценке их эффективности и безопасности. Например, в случае ЛП, воздействующих на человеческий микробиом, усиливающих иммунный ответ, потенцирующих действие давно используемых в клинической практике препаратов. При клинической разработке подобных инновационных препаратов (бактериофагов, опсонизирующих моноклональных антител, систем адресной доставки, антибактериальных пептидов, полученных из дефензинов насекомых, и т.д.), спонсоры сталкиваются с различными про-

блемами: отсутствием подходящих валидированных животных моделей, неприменимостью МПК, затруднениями с выбором популяции для КИ, необходимостью расширенного доказательства безопасности и доказательства эффективности с гипотезой превосходства. Поэтому в настоящее время на первый план выходят расширенные доклинические исследования и математическое моделирование на ранних фазах [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, чтобы стимулировать проведение КИ новых противомикробных препаратов, обеим сторонам диалога — представителям фармацевтической отрасли и регуляторным органам — необходимо принимать во внимание современные подходы к программе доклинических и клинических исследований данных ЛС. Необходимо, учитывая проблему множественной лекарственной устойчивости патогенов, четко планировать исследования как на этапах изучения специфической активности нового препарата в условиях *in vitro* и *in vivo* и фармакокинетического-фармакодинамического моделирования, так и при выборе дизайна исследования и клинически значимых конечных точек оценки безопасности и эффективности.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shallcross LJ, Davies SC. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):2883–5. <https://doi.org/10.1093/jac/dku346>
2. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
3. Решетько ОВ, Якимова ЮН. Инновационные антибиотики для системного применения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015;17(4):272–85. [Reshetko OV, Yakimova YuN. New systemic antimicrobials. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;17(4):272–85 (In Russ.)]
4. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015;21(5):319–29. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Лысикова Ирина Викторовна, канд. мед. наук. *Irina V. Lysikova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7032-5957>
Басова Ольга Игоревна. *Olga I. Basova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6300-2092>

Статья поступила 28.03.2019
После доработки 27.06.2019
Принята к печати 19.11.2019

Article was received 28 March 2019
Revised 27 June 2019
Accepted for publication 19 November 2019