

**ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ УСТОЙЧИВОСТИ  
К АНТИ-MRSA-АНТИБИОТИКАМ.**

**RISK FACTORS FOR ANTI-MRSA DRUG RESISTANCE /  
Y. ABE, K. SHIGEMURA\*, H. YOSHIDA, M. FUJISAWA,  
S. ARAKAWA // INTERNATIONAL JOURNAL  
OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 40: 5: 423—426.**

Инфекции, обусловленные метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), в последнее время широко распространены и трудно поддаются контролю, частично из-за плохого состояния больных. В ретроспективное исследование взаимосвязи между клиническими факторами риска и устойчивостью к анти-MRSA-антибиотикам были включены больные с MRSA-инфекциями из университетской больницы г. Кобе, Япония, за 2009 г. Исследовали взаимосвязь между различными клиническими факторами риска, в частности концентрацией ДНК MRSA-бактерий, и значениями МПК анти-MRSA-антибиотиков. Всего в исследование были включены 44 пациента с выделенным MRSA из крови ( $n=23$ ), мочи ( $n=12$ ) или слизистой носа ( $n=9$ ). К линезолиду (LZD) был устойчив только 1 штамм, у которого при аналитическом типировании фаговой открытой считывающей рамки была выявлена стафилококковая хромосомная кассета *mec* (SCC*mec*) типа IIa. Статистический анализ показал, что существует значимая связь между концентрацией ДНК MRSA-бактерий, наличием рака, искусственной вентиляцией лёгких и соответственно МПК LZD ( $p=0,0058$ ) и арбекацина (ABK) ( $p=0,0003$ ), хинупристина/дальфопристина (Q/D) ( $p=0,0500$ ) и ABK ( $p=0,0133$ ), Q/D ( $p=0,0198$ ) и ванкомицина ( $p=0,0036$ ). Установлено, что концентрация бактериальной ДНК, рак и искусственная вентиляция лёгких являются существенными факторами риска снижения чувствительности к анти-MRSA-антибиотикам; устойчивым к линезолиду был один штамм. По мнению авторов, для предотвращения распространения MRSA-инфекций необходимы дальнейшие исследования и наблюдения за MRSA-инфекциями.

\* Division of Urology, Department of Organ Therapeutics, Faculty of Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan.

**ГЕНОТИП СТАФИЛОКОККОВОЙ ХРОМОСОМНОЙ  
КАССЕТЫ MEC МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) ВЛИЯЕТ  
НА ИСХОД У БОЛЬНЫХ С ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ  
MRSA-БАКТЕРИЕМИЕЙ НЕЗАВИСИМО  
ОТ ЗНАЧЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ  
КОНЦЕНТРАЦИИ ВАНКОМИЦИНА.**

**METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
(MRSA) STAPHYLOCOCCAL CASSETTE CHROMOSOME  
MEC GENOTYPE EFFECTS OUTCOMES OF PATIENTS  
WITH HEALTHCARE-ASSOCIATED MRSA BACTEREMIA  
INDEPENDENTLY OF VANCOMYCIN MINIMUM  
INHIBITORY CONCENTRATION / S.-Y. CHEN, C.-H. LIAO,  
J.-L. WANG, W.-C. CHIANG, M.-S. LAI, W.-C. CHIE,  
W.-J. CHEN, S.-C. CHANG, PO-R. HSUEH\* // CLINICAL  
INFECTIOUS DISEASES 2012; 55: 10: 1329—1337.**

В последнее время было показано, что внебольничные метициллиноустойчивые *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) менее вирулентны, чем традиционные внутрибольничные (HA-MRSA) штаммы. Исследовали зависимость клинической вирулентности от антибиотикочувствительности разных штаммов. Ретроспективное за 10 лет когортное исследование включало 291 больного с внебольничной и внутрибольничной MRSA-бактериемией. Для всех штаммов были определены МПК ванкомицина и тип стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (SCC*mec*). Было определено, что CA-MRSA штаммы обладали генами SCC*mec* IV или V типов, а HA-MRSA штаммы — генами I, II и III типов. Низкими и высокими значениями МПК ванкомицина считали соответственно значения  $\leq 1$  и  $\geq 2$  мкг/мл. Были проанализированы штаммы от больных с бактериемией, обусловленной CA-MRSA с низкими значениями МПК ( $n=111$ ), HA-MRSA с низкими значениями МПК ( $n=127$ ) и HA-MRSA с высокими значениями МПК ванкомицина ( $n=47$ ). Исходы в двух группах с HA-MRSA-бактериемией были сравнимы с исходами в группе с CA-MRSA-бактериемией. Неблагоприятный исход наблюдался у 35 (31,5%) больных в группах CA-MRSA, 59 (46,5%) больных в группе HA-MRSA с низкими значениями МПК ванкомицина и 27 (57,4%) больных группы HA-MRSA с высокими значениями МПК ванкомицина. После учёта потенциальных сопутствующих факторов риска, данные о частоте неблагоприятных исходов лечения были значительно выше у больных из групп HA-MRSA с низким значением МПК ванкомицина (уточнённое odds ratio [aOR], 1,853; 95% ДИ, 1,006—3,413) и HA-MRSA с высоким значением МПК ванкомицина (aOR, 2,393; 95% CI, 1,079—5,309) по сравнению с больными из группы CA-MRSA с низким значением МПК ванкомицина. Таким образом, более высокий риск неблагоприятного исхода у больных с традиционными HA-MRSA-инфекциями по сравнению с больными с CA-MRSA-инфекциями зависит не от значения МПК ванкомицина, а от природных факторов вирулентности, специфичных для штамма.

\* Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan S. Rd, Taipei 100, Taiwan.

**РОЛЬ МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ  
КОНЦЕНТРАЦИИ ВАНКОМИЦИНА В КЛИНИЧЕСКИХ  
ИСХОДАХ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ,  
ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ  
К ВАНКОМИЦИНУ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*:  
МЕТААНАЛИЗ И МЕТА-РЕГРЕССИЯ.**

**IMPACT OF VANCOMYCIN MINIMUM INHIBITORY  
CONCENTRATION ON CLINICAL OUTCOMES  
OF PATIENTS WITH VANCOMYCIN-SUSCEPTIBLE  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* INFECTIONS:  
A META-ANALYSIS AND META-REGRESSION//  
M. N. MAVROS, G. S. TANSARLI, K. Z. VARDAKAS,  
P. I. RAFAILIDIS, D. E. KARAGEORGOPOULOS,  
M. E. FALAGAS\*//INTERNATIONAL JOURNAL  
OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 40: 6: 496—509.**

Порог чувствительности *Staphylococcus aureus* к ванкомицину (МПК-В) недавно был понижен до значений  $\leq 2$  мг/л, т. к. доказано, что штаммы с более высоким уровнем пороговой чувствительности могут вызывать неблагоприятные клинические исходы. Был выполнен систематический обзор и метаанализ для сравнения клинических исходов (все случаи летальных исходов и неудач лечения) у больных с *S. aureus*-инфекциями, вызванными штаммами с «высокими» ( $> 1$  мг/л, но  $\leq 2$  мг/л) и «низкими» ( $\leq 1$  мг/л) значениями МПК-В. Влияние возможных сопутствующих факторов оценивали инвариантным мета-регрессивным анализом. В обзор было включено 33 исследования (6210 больных). Большинство исследований были ретроспективными (28/33), в них использовали E-тест (22/33), заболевания были представлены MRSA-инфекциями (26/33), в частности бактериемией (23/33). Независимо от метода определения МПК-В, устойчивости к метициллину и локализации инфекции в группе с «высоким» значением МПК-В был более высокий уровень смертности (относительный риск (RR) = 1,21 (95% ДИ 1,03—1,43); 4612 больных) и больше неблагоприятных исходов лечения [RR = 1,67 (1,26—2,21); 2049 больных], чем в группе с «низким» значением МПК-В. Потенциальные сопутствующие факторы не влияли на результаты и были сходными в подгруппе с MRSA-инфекциями [смертность, RR = 1,19 (1,02—1,40), 2956 больных; неудачи лечения, RR = 1,69 (1,26—2,25), 1793 больных]. Итак, инфекции, вызванные чувствительными к ванкомицину *S. aureus* с МПК-В  $> 1$  мг/л, ассоциируются с более высокой смертностью, чем в случае штаммов со значениями МПК-В  $\leq 1$  мг/л. Задачами дальнейших исследований являются подтверждение полученных результатов и оценка влияния МПК-В на инфекции, обусловленные метициллиночувстви-

тельными *S. aureus*. Предполагается также дать оценку альтернативным антибактериальным препаратам.

\* Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, 151 23 Marousi, Athens, Greece.

**АКТИВНОСТЬ ЛИНЕЗОЛИДА И ВЫСОКИХ ДОЗ  
ДАПТОМИЦИНА, ПО ОТДЕЛЬНОСТИ  
И В КОМБИНАЦИИ, В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНКИ  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* НА МОДЕЛИ *IN VITRO*.**

**ACTIVITY OF LINEZOLID AND HIGH-DOSE  
DAPTOMYCIN, ALONE OR IN COMBINATION,  
IN AN *IN VITRO* MODEL OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
BIOFILM / J. PARRA-RUIZ\*, A. BRAVO-MOLINA,  
A. PEÑA-MONJE, J. HERNÁNDEZ-QUERO//  
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012;  
67:11: 2682—2685.**

Целью исследования было оценить *in vitro* активность линезолида и даптомицина, в отдельности и в комбинации, в отношении неклинического (N315) и двух клинических метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) на протяжении 72 ч на фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) модели биоплёнки. Режимы экспозиции имитировали высокие терапевтические дозы даптомицина (10 мг/кг ежедневно) и линезолида (600 мг дважды в сутки), по отдельности и в комбинации. Ни линезолид, ни даптомицин не оказывали бактерицидного действия на бактерии в биоплёнке. В отношении планктонных клеток бактерицидное действие проявлял только даптомицин. Комбинация линезолида и даптомицина, напротив, демонстрировала более высокую бактерицидную активность, чем каждый антибиотик в отдельности, в отношении как планктонных, так и клеток, заключённых в биоплёнку, до 72 ч. Таким образом, комбинация линезолид+даптомицин на ФК/ФД модели зрелой биоплёнки была эффективнее каждого антибиотика, взятого в отдельности, и представляет собой альтернативу в лечении инфекций, сопровождающихся образованием биоплёнок *S. aureus*.

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

***IN VITRO* АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ  
И АНТИМИКРОБНЫХ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ,  
ПО ОТДЕЛЬНОСТИ И В КОМБИНАЦИИ,  
В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНОК  
МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.**

**IN VITRO ACTIVITIES OF ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL CATIONIC PEPTIDES ALONE AND IN COMBINATION AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BIOFILMS / E. MATARACI, S. DOSLER\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHER 2012; 56: 12: 6366—6371.**

Штаммы метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) являются самыми частыми возбудителями внутри- и внебольничных инфекций. Опасность MRSA-инфекций не только в появлении множественной устойчивости, но и в образовании бактериями плотных биоплёнок. Исследовали *in vitro* активность антибиотиков (даптомицин, линезолид, тейкоплагин, азитромицин и ципрофлоксацин) и антимикробных катионных пептидов {АМП; индолицидин, САМА [цекропин (1-7)-мелиттин А (2-9) амид], низин}, в отдельности или в комбинации, в отношении биоплёнок, образуемых MRSA ATCC 43300. МПК и минимальные ликвидирующие биоплёнку концентрации (МЛБК) определяли методом микроразведений в бульоне. Активность комбинаций антибиотиков и АМП оценивали методом «шахматной доски». Значения МПК антибиотиков и АМП для планктонных клеток MRSA были в пределах 0,125—512 и 8—16 мг/л, а значения МЛБК — в пределах 512—5120 и 512—640 мг/л соответственно. При пороговом значении фракционной ингибиторной концентрации  $\leq 0,5$  синергидное взаимодействие в отношении MRSA биоплёнок было отмечено почти у всех комбинаций антибиотик-антибиотик и антибиотик-АМП. В отношении планктонных клеток действие их в целом носило аддитивный характер. Антагонистического взаимодействия не наблюдалось. При 1/10 МПК все антибиотики, АМП и их комбинации подавляли прикрепление бактерий, а при 1МПК — образование биоплёнки. Терапевтические концентрации антибиотиков не влияли на MRSA в биоплёнке. Использование комбинаций антимикробных агентов может обеспечить синергидный эффект, усиливающий активность в отношении биоплёнки, и помочь предотвратить или снизить развитие устойчивости. АМП, одни или в комбинации с антибиотиками, представляются перспективными для воздействия на MRSA биоплёнки.

\* Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazit-Istanbul, Turkey.

**ПРОФИЛАКТИКА И ОБРАБОТКА ВИРУЛЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЁНОК С ПОМОЩЬЮ ПОКРЫТИЯ, ЭНЗИМАТИЧЕСКИ ВЫДЕЛЯЮЩЕГО ОКИСЬ АЗОТА.**

**PREVENTION AND TREATMENT OF VIRULENT BACTERIAL BIOFILMS WITH AN ENZYMATIC NITRIC OXIDE-RELEASING DRESSING / I. SULEMANKHIL, J. G. GANOPOLSKY, C. A. DIENI, A. F. DAN, M. L. JONES, S. PRAKASH\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012; 56: 12: 6095—6103.**

Использование медицинских инструментов для подкожного введения лекарств часто является причиной инфекций в больницах. Прикрепление микроорганизмов к поверхностям инструментов является началом образования биоплёнки, которая вызывает осложнение состояния больного, и при некорректном лечении может привести к септицемии, тромбоэмболии или эндокардиту. Хотя некоторые антибиотики обычно используют для профилактики образования биоплёнки, их эффективность в отношении сформировавшихся биоплёнок ограничена. Сообщается о применении покрытия, энзиматически выделяющего газообразную окись азота (gNO), которая предотвращает и уничтожает биоплёнку *Acinetobacter baumannii*, метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты показали, что бактерицидная активность в отношении биоплёнок, образованных испытанными штаммами, зависела от времени и скорости выделения gNO из покрытия. Через 6 ч экспозиции с gNO-выделяющим покрытием (gNO-ВП) рост тестируемых штаммов значительно подавлялся по сравнению с контрольным покрытием, бактериальная нагрузка снижалась более чем на  $10^5$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Полная гибель клеток под действием gNO-ВП наблюдалась как при профилактике образования биоплёнки, так и при 6-часовой обработке 24-часовых биоплёнок. Более того, gNO-ВП было эффективнее в отношении сформировавшихся биоплёнок, чем обычно используемые антибиотики. Полученные результаты показали, что gNO-ВП может выделять достаточные количества gNO в терапевтически значимом отрезке времени для проявления максимального бактерицидного эффекта в отношении вирулентных бактериальных штаммов, возбудителей нозокомиальных инфекций.

\* Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

**ЛЕЧЕНИЕ ТЕЛАВАНЦИНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭНДОКАРДИТА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У КРОЛИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННОГО НЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ К ДАПТОМИЦИНУ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.**

**TELAVANCIN IN THERAPY OF EXPERIMENTAL AORTIC VALVE ENDOCARDITIS IN RABBITS DUE**

**TO DAPTOMYCIN-NONSUSCEPTIBLE  
METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* /  
Y. Q. XIONG, W. A. HADY, A. S. BAYER, L. CHEN,  
B. N. KREISWIRTH, S.-J. YANG\* //ANTIMICROBIAL  
AGENTS CHEMOTHERAPY NOVEMBER 2012;  
56: 11: 5528— 5533.**

Известны случаи развития устойчивости к даптомицину у чувствительных (MSSA) и устойчивых (MRSA) к метициллину штаммов *S.aureus*. Телаванцин (TLV), липогликопептидный антибиотик, обладает двойным механизмом действия: подавляет синтез клеточной стенки и деполаризует клеточные мембраны бактерий. Оценивали *in vitro* чувствительность к телаванцину 5 свежeweделенных пар изогенных MRSA штаммов: чувствительных/ устойчивых к даптомицину, DAP-S/DAP-R. Все 5 DAP-R штаммов (МПК DAP 2—4 мкг/мл) были чувствительны к TLV (МПК  $\leq 0,38$  мкг/мл). Анализ *in vitro* кривых гибели бактерий во времени (time-kill) показал, что некоторые концентрации TLV (1x, 2x и 4x МПК) вызывают быструю гибель DAP-R штаммов. Более того, указанные МПК TLV эффективно предотвращали вторичный рост у 3 из 5 штаммов (REF2145, A215 и B<sub>2,0</sub>) в течение 24 ч инкубации. Комбинация TLV и оксациллина (0,25x или 0,5x МПК каждого антибиотика) повышала показатель гибели клеток DAP-R MRSA штаммов REF2145 и A215 на 24 ч (снижения на 2-log и 5-log против TLV и оксациллина соответственно). И, наконец, TLV на модели экспериментального эндокардита аортального клапана, вызванного DAP-R штаммом REF2145 у кроликов, вызывал в среднем снижение на  $>4,5 \log_{10}$  КОЕ/г в вегетациях, почках и селезёнке по сравнению с нелечеными или лечеными DAP животными. Кроме того, у леченных TLV кроликов был значительно выше процент стерильных тканей (87% в вегетациях, 100% в почках и селезёнке), чем во всех остальных группах с другим лечением ( $p < 0,0001$ ). Все вместе взятые результаты свидетельствуют о высокой бактерицидной активности TLV *in vivo* в отношении DAP-R MRSA штаммов.

\* Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California, USA; David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA.

**$\beta$ -ЛАКТАМЫ ПОВЫШАЮТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ  
АКТИВНОСТЬ ДАПТОМИЦИНА В ОТНОШЕНИИ  
КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ  
МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И ПРЕДОТВРАЩАЮТ  
СЕЛЕКЦИЮ УСТОЙЧИВЫХ  
К ДАПТОМИЦИНУ МУТАНТОВ.**

**$\beta$ -LACTAMS INCREASE THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY  
OF DAPTOMYCIN AGAINST CLINICAL  
METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
STRAINS AND PREVENT SELECTION  
OF DAPTOMYCIN-RESISTANT DERIVATIVES /  
S. MEHTA, C. SINGH, K. B. PLATA, P. K. CHANDA,  
A. PAUL, S. RIOSA, R. R. ROSATO, A. E. ROSATO\* //  
ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY  
2012; 56: 12: 6192— 6200.**

Метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) является одним из самых важных патогенов-возбудителей инфекций как в лечебных учреждениях, так и в амбулаторной практике. Даптомицин (DAP), циклический анионный липопептид, рекомендован для лечения кожных инфекций, бактериемии, правостороннего эндокардита, вызванных MRSA. Сообщалось, что устойчивость к DAP (DAP-R) в большинстве случаев сопровождается одновременным снижением устойчивости к оксациллину, так называемый «seesaw effect» (эффект маятника). Было доказано, что этот эффект наблюдается и с другими применяемыми в клинике бета-лактамами и карбапенемами, включая нафциллин (NAF), цефотаксим (CTX), амоксициллин-клавуланат (AMC) и имипенем (IMP), у гетерогенных DAP-R MRSA штаммов, но не MRSA штаммов, характеризующихся гомогенной устойчивостью к бета-лактамам. Оценивали антибиотическую эффективность DAP в комбинации с бета-лактамами в отношении изогенных чувствительных и устойчивых к DAP (DAP-S/DAP-R) MRSA штаммов, полученных от больных с неблагоприятным исходом лечения DAP, методами *in vitro* (МПК, synergy-kill curve) и *in vivo* на модели воскового червя. На этих моделях DAP и бета-лактамы проявили высокую синергидную активность в отношении как гетерогенных, так и гомогенных клинических DAP-R MRSA штаммов. Бета-лактамы индуцировали снижение положительного поверхностного заряда клетки, тем самым благоприятствуя связыванию DAP с поверхностью клетки. При экспозиции DAP-S MRSA штаммов с DAP *in vitro* наблюдали быструю селекцию DAP-R мутантов. Очень важно, что комбинация DAP с бета-лактамами предотвращала селекцию DAP-R вариантов. Итак, полученные данные показали, что комбинация DAP — бета-лактамы может значительно усилить эффективность анти-MRSA антибиотиков как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении DAP-R MRSA инфекций, а также предотвращать селекцию устойчивых к DAP мутантов в персистирующих или не поддающихся лечению MRSA инфекциях.

\* Department of Pathology and Genomic Medicine, Center for Molecular and Translational Human Infectious Diseases Research, The Methodist Hospital Research Institute, Houston, Texas, USA.

**РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДАПТОМИЦИНА И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОМИЕЛИТОМ, СВЯЗАННЫМ С ПРОТЕЗИРОВАНИЕМ, ПРИ ДВУХСТАДИЙНОЙ ПОВТОРНОЙ АРТРОПЛАСТИКЕ.**

**RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF THE SAFETY AND EFFICACY OF DAPTOMYCIN VERSUS STANDARD-OF-CARE THERAPY FOR MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OSTEOMYELITIS ASSOCIATED WITH PROSTHETIC DEVICES UNDERGOING TWO-STAGE REVISION ARTHROPLASTY / I. BYREN, S. REGE\*, E. CAMPANARO, S. YANKELEV, D. ANASTASIOU, G. KUROPATKIN, R. EVANS // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 11: 5626—5632.**

Использование более высоких доз даптомицина (DAP) при лечении инфекций протезированных суставов (ИПС) было вызвано распространённостью ИПС, обусловленных *Staphylococcus aureus*. Выполнено проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование безопасности и эффективности DAP (6 и 8 мг/кг веса тела) и стандартной терапии ИПС. В открытое исследование было рандомизировано включено 75 больных, подвергшихся двухстадийной повторной артропластике и леченных 6 или 8 мг DAP /кг или антибиотиками сравнения (ванкомицин, тейкопланин, полусинтетический пенициллин). После удаления протеза больные получали 6-недельный курс антибиотикотерапии с последующим 2—6-недельным перерывом перед имплантацией нового протеза. Контрольным сроком для оценки излечения (КСИ) был 1—2-недельный период после реимплантации. Первичным тестом была оценка уровня креатинфосфокиназы (КФК), вторичными — клиническая эффективность и микробиологическая оценка. В группе ( $n=73$ ) с безопасным уровнем КФК показатель КФК  $>500$  Е/л наблюдали у 4/25 (16,0%) и у 5/23 (21,7%) в группе, леченных 6 и 8 мг/кг DAP соответственно и у 2/25 (8,0%) — в группе сравнения. Уровень побочных явлений был сходным во всех группах. После коррекции количества больных, первоначально включённых в исследование, в период КСИ показатель клинического успеха составил 14/24 (58,3%) и 14/23 (60,9%) у больных, получавших соответственно 6 и 8 мг/кг DAP, и 8/21 (38,1%) — в группе сравнения. В целом положительный микробиологический эффект в период КСИ был отмечен у 12/24 (50,0%) и 12/23 (52,2%) больных, получавших соответственно 6 и 8 мг/кг DAP, и у 8/21 (38,1%) — в группе сравнения. Итак, можно заключить, что DAP в дозах 6 и 8 мг/кг был безопасен и эффективен при лечении

стафилококковых ИПС у 49 больных с использованием техники двухстадийной повторной артропластики.

\* Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, Massachusetts, USA.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, *IN VITRO* АКТИВНОСТЬ И *IN VIVO* ЭФФЕКТИВНОСТЬ AFN-1252, ИЗБИРАТЕЛЬНОГО АНТИСТАФИЛОКОККОВОГО ИНГИБИТОРА FABI.**

**MODE OF ACTION, *IN VITRO* ACTIVITY, AND *IN VIVO* EFFICACY OF AFN-1252, A SELECTIVE ANTISTAPHYLOCOCCAL FABI INHIBITOR / N. KAPLAN\*, M. ALBERT, D. AWREY, E. BARDOUNIOTIS, J. BERMAN, T. CLARKE, M. DORSEY, B. HAFKIN, J. RAMNAUTH, V. ROMANOV, M. B. SCHMID, R. THALAKADA, J. YETHON, H. W. PAULS // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 11: 5864—5874.**

Методами биохимии, макромолекулярного синтеза, генетики и кристаллизации комплекса AFN-1252-FabI был установлен механизм действия AFN-1252, селективного ингибитора еноил- (ацил- белок-транспортёр)-редуктазы (enoyl acyl carrier protein reductase) (FabI) *Staphylococcus aureus*, участвующей в биосинтезе жирных кислот. AFN-1252 слабо индуцировал развитие спонтанной устойчивости, снижал жизнеспособность чувствительного и устойчивого к метицилину *S.aureus* на  $\geq 2\text{-log}_{10}$  в течение более чем 24 ч и был высокоактивен в отношении клинических штаммов *S.aureus* (МПК<sub>90</sub>, 0,015 мкг/мл), коагулазонегативных стафилококков (МПК<sub>90</sub>, 0,12 мкг/мл), независимо от их лекарственной устойчивости и происхождения (внутри- и внебольничное), или других клинических подгрупп. Согласно фармакокинетическим исследованиям на мышах, AFN-1252 был доступен в пероральной форме. Разовая пероральная доза 1 мг/кг была эффективна на модели септицемии у мышей и обеспечивала 100% защиту от летальной, при других обстоятельствах, перитонеальной инфекции *S.aureus* Smith. На модельной инфекции средняя эффективная доза, равная 0,15 мг/кг, была в 12—24 раза активнее линезолида. Исследования, продемонстрировавшие избирательный механизм действия, *in vitro* активность и *in vivo* эффективность, являются основанием для продолжения изучения AFN-1252 в качестве терапевтического средства против стафилококковых инфекций.

\* Affinium Pharmaceuticals, Inc., Toronto, ON, Canada.

**ХИМИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕТОРНОЙ СИСТЕМЫ 3-ГО ТИПА: «РАЗОРУЖЕНИЕ» ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ.**

**CHEMICAL INHIBITORS OF THE TYPE THREE SECRETION SYSTEM: DISARMING BACTERIAL PATHOGENS / M. C. DUNCAN, R. G. LININGTON, V. AUERBUCH\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012; 56: 11: 5433—5441.**

Драматический рост устойчивости патогенных бактерий к антибиотикам в последнее время угрожает эффективности стандартных методов лечения инфекционных болезней в ближайшем будущем. Устойчивость развилась почти ко всем применяемым в клинике антибиотикам, и вскоре мы будем вынуждены лечить ранее преодолённые инфекции. Тогда как традиционные антибиотики убивают бактерии или замедляют их рост, во вновь разрабатываемых стратегиях делается попытка блокировать вредоносность бактерий за счёт подавления вирулентных факторов. Один из таких факторов, секреторная система 3-го типа (T3SS), обнаружен более чем у дюжины грамотрицательных бактерий. Действие фактора заключается в инъекции белков-эффекторов в цитозоль клеток хозяина. Без T3SS многие патогенные бактерии не способны вызвать болезнь, и это делает T3SS мишенью при разработке новых антибиотиков. Совместными усилиями химиков и микробиологов были получены некоторые ингибиторы T3SS, включая относительно хорошо известные салицилиден ацилгидразиды. В обзоре освещаются вопросы поиска и характеристики T3SS ингибиторов по литературным источникам последних 10 лет, и обсуждается будущее этих соединений как инструментов исследования и представителей нового класса лекарственных средств.

\* Department of Microbiology and Environmental Toxicology, University of California, Santa Cruz, Santa Cruz, California, USA.

**МАГИЧЕСКИЕ ПУЛИ 21 ВЕКА: ВОЗВРАЩЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ ПРОТИВ БАКТЕРИЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ПОЛНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**MAGIC BULLETS FOR THE 21ST CENTURY: THE REEMERGENCE OF IMMUNOTHERAPY FOR MULTI- AND PAN-RESISTANT MICROBES / D. ROUX, G. B. PIER, D. SKURNIK\* // JOURNAL ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 12: 2785—2787.**

В современном мире положение с устойчивостью к антибиотикам ухудшается из-за недостатка новых антибиотиков, выпускаемых фармацевтичес-

кими компаниями. Современная иммунотерапия, как реминисценция серотерапевтических методов начальной эры антибиотикотерапии, является потенциальной контрмерой, но с ограниченным спектром действия в отношении целевых антигенов. Представляет интерес то, что многие бактерии с мультилекарственной устойчивостью (MDR) имеют на поверхности клетки общий для всех полисахарид, поли- $\beta$ -1,6-N-ацетилглюкозамин (PNAG). Природные антитела к PNAG присутствуют в нормальной сыворотке человека, но они не способны защищать, тогда как моноклональные антитела (Mab) человека или поликлональная антисыворотка в виде деацетилированной гликоформы PNAG вызывают опсоническую гибель бактерий и защищают мышей от инфекций, вызванных PNAG-положительными MDR-патогенами. В настоящее время Mab проходят II фазу клинических испытаний. Подобные открытия могут привести к использованию антител PNAG для лечения больных, инфицированных PNAG-образующими MDR-бактериями, или профилактики при риске развития у больных MDR-инфекций.

\* Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ШИРОКО РАСПРОСТРАНЁННЫХ КЛОНОВ ВЫСОКОГО РИСКА *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С ЭКСТЕНСИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**GENETIC MARKERS OF WIDESPREAD EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* HIGH-RISK CLONES / G. CABOT, A. A. OCAMPO-SOSA, M. A. DOMÍNGUEZ, J. F. GAGO, C. JUAN, F. TUBAU, C. RODRÍGUEZ, B. MOYÀ, C. PEÑA, L. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, A. OLIVER\*, ON BEHALF OF THE SPANISH NETWORK FOR RESEARCH IN INFECTIOUS DISEASES (REIPI). ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 12: 6349—6357.**

Сообщается о выявлении в учреждениях здравоохранения широко распространённых клонов высокого риска *Pseudomonas aeruginosa* с широкой лекарственной устойчивостью (XDR), но информация о специфических хромосомных (мутационных) и приобретённых механизмах устойчивости немногочисленна. Свыше 20 (10,5%) из 190 гемокультур, выделенных в 10 испанских больницах, отвечали критериям XDR. Репрезентативное число (15 на группу) штаммов было классифицировано как мультирезистентные (MDR) (22,6%); устойчивые к одному или двум классам антибио-

тиков рассматривались как умеренно устойчивые (modR, 23,7%); чувствительные ко всем антибиотикам (multiS) составили 43,2%. Все группы исследовали параллельно. Анализ типирования мультилокусным секвенированием (MLST) показал, что все XDR штаммы относятся к типам последовательности ST175 ( $n=19$ ) или ST111 ( $n=1$ ), признанным международными клономы высокого риска. Больше клоновое разнообразие было среди 15 MDR штаммов (4 ST175, 2 ST111 и 8 дополнительных типов ST), особенно высокое — среди 15 modR (13 различных типов ST) и multiS (14 типов ST) штаммов. У ST111 штаммов тип устойчивости XDR/MDR коррелировал с образованием VIM-2, но ни один ST175 штамм того же типа устойчивости не продуцировал приобретённые бета-лактамазы. Напротив, анализ маркеров устойчивости у 12 репрезентативных штаммов (из 7 больниц) ST175 типа показал, что группа XDR характеризуется сочетанием гиперпродукции AmpC, инактивации OpD (Q142X), 3 мутаций, обеспечивающих высокий уровень устойчивости к фторхинолонам (GyrA T83I и D87N и ParC S87W), G195E мутаций в MexZ (участвует в сверхэкспрессии MexXY-OpfM), а также продукции интегрона класса 1, содержащего ген устойчивости к гентамицину и тобрамицину *aadB*. Наибольший интерес представляет то, что почти во всех ST175 штаммах гиперпродукция AmpC, как показали комплементационные исследования с *ampR*-мутантом PAO1, была результатом новой AmR-активирующей мутации (G154R). В настоящей работе впервые описаны специфические маркеры устойчивости широко распространённых XDR клонов *P.aeruginosa*, возбудителей инвазивных инфекций.

\* Servicio de Microbiología y Unidad de Investigación, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

**ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРИРОДНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*  
К АМИНОГЛИКОЗИДАМ.**

**DETERMINANTS OF INTRINSIC AMINOGLYCOSIDE  
RESISTANCE IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* /  
T. KRAHN, C. GILMOUR, J. TILAK, S. FRAUD, N. KERR,  
C. H.-F. LAU, K. POOLE\* // ANTIMICROBIAL AGENTS  
AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 11: 5591— 5602.**

В процессе обследования библиотеки инсерционных транспозонов мутанта *Pseudomonas aeruginosa* с целью повышения чувствительности к паромомицину, был идентифицирован ряд генов, дезинтеграция которых усиливала чувствительность этого организма ко многим аминоглико-

зидам (АМГ), включая тобрамицин, амикацин и гентамицин. К ним относились гены, ассоциирующиеся с биосинтезом и метаболизмом липидов (*lptA*, *faoA*), поглощением фосфата (*pstB*), двухкомпонентными регуляторами (*amgRS*, PA2797-PA2798), и ген неизвестной функции (PA0392). Мутанты, утратившие их в результате делеции, демонстрировали повышенную панаминогликозидную (панАМГ) чувствительность, которая при клонировании этих генов возвращалась в исходное состояние, что свидетельствовало о роли этих генов в природной панАМГ устойчивости. Ни у одного из этих мутантов не была установлена повышенная проницаемость клеточной оболочки, из чего следовало, что увеличение чувствительности не было связано с усиленным поглощением АМГ за счёт снижения барьерной функции оболочки. У некоторых мутантов (*pstB*, *faoA*, PA0392, *amgR*) наблюдали возросшую деполяризацию цитоплазматической мембраны, сходную с наблюдаемой у дикого штамма после экспозиции с гентамицином. Это согласуется с большей склонностью мембран этих мутантов к пертурбации, подобно тому, как это происходит под действием полипептидов с генерированной гентамицином нарушенной трансляцией. Мутанты, утратившие два из указанных генов устойчивости в различной комбинации, неизменно показывали более высокую АМГ-чувствительность, чем мутанты с делецией одного гена, что подтверждало независимость вклада каждого гена в устойчивость, а также сложность природной АМГ резистомы *P.aeruginosa*. Делеция этих генов также снижала высокий уровень панАМГ устойчивости у клинических штаммов, подчёркивая их важную роль в приобретённой устойчивости.

\* Department of Biomedical and Molecular Sciences, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada.

**БЫСТРАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ  
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ КЛОНОВ *PSEUDOMONAS  
AERUGINOSA* МЕТОДОМ АНАЛИЗА  
МУЛЬТИЛОКУСНОГО ПЕРЕМЕННОГО ЧИСЛА  
ТАНДЕМНЫХ ПОВТОРОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ  
ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЛИТИЧЕСКИМ  
БАКТЕРИОФАГАМ.**

**RAPID IDENTIFICATION OF INTERNATIONAL  
MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*  
CLONES BY MULTIPLE-LOCUS VARIABLE NUMBER  
OF TANDEM REPEATS ANALYSIS AND INVESTIGATION  
OF THEIR SUSCEPTIBILITY TO LYTIC BACTERIOPHAGES  
/ J. LARCHÉ, F. POUILLOT, C. ESSOH, B. LIBISCH,  
M. STRAUT, J. C. LEE, C. SOLER, R. LAMARCA,  
E. GLEIZE, J. GABARD, G. VERGNAUD, C. POURCEL\*//**

Задачей исследования было определить генетическое разнообразие мультирезистентных (MDR) штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных за 12 мес. в двух французских больницах, и их чувствительность к бактериофагам. Методом анализа мультилокусного (MLST) переменного числа tandemных повторов было генотипировано 47 MDR штаммов, полученных от госпитализированных больных. Часть генотипов относилась к 5 клонам (19, 5, 5, 3 и 3 штамма), а 12 — были уникальными. Сравнение с 77 MDR штаммами и MLST-анализ отдельных штаммов показали, что преобладают штаммы международных MDR клонов. Самый большой клон, CC235, содержал 59 штаммов с различными механизмами устойчивости, включая GES1, VIM-2, VIM-4 и IMP-1 бета-лактамазы. Три новых бактериофага *P.aeruginosa* лизировали 42 из 44 исследованных штаммов, относящихся к различным клональным комплексам. Настоящее пилотное исследование даёт основание полагать, что систематическое генотипирование MDR штаммов *P.aeruginosa* может улучшить понимание эпидемиологии на местном (внутрибольничном) и национальном уровнях, а фаговая терапия может стать альтернативой или дополнением к антибиотикотерапии больных с MDR инфекцией.

\* Univ Paris-Sud, Institut de Génétique et Microbiologie, UMR 8621, Orsay, France CNRS, Orsay, France.

**IN VITRO ОЦЕНКА ТОБРАМИЦИНА И АЗТРЕОНАМА В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНОК *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* НА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЧЕЛОВЕКА, БОЛЬНОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ**

**IN VITRO EVALUATION OF TOBRAMYCIN AND AZTREONAM VERSUS *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BIOFILMS ON CYSTIC FIBROSIS-DERIVED HUMAN AIRWAY EPITHELIAL CELLS // Q. YU, E. F. GRIFFIN, S. MOREAU-MARQUIS,**

Недавно FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов, США) одобрило использование ингаляционной формы азтреонама (AZLI) для лечения больных муковисцидозом (CF), инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*. Исследовали действие одного азтреонама и его комбинации с тобрамицином на биоплёнки *P.aeruginosa*, образованные на эпителиальных клетках дыхательных путей больных CF (CF-клетки). Биоплёнки *P.aeruginosa*, образуемые лабораторными и клиническими штаммами, формировали на монослое CF-клеток за 8—12 час. до обработки азтреонамом или тобрамицином, или их комбинацией. Чтобы оценить способность антибиотиков предотвращать образование биоплёнки (на 5 час), антибиотики добавляли через 1 час после инокуляции бактерий. Количество оставшихся после обработки КОЕ подсчитывали после высева на чашки. Без антибиотиков все штаммы образовывали биоплёнки, которые за ночь разрушали монослои CF-клеток. Тобрамицин снижал число КОЕ всех штаммов, растущих в виде биоплёнок. Азтреонам снижал число КОЕ некоторых штаммов на ~1 log, но целостность монослоев CF-клеток не сохранялась, тогда как у других клинических штаммов снижение числа КОЕ достигало ~4 log, и монослои были защищены от разрушения. Комбинация азтреонама и тобрамицина дополнительно снижала число КОЕ у двух штаммов соответственно на 0,5 и 2 log. Причина переменной толерантности биоплёнок к азтреонаму у некоторых штаммов может заключаться в образовании ими PsI экзополисахарида. Таким образом, действие азтреонама на биоплёнки *P.aeruginosa* носит штаммо-зависимый характер. Эффективное применение комбинации азтреонама и тобрамицина может быть ограничено группой CF больных, инфицированных чувствительными штаммами *P.aeruginosa*.

\* Department of Microbiology and Immunology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, NH 03755, USA.

Подготовлено Бондаревой Н. С.