

**ПОИСК И РАЗРАБОТКА НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ:
БИЗНЕС ПРЕЖДЕ ВСЕГО?**

**ANTIBIOTIC RESEARCH AND DEVELOPMENT:
BUSINESS AS USUAL?/S. HARBARTH*,
U. THEURETZBACHER, J. HACKETT, ON BEHALF
OF THE DRIVE-AB CONSORTIUM // JOURNAL
OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015;
70: 6: 1604–1607.**

Глобальный груз антибиотикоустойчивости при отсутствии новых противоинфекционных стратегий в последующие десятилетия будет только нарастать. Несмотря на увеличивающуюся потребность в новых антибиотиках, в настоящее время некоторые фармацевтические компании сдерживают программы по активному поиску новых антибактериальных лекарств. Одна из причин этого заключается в проблематичности, с научной точки зрения, открытия новых антибиотиков, активных в отношении антибиотикоустойчивых бактерий, представляющих клинический интерес в настоящее время. Однако основным затруднением является снижение побудительной экономической мотивации. Всё увеличивающиеся повсеместные призывы снизить избыточное применение антибиотиков, издержки на выполнение соответствующих требований по его регулированию и низкие цены на антибиотики на современном рынке сильно затрудняют разработку программ по антибактериальным лекарствам. Новые экономические модели, мотивирующие открытие новых антибиотиков и соответствующие требованиям ответственного назначения антибиотиков, сильно запоздали. Частно-общественный консорциум DRIVE-AB с капиталом в 9,4 млн евро, финансируемый при содействии «Инициативы инновационных лекарственных средств» при Европейском Союзе (EU Innovative Medicines Initiative), ставит своей целью определить стандарт ответственного применения антибиотиков, а также разработать, протестировать и рекомендовать новые экономические модели привлечения инвестиций в производство новых противоинфекционных средств.

* Infection Control Program and Division of Infectious Diseases, University of Geneva Hospitals and Medical Faculty, Geneva, Switzerland.

**ЭВОЛЮЦИЯ И ДИССЕМИНАЦИЯ ОQХАВ-ПОДОБНЫХ
ПОМПОВЫХ НАСОСОВ – ПОЯВЛЯЮЩИХСЯ
ДЕТЕРМИНАНТ УСТОЙЧИВОСТИ К ХИНОЛОНАМ
СРЕДИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ENTEROBACTERIACEAE.**

**EVOLUTION AND DISSEMINATION OF OQXAB-LIKE
EFFLUX PUMPS, AN EMERGING QUINOLONE**

**RESISTANCE DETERMINANT AMONG MEMBERS
OF ENTEROBACTERIACEAE / M. HO YIN WONG,
E. WAI CHI CHAN, S. CHEN* // ANTIMICROBIAL
AGENTS CHEMOTHERAPY 2015; 59: 6: 3290–3297.**

В последнее десятилетие преобладающим механизмом устойчивости к хинолонам, опосредованным плазмидой, у представителей Enterobacteriaceae является помповый насос OqxAB. Для исследования эволюции и путей диссеминации oqxAB оперона оценивали распространение oqxAB-подобных элементов среди различных видов грамотрицательных бактерий и анализировали гено- и фенотипические характеристики содержащих их микроорганизмов. При полном генотипическом анализе хромосомный oqxAB оперон был обнаружен у всех проверенных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных до 1984 г. Филогенетическим и сиквенс анализом было подтверждено, что oqxAB оперон штаммов *Klebsiella pneumoniae* генетически наиболее близок к плазмидным двойникам, выделенным только в штаммах *Escherichia coli* и *Salmonella* начиная с 2003 г. и позднее. Хромосомальные элементы с более низкой гомологией последовательности были найдены также у *Enterobacter* spp., но не у других грамотрицательных видов. В отличие от фенотипа устойчивости, наблюдаемого у микроорганизмов с oqxAB-содержащими плазмидами, хромосомальные oqxAB элементы обычно не обеспечивают устойчивость к хинолонам, за исключением штаммов *K. pneumoniae* с типичным oqxAB фенотипом, характеризующимся перекрёстной устойчивостью к олаквиндоксу, хлорамфениколу и хинолонам. Анализ геновой экспрессии показал, что такие фенотипы обусловлены возросшей экспрессией хромосомального oqxAB оперона. Более того, перемещение oqxAB оперона из бактериальной хромосомы на плазмиды приводило к более чем 80-кратному увеличению экспрессии OqxAB насоса, подтверждая его статус первой конститутивно экспрессируемой системы выброса, локализованной на бактериальных мобильных элементах.

*Shenzhen Key Laboratory for Food Biological Safety Control, Food Safety and Technology Research Centre, Hong Kong PolyU Shenzhen Research Institute, Shenzhen, People's Republic of China.

* State Key Laboratory of Chirosciences, Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Kowloon, Hong Kong.

**ПОЯВЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ШИРОКОГО СПЕКТРА
У PSEUDOMONAS AERUGINOSA И ACINETOBACTER
BAUMANNII: МЕХАНИЗМЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.
ОБЗОР.**

EMERGING BROAD-SPECTRUM RESISTANCE IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AND *ACINETOBACTER BAUMANNII*: MECHANISMS AND EPIDEMIOLOGY / A. POTRON, L. POIREL*, P. NORDMANN // IJAA 2015; 45: 6: 568—585.

Мультилекарственная устойчивость — обычное явление среди неферментирующих грамотрицательных (ГО) бактерий, особенно клинически важных видов, включая *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Эти виды бактерий, являющиеся, главным образом, внутрибольничными патогенами, обладают разнообразными механизмами устойчивости, приводящими к множественной и даже полной устойчивости. Основное внимание обзора сосредоточено на бета-лактамазах расширенного спектра, обеспечивающих устойчивость к цефалоспорином широкого спектра действия, карбапенемам, детерминантам устойчивости к карбапенемам, 16S рРНК метилазам, определяющих устойчивость ко всем клинически релевантным аминогликозидам. Сопутствующая устойчивость к фторхинолонам, полимиксинам (колистину) и тигециклину может привести к полной, панлекарственной устойчивости. В обзоре детально рассматриваются самые важные механизмы устойчивости *P.aeruginosa* и *A.baumannii* и главные пути их глобальной диссеминации.

* Medical and Molecular Microbiology Unit, Department of Medicine, Faculty of Science, University of Fribourg, rue Albert Gockel 3, CH-1700 Fribourg, Switzerland.

КИБДЕЛОМИЦИН — АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО БАКТЕРИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ В ОТНОШЕНИИ АЭРОБНЫХ БАКТЕРИЙ.

KIBDELOMYCIN IS A BACTERICIDAL BROAD-SPECTRUM AEROBIC ANTIBACTERIAL AGENT / S. B. SINGH*, P. DAYANANTH, C. J. BALIBAR, C. GARLISI, J. LU, R. KISHII, M. TAKEI, Y. FUKUDA, S. HA, K. YOUNG // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2015; 59: 6: 3474—3481.

Устойчивость бактерий к антибиотикам продолжает расти и порождает серьёзные проблемы, тогда как открытие новых антибиотиков снижается. Недавно описан новый природный антибиотик кибделомицин, подавляющий рост бактерий за счёт ингибирования ферментов репликации ДНК бактерий: ДНК гиразы и топоизомеразы IV. Обладая широким спектром действия в отношении грамположительных (ГП) аэробов, кибделомицин избирательно подавляет анаэробную *Clostridium difficile*. Определён спектр действия кибделомицина на более чем 196 штаммах ГП и

граммотрицательных (ГО) аэробных патогенных бактерий, выделенных в популяциях больных в разных частях света. Были определены значения МПК₅₀, МПК₉₀ и бактерицидная активность кибделомицина и подтверждён широкий спектр активности в отношении ГП бактерий, а также впервые была показана высокая активность (МПК₉₀, 0,125 мкг/мл) в отношении ГО анаэробного неферментирующего *Acinetobacter baumannii* и слабая активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Было установлено, что хорошо изученные устойчивые штаммы *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* не обладали перекрёстной устойчивостью к кибделомицину, хинолонам и кумариновым антибиотикам. Кибделомицин не является субстратом помпового выброса у *Pseudomonas* в отличие от *Escherichia coli*. Обычно на его действие влияет барьер проницаемости наружной мембраны у неферментирующих *P.aeruginosa* и *A.baumannii*, но он может быть преодолен за счёт структурной химической модификации.

*Merck Research Laboratories, Kenilworth, New Jersey, USA.

АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЦЕФТАЗИДИМ-АВИБАКТАМ В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ К ФТОРХИНОЛОНАМ ШТАММОВ ENTEROBACTERIACEAE И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

ACTIVITY OF CEFTAZIDIME-AVIBACTAM AGAINST FLUOROQUINOLONE-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE AND *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / C. PITART, F. MARCO, T. A. KEATING, W. W. NICHOLS, J.VILA* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2015; 59: 6: 3059—3065.

Методом микроразведений в бульоне была протестирована активность комбинации цефтазидим-авибактам (Ц-А) и антибиотиков сравнения в отношении 200 штаммов Enterobacteriaceae и 25 штаммов выделенные в данном учреждении *Pseudomonas aeruginosa*, включая относящиеся к фенотипу с бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС) и устойчивые к цефтазидиму. Также были определены значения МПК и механизмы устойчивости к фторхинолонам. Комбинация Ц-А подавляла 99% фторхинолоноустойчивых (ФУ) штаммов Enterobacteriaceae при МПК ≤4 мг/л (при использовании пограничных значений чувствительности одного цефтазидима как стандарта по CLSI), была высокоактивна в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов *Escherichia coli* (МПК₉₀ 0,25 мг/л) и *Klebsiella pneumoniae* (МПК₉₀ 0,5 мг/л); устойчивых к цефтазидиму (МПК₉₀ 1 мг/л) AmpC-продуцирующих видов; не образу-

ющих БЛРС штаммов *E.coli* (МПК₉₀ ≤0.125 мг/л) и *K.pneumoniae* (МПК₉₀ 0,25 мг/л), а также не устойчивых к цефтазидиму AmpC-продуцирующих видов (МПК₉₀ ≤0,5 мг/л). МПК Ц-А для 96% ФУ штаммов *P.aeruginosa* (при использовании пограничных значений одного цефтазида как стандарта CLSI) составила ≤8 мг/л при МПК₉₀ 8 мг/л. У каждого из испытанных видов бактерий были получены *in vitro* ФУ мутанты: одни из чувствительного к цефтазидиму штамма, другие из штамма-продуцента бета-лактамазы с высоким значением МПК цефтазида, но чувствительного к Ц-А. Таким образом, было оценено влияние устойчивости к фторхинолонам на активность Ц-А. Значения МПК₉₀ Ц-А для ФУ мутантных штаммов Enterobacteriaceae и *P.aeruginosa* были равны ≤4 мг/л и ≤8 мг/л соответственно. Авторы заключают, что наличие устойчивости к фторхинолонам не влияет на чувствительность энтеробактерий и *P.aeruginosa* к Ц-А, т.е. отсутствует перекрестная устойчивость.

* T. A. Keating, ImmunoGen, Inc., Biochemistry Department, Waltham, Massachusetts, USA.

IN VITRO ФАРМАКОДИНАМИКА КОМБИНАЦИЙ РАЗЛИЧНЫХ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ KLEBSIELLA PNEUMONIAE С ЭКСТЕНСИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.

IN VITRO PHARMACODYNAMICS OF VARIOUS ANTIBIOTICS IN COMBINATION AGAINST EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE / T.-P. LIM, Y. CAI, Y. HONG, E. C. Y. CHAN, S. SURANTHRAN, J. Q.-M. TEO, W. H. LEE, T.-Y. TAN, L.-Y. HSU, T.-H. KOH, T.-T. TAN, A. L.-H. KWA* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2015; 59: 5: 2515–2524.

В Сингапуре был выделен штамм *Klebsiella pneumoniae* с экстенсивной лекарственной устойчивостью (XDR). При ограниченном терапевтическом выборе только комбинация антибиотиков могла быть эффективна в отношении штаммов *K.pneumoniae* с XDR, что и явилось целью исследования. Шесть (6) NDM-1-продуцирующих штаммов и 2 OXA-181- продуцирующих штамма *K.pneumoniae* подвергались воздействию 12 антибиотиков как в отдельности, так и их комбинаций в формате «time-kill» исследования. Для воспроизведения действия клинически релевантных режимов дозирования тигециклина+меропенема на двух XDR-штаммах *K.pneumoniae* в течение 240 ч использовали модель инфекции на диализных мембранах (HFIM) с определёнными фармакокинетическими показателями. Появление устойчивости к тигециклину количественно определяли на среде,

свободной от антибиотика и содержащей 3×МПК тигециклина (селективная среда). Скорость роста *in vitro* и появление устойчивых штаммов на 240 ч определяли с помощью серийных посевов на обычной и селективной средах. Значения МПК полимиксина В и тигециклина были в пределах 1–4 мг/л. В одновременных для всех антибиотиков исследованиях «time-kill» в случае всех отдельно взятых антибиотиков на 24 час. наблюдали вторичный рост, за исключением полимиксина В в отношении двух штаммов. Комбинация тигециклин+меропенем была бактерицидной для 50% штаммов. На штаммы, продуцирующие OXA-181-подобные карбапенемазы, ни одна из 55 испытанных комбинаций антибиотиков не оказывала бактерицидного действия. На HFIM модели только у 2 штаммов снижение бактериальной нагрузки в течение 96 ч под действием комбинации тигециклин+меропенем достигало >90% до начала вторичного роста, на 240 ч составляющего 10⁹ КОЕ/мл. Фенотипически стабильные резистентные штаммы, выделенные после HFIM- исследований на чашках с тигециклином, обладали более низкой скоростью роста по сравнению с соответствующими родительскими штаммами из-за существенного дефицита фитнеса. Итак, было установлено, что комбинация тигециклин+меропенем может быть очень активной при XDR- *K.pneumoniae* инфекции, но эффективность специфична для каждого штамма.

* Department of Pharmacy, Singapore General Hospital, Singapore, Emerging Infectious Diseases, Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore.

ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ ТРАНСКРИПТОМА ACINETOBACTER BAUMANNII НА ДЕЙСТВИЕ КОЛИСТИНА И ДОРИПЕНЕМА ПО ОТДЕЛЬНОСТИ И В КОМБИНАЦИИ В УСЛОВИЯХ IN VITRO ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ/ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ.

THE TRANSCRIPTOMIC RESPONSE OF ACINETOBACTER BAUMANNII TO COLISTIN AND DORIPENEM ALONE AND IN COMBINATION IN AN IN VITRO PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS MODEL / R.HENRY*, B. CRANE, D. POWELL, D. DEVESON LUCAS, Z. LI, J. ARANDA, P. HARRISON, R. L. NATION, B. ADLER, M. HARPER, J. D. BOYCE, J. LI // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 5: 1303–1313.

Колистин остаётся последним средством лечения инфекций, обусловленных *Acinetobacter baumannii* с мультилекарственной устойчивостью (MDR), а комбинация его с карбапенемами, как было показано, оказывает синергидный эффект на MDR

штаммы. Для понимания механизма отклика бактерий на указанные антибиотики был проанализирован транскриптом *A.baumannii* после экспозиции с каждым антибиотиком. Для определения изменений транскриптома после воздействия колистином и дорипенемом как по отдельности, так и их комбинацией на фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) *in vitro* модели, имитирующей ФК у больных, было выполнено секвенирование РНК. После обработки колистином (продолжительная инфузия раствора 2 мг/л) было идентифицировано более 400 генов с измененной регуляцией, многие из которых были связаны с биогенезом наружной мембраны, метаболизмом жирных кислот и обменом фосфолипидов. После обработки дорипенемом (C_{\max} 25 мг/л, $t_{1/2}$ 1,5 час) в течение 15 мин экспрессия генов не изменилась, но через 1 ч роста в этих условиях было идентифицировано 45 генов с измененной экспрессией. Обработка *A.baumannii* комбинацией колистина и дорипенема в течение 1 ч привела к изменению экспрессии у >450 генов. Более 70% изменений экспрессии этих генов наблюдали после обработки одним колистином. Полученные данные дают основание полагать, что колистин вызывает сильное повреждение наружной мембраны, облегчает липидный обмен между внутренней и наружной мембранами и изменяет нормальную асимметричную композицию наружной мембраны. Транскриптомная реакция на колистин очень сходна с наблюдаемой у ЛПС-дефицитного штамма и означает, что многие отмеченные изменения являются откликами на нестабильность наружной мембраны, вызванную утратой ЛПС.

* Environmental and Public Health Microbiology Laboratory, Department of Civil Engineering, Monash University, Clayton, Australia.

КОМБИНАЦИИ КОЛИСТИНА И ДОРИПЕНЕМА ПРОТИВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ СИНЕРГИДНОГО БАКТЕРИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РАЗВИТИЯ УСТОЙЧИВОСТИ.

COLISTIN AND DORIPENEM COMBINATIONS AGAINST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: PROFILING THE TIME COURSE OF SYNERGISTIC KILLING AND PREVENTION OF RESISTANCE / N. S. LY, J. B. BULITTA, G. G. RAO, C. B. LANDERSDORFER, P. N. HOLDEN, A. FORREST, P. J. BERGEN, R. L. NATION, J. LI, B. T. TSUJI* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 5: 1434–1442.

Колистин является «старым» лекарством, повышенное применение которого в настоящее время вызвано ограниченным терапевтическим выбо-

ром. Но при монотерапии колистином возникает устойчивость к нему, поэтому задачей исследования было создать оптимальные комбинации, содержащие колистин, в отношении *Pseudomonas aeruginosa* за счёт определения синергидного бактерицидного действия во времени и предупреждения развития устойчивости. На моделях инфекции с применением диализных мембран (HFIM) на протяжении свыше 10 дней имитировали действие клинически релевантных режимов дозирования колистина и дорипенема на 2 гетерорезистентные штамма *P.aeruginosa* (МПК 1 мг/л) и один резистентный (МПК 128 мг/л) штамм (инокулом $10^{9.3}$ КОЕ/мл). Были разработаны новые математические модели с использованием S-ADAPT. Обработка одним колистином гетерорезистентных штаммов *P.aeruginosa* оказывала бактерицидное действие (свыше $2,64 \log_{10}$ КОЕ/мл) в течение 24 ч с последующим вторичным ростом. Использование комбинаций с высокоинтенсивным действием, обеспечивающих постоянную концентрацию свободного колистина 5 мг/л, приводило к полной эрадикации (бактерицидность > $9,3 \log_{10}$) в течение 48 ч. Синергидный эффект таких комбинаций достигал $9,38 \log_{10}$ и превосходил по бактерицидности самую активную монотерапию. В отношении колистиноустойчивого штамма комбинация антибиотиков оказывала заметное синергидное действие, снижая количество бактерий на $6,11 \log_{10}$ КОЕ/мл в течение 72 ч с последующим вторичным ростом. С помощью математических моделей были рассчитаны общая и устойчивая субпопуляции и предполагаемый синергизм между колистином и дорипенемом. Результаты исследования дают представление об оптимальном действии антибиотиков и могут служить рамочным форматом для разработки новых антибиотических комбинаций и их моделирования.

* Laboratory for Antimicrobial and Bacterial Dynamics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA.

ОЦЕНКА КОМБИНАЦИИ МИНОЦИКЛИНА И ПОЛИМИКСИНА В В ОТНОШЕНИИ *ACINETOBACTER BAUMANNII*.

ASSESSMENT OF MINOCYCLINE AND POLYMYXIN B COMBINATION AGAINST *ACINETOBACTER BAUMANNII* / D. R. BOWERS, H. CAO, J. ZHOU, K. R. LEDESMA, D. SUN, O. LOMOVSKAYA, V.H. TAM* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2015; 2015: 59: 5: 2720–2725.

Антибиотическая устойчивость среди штаммов *Acinetobacter baumannii* повсеместно увеличивается,

часто делая необходимым применение комбинированной терапии. Клиническое значение комбинации миноциклина с полимиксином В недостаточно определено. Изучали активность миноциклина и полимиксина В в отношении 1 лабораторного и 3 клинических штаммов *A.baumannii*. Тестирование чувствительности к миноциклину выполняли как в присутствии ингибитора помпового выброса — фенилаланин-аргинин β -нафтиламида (РА β N), так и без него. Внутриклеточную концентрацию миноциклина определяли без полимиксина В и при его добавлении (0,5 мкг/мл). Также определяли бактерицидное действие во времени (time-kill) клинически релевантных концентраций миноциклина (2 мкг/мл и 8 мкг/мл) и его комбинации с полимиксином (0,5 мкг/мл) на протяжении 24 ч при 10⁶ КОЕ/мл каждого штамма. Эффективность *in vivo* комбинации оценивали на модели пневмонии у нейтропенических мышей. Инфицированным животным вводили миноциклин (50 мг/кг) или полимиксин В (10 мг/кг), или оба антибиотика до достижения экспозиций, эквивалентных клиническим. В присутствии РА β N наблюдалось снижение МПК миноциклина (≥ 4 раз). Внутриклеточная концентрация и *in vitro* бактерицидный эффект миноциклина усиливались полимиксином В. Бактериальная нагрузка в лёгочной ткани 2 чувствительных к миноциклину штаммов значительно снижалась под действием комбинации антибиотиков по сравнению с монотерапией миноциклином или полимиксином В. Комбинация антибиотиков, кроме того, продлевала выживание животных, инфицированных чувствительным к миноциклину штаммом. Итак, полимиксин В увеличивал внутриклеточную концентрацию миноциклина у бактерий и усиливал его бактерицидную активность, по-видимому, нарушая помповый выброс. Клиническую значимость данной комбинации ещё предстоит исследовать.

* Department of Clinical Sciences and Administration, University of Houston College of Pharmacy, Houston, Texas, USA.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *ACINETOBACTER BAUMANNII* С МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ. ОБЗОР.

TETRACYCLINES FOR MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* INFECTIONS / M. E. FALAGAS*, K. Z. VARDAKAS, A. KAPASKELIS, N. A. TRIARIDES, N. S. ROUSSOS // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTBACTERIAL AGENTS 2015; 45: 5: 455—460.

Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii* с мультилекарственной устойчивостью (MDR),

представляют серьёзную глобальную угрозу. Поскольку новые препараты ещё не разработаны, приоритетным является знание эффективности и безопасности старых антибиотиков. В настоящем систематическом обзоре были суммированы имеющиеся клинические данные по лечению *A.baumannii* инфекций тетрациклинами. Были оценены 10 ретроспективных исследований, относящихся к использованию доксициклина и миноциклина при лечении 185 *A.baumannii* инфекций (65,4% которых были респираторными, а 13% — инфекциями кровотока) у 156 больных. В большинстве случаев (86,4%) тетрациклины вводили в комбинации с другими препаратами. Обычная доза доксициклина или миноциклина составляла 100 мг в/в или перорально дважды в сутки (обычная ударная доза миноциклина 200 мг). Клинический успех был достигнут у 120 (76,9%) больных из 156, в том числе у 87 (71,9%) из 121 с респираторными инфекциями и у 21 (87,5%) из 24 с инфекциями кровотока. В 100 зафиксированных случаях было 22 смертельных исхода. Микробиологическая эрадикация достигала 71,3% (72/101 случая) в рассмотренных случаях, задокументированная микробиологическая эрадикация достигала 66,3% (59/89 случаев). Побочные явления были отмечены только в 1 из 88 эпизодов. Притом что тетрациклин-содержащие режимы лечения демонстрировали обнадеживающие результаты, для определения значения этих антибиотиков при лечении MDR *A.baumannii* инфекций необходимы данные более крупных сравнительных исследований.

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

* Corresponding author at: Corresponding author. Present address.: Tel.: +30 210 683 9604; fax: +30 210 683 9605.

УСТОЙЧИВОСТЬ *ACINETOBACTER BAUMANNII* К КОЛИСТИНУ: СВЕРХ УСТОЙЧИВОСТИ К КАРБАПЕНЕМАМ.

COLISTIN-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII*: BEYOND CARBAPENEM RESISTANCE / Z. A. QURESHI, L. E. HITTLE, J. A. O'HARA, J. I. RIVERA, A. SYED, R. K. SHIELDS, A. W. PASCULLE, R. K. ERNST, Y. DOI* // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2015; 60: 9; 1295—1303.

С увеличением применения колистин метансульфоната (КМС) при лечении инфекций, обусловленных устойчивым к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, наблюдается появление устойчивости к колистину. Больные с инфекцией или колонизацией колистиноустойчивым (КУ) *A.baumannii*

были выявлены в больницах Пенсильвании. Из электронных медицинских источников были собраны клинические данные и выполнены тестирование чувствительности, гель-электрофорез в пульсирующем поле (PFGE) и мультилокусное типирование (MLST) штаммов. Для выяснения механизма устойчивости к колистину был исследован липид А методом лазерной десорбции/ионизации с использованием матрицы. У 20 больных был идентифицирован КУ штамм *A.baumannii*. Основным видом инфекции была вентилятор-ассоциированная пневмония. До идентификации КУ штаммов 19 больных с инфекцией, обусловленной устойчивым к карбапенемам и чувствительным к колистину *A.baumannii*, получали в/в или в виде ингаляции КМС. Показатель 30-дневной смертности составил 30%. Режим лечения КУ *A.baumannii* инфекции, включающий комбинацию КМС+карбапенем+ампициллин-сульбактам, характеризовался самым низким уровнем смертности. Чувствительные и устойчивые штаммы, выделенные от одного пациента, имели родственные пульсотипы (PFGE), тогда как штаммы, полученные от разных больных отличались по этому признаку, что, возможно, было результатом эволюции в ходе лечения КМС. По данным MLST, все штаммы относились к международному клону II, имеющему эпидемическое происхождение. У всех КУ штаммов *A.baumannii* присутствовала фосфоэтноламинавая модификация липида А. Итак, КУ *A.baumannii* был выделен исключительно у больных, получавших КМС при лечении инфекции, вызванной устойчивым к карбапенемам и чувствительным к колистину штаммом *A.baumannii*. Устойчивость к колистину объяснялась фосфоэтноламинавой модификацией липида А. Штаммы, выделенные от больных, леченных КМС, следует тестировать на чувствительность к колистину.

* Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, S829 Scaife Hall, 3550 Terrace St, Pittsburgh, PA 15261, USA.

ЛЕЧЕНИЕ КОЛИСТИНОМ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ УСТОЙЧИВЫМ К КАРБАПЕНЕМАМ ACINETOBACTER BAUMANNII: СЛУЧАИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ И ИСХОДЫ.

COLISTIN TREATMENT IN CARBAPENEM-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII PNEUMONIA PATIENTS: INCIDENCE OF NEPHROTOXICITY AND OUTCOMES / K. H. KWON, J. Y. OH, Y.-S. YOON, Y.-J. JEON, K. S. KIM, S. J. SHIN, J. W. CHUNG, H. J. N. HUH, S. L. CHAE, S. Y. PARK* // IJAA, JUNE 2015: 45: 6: 605—609.

Колистиметат натрия (КМН) всё больше применяют при лечении инфекций, возбудителем которых являются грамотрицательные бактерии (ГОб) с мультилекарственной устойчивостью. Однако не приведено оценки частоты случаев КМН-ассоциированной нефротоксичности у больных с пневмонией, обусловленной карбапенемоустойчивым *Acinetobacter baumannii* (КУАБ). Было проведено ретроспективное исследование 120 больных с КУАБ пневмонией, леченных в/в КМН в течение ≥ 72 ч. Задача исследования состояла в определении факторов риска возникновения КМН-индуцированной нефротоксичности и 30-дневной смертности больных с КУАБ пневмонией. Из 120 больных с КУАБ пневмонией у 61 (51%) развилась нефротоксичность. Многофакторный анализ показал, что КМН-ассоциированная нефротоксичность связана с величиной дозы на идеальную массу тела (ИВТ) (OR=1,28, 95% ДИ 1,01—1,62; $p=0,04$), индексом Карлсона сопутствующей заболеваемости (OR=1,31, 95% ДИ 1,06—1,60; $p=0,01$) и септическим шоком (OR=3,16, 95% ДИ 1,32—7,60; $p=0,01$). Показатель 30-дневной смертности составлял 33% (39/120). Как показал многофакторный анализ, повышенные суточные дозы КМН/ИВТ [отношение рисков (HR) = 0,81, 95% ДИ 0,67—0,98; $p=0,03$] и более продолжительная терапия КМН (HR = 0,86, 95% ДИ 0,79—0,95; $p=0,002$) ассоциировались с повышенной выживаемостью. Септический шок (HR = 3,91; 95% ДИ 1,95—7,83; $p<0,001$) и назначение кортикостероидов (HR = 3,49; 95% ДИ 1,67—7,28; $p=0,001$) были связаны с пониженной выживаемостью больных КУАБ пневмонией. Более высокие суточные дозы КМН/ИВТ, индекс Карлсона сопутствующей заболеваемости и септический шок являются существенными факторами риска развития КМН-ассоциированной нефротоксичности. Однако, КМН-ассоциированная нефротоксичность, по видимому, не влияет на показатель смертности.

* Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Dongguk University, Ilsan Hospital, Goyang-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОПН) У БОЛЬНЫХ, ЛЕЧЕННЫХ ПОЛИМИКСИНОМ В, И ВЛИЯНИЕ ОПН НА СМЕРТНОСТЬ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

RISK FACTORS FOR ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) IN PATIENTS TREATED WITH POLYMYXIN B AND INFLUENCE OF AKI ON MORTALITY: A MULTICENTRE PROSPECTIVE COHORT STUDY // M. H. RIGATTO, T. F. BEHLE, D. R. FALCI, T. FREITAS, N. T. LOPES,

M. NUNES, L. W. COSTA, A. P. ZAVASCKI* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 5: 1552—1557.

Целью исследования было оценить факторы риска развития острой почечной недостаточности (ОПН) у больных, леченных полимиксином В как последним средством против инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, с акцентом на дозу, и определить влияние ОПН на смертность у данных больных. Было выполнено многоцентровое проспективное когортное исследование, включающее больных в возрасте ≥ 18 и леченных в/в полимиксином В на протяжении ≥ 48 ч. Первичным показателем считали развитие ОПН согласно критериям RIFLE, вторичным — смертность в течение 30 дней и декомпенсационную стадию ОПН. Использовали многофакторный анализ и модель регрессии по Коксу. Вероятность развития ОПН определяли на модели регрессивного логистического анализа. В исследование было включено 410 больных, ОПН была отмечена у 189 (46,1%) из них. Фактором риска ОПН была доза полимиксина В ≥ 150 мг/сутки (адаптированный HR=1,95; 95% ДИ=1,31—2,89, $p=0,01$). Повышенный вес и пожилой возраст независимо ассоциировались с ОПН. Вероятность развития ОПН значительно возрастала при дозах в пределах 150—199 мг/сутки, независимо от веса больного, и незначительно увеличивалась при более высоких дозах. Повышенный вес также увеличивал риск у больных, получавших такие суточные дозы. ОПН ассоциировалась с повышенным риском 30-дневной смертности (адаптированный HR=1,35; 95% ДИ=0,99—1,85; $p=0,06$), тогда как доза ≥ 150 мг/сутки не повышала риск, несмотря на то что ассоциировалась с ОПН. Таким образом, общая доза полимиксина В тесно связана с риском развития ОПН, независимо от веса больного. Риск 30-дневной смертности имеет тенденцию повышаться у больных с развитием ОПН. Взаимозависимость между дозой, ОПН и смертностью в дальнейшем должна быть изучена в исследованиях, специально спланированных для оценки последнего показателя.

* Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ ГЕНТАМИЦИНА, ВАНКОМИЦИНА И АМИКАЦИНА В КОМБИНАЦИИ С ЭДТА ИЛИ L-АРГИНИНОМ В ФОРМЕ ЛОК-ТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ПЛЁНКООБРАЗУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ КРОВОТОКА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ КАТЕТЕРИЗАЦИЕЙ.

IN VITRO ACTIVITY OF GENTAMICIN, VANCOMYCIN OR AMIKACIN COMBINED WITH EDTA OR L-ARGININE AS LOCK THERAPY AGAINST A WIDE SPECTRUM OF BIOFILM-FORMING CLINICAL STRAINS ISOLATED FROM CATHETER-RELATED INFECTIONS / D. LEBEAUX*, V. LEFLON-GUIBOUT, J.-M. GHIGO, C. BELOIN // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 6: 1704—1712.

Лечение катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) затруднено из-за характерной для бактериальных биоплёнок толерантности к антибиотикам. Предметом исследования было определение влияния комбинации антибиотиков и щелочной аминокислоты L-аргинина или катионного хелатора ЭДТА на гибель бактерий в *in vitro* биоплёнках, образуемых серией клинических штаммов, ответственных за КАИК и представляющих эпидемиологически значимые виды бактерий. Из 32 ранее описанных штаммов были отобраны наиболее толерантные к антибиотикам штаммы, в т.ч. коагулазонегативные стрептококки (КоНС) ($n=4$), *Staphylococcus aureus* ($n=4$), *Enterococcus faecalis* ($n=2$), *Pseudomonas aeruginosa* ($n=4$) и Enterobacteriaceae ($n=4$). Для проверки толерантности биоплёнки и тестирования различных комбинаций антибиотиков с не антибиотическими вспомогательными соединениями использовали *in vitro* модель биоплёнки (планшет с 96 ячейками). Гентамицин, амикацин и ванкомицин комбинировали с динатриевой солью ЭДТА или L-аргинином для обработки методом лок-терапии. Гибель бактерий биоплёнки измеряли по числу КОЕ после энергичного перемешивания пипетированием для полного отделения клеток биоплёнки от поверхности стенок ячейки. Оба адьювантных соединения значительно увеличивали действие антибиотиков на биоплёнки, образованные грамположительными и грамотрицательными патогенными бактериями. Комбинация гентамицин+ЭДТА была активна в отношении всех испытанных штаммов, кроме *P.aeruginosa*. Комбинация гентамицина с L-аргинином была активна в отношении большинства испытанных штаммов, за исключением КоНС. Была продемонстрирована активность комбинаций амикацин+ЭДТА в отношении грамотрицательных и ванкомицин+ЭДТА в отношении грамположительных бактерий. Добавление ЭДТА, таким образом, усиливало активность гентамицина, амикацина и ванкомицина в отношении биоплёнок, образуемых широким кругом бактериальных видов, возбудителей КАИК.

* Hôpital Necker Enfants Malades, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

ЦЕФТОЛОЗАН-ТАЗОБАКТАМ+МЕТРОНИДАЗОЛ ПРИ ОСЛОЖНЁННЫХ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В ЭРУ МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ИСПЫТАНИЯ 3-Й ФАЗЫ (ASPECT-CIAI).

CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM PLUS METRONIDAZOLE FOR COMPLICATED INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS IN AN ERA OF MULTIDRUG RESISTANCE: RESULTS FROM A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL (ASPECT-CIAI) / J. SOLOMKIN*, E. HERSHBERGER, B. MILLER, M. POPEJOY, I. FRIEDLAND, J. STEENBERGEN, M. YOON, S. COLLINS, G. YUAN, P. S. BARIE, C. ECKMANN // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2015; 60: 10: 1462—1471.

Растущая устойчивость к антибиотикам у патогенов, вызывающих осложнённые интраабдоминальные инфекции (оИАИ), требует разработки новых антимикробных средств. Новый антимикробный препарат цефтолозан-тазобактам, активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью и большинства энтеробактерий, продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра. Было выполнено проспективное рандомизированное двойное слепое испытание, оценивающее безопасность и эффективность цефтолозана-тазобактама при осложнённых интраабдоминальных инфекциях (ASPECT-CIAI). Госпитализированные больные с оИАИ получали цефтолозан-тазобактам (1,5 г) + метронидазол (500 мг) каждые 8 ч либо меропенем (1 г) в/в каждые 8 ч на протяжении 4—14 дней. Задачей испытания было продемонстрировать статистически подобные уровни клинического излечения при отложенных обследованиях (24—32 дня от начала терапии) по микробиологическим показателям в популяциях изначально рандомизированных больных (первичные) и микробиологически оцененных (вторичные), при допустимой относительной ошибке 10%. Также оценивали микробиологические исходы и безопасность. Комбинация цефтолозан-тазобактам+метронидазол не уступала меропенему по первичным (83,0%; 323/389 против 87,3%; 364/417, значимое различие -4,2%; 95% ДИ от -8,91 до 5,4) и вторичным (94,2%; 259/275 против 94,7%; 304/321, значимое различие -1,0%; 95% ДИ от -4,52 до 2,59) конечным показателям, укладываемаясь в предопределённые границы. У больных, инфицированных продуцирующими БЛРС энтеробактериями, показатель клинического излечения составил 95,8% (23/24) и 88,5% (23/26), а у больных, инфицированных СТХ-М-14/15 БЛРС продуцентами, 100% (13/13) и 72,7% (8/11) соответственно в группах, получавших цефтолозан-тазобактам+ метронидазол и меропенем. Частота

побочных эффектов была сходной в обеих группах (44,0% против 42,7%), наиболее общими были тошнота и диарея. Таким образом, лечение взрослых больных с оИАИ, обусловленных патогенами с мультилекарственной устойчивостью, комбинацией цефтолозан-тазобактам+ метронидазол не уступает лечению меропенемом.

* Department of Surgery, University of Cincinnati College of Medicine, 6005 Given Rd, Cincinnati, Ohio 45243.

БЫСТРАЯ ИНДУКЦИЯ ВЫСОКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КАРБАПЕНЕМУ У ГЕТЕРОРЕЗИСТЕНТНОЙ КРС-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.

RAPID INDUCTION OF HIGH-LEVEL CARBAPENEM RESISTANCE IN HETERORESISTANT KPC-PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* / S. ADAMS-SAPPER, S. NOLEN, G. F. DONZELLI, M. LAL, K. CHEN, L. H. J. DA SILVA, B. M. MOREIRA, L. W. RILEY* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2015; 59: 6: 3281—3289.

Штаммы энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазу *Klebsiella pneumoniae* (КРС), широко распространены и представляют серьёзную угрозу для здравоохранения. Часто продуценты КРС демонстрируют низкий уровень устойчивости к карбапенемам, который может быть недооценён при определении штаммов автоматическими клиническими системами. На примере 8 штаммов *Klebsiella pneumoniae* с гетерогенной устойчивостью к имипенему была предпринята попытка выявить факторы, обуславливающие переход от чувствительности к имипенему до высокого уровня устойчивости к нему при определении согласно клиническим лабораторным стандартам тестирования. Анализ результатов «time-kill» исследования при экспозиции инокулюма 3×10^6 КОЕ/мл с $8-16 \times$ МПК имипенема показал гибель популяции на 99,9%. Однако, через 20 ч инкубации при той же концентрации популяция полностью восстанавливалась. Характеристика популяции показала, что восстановление происходило за счёт гетерорезистентной субпопуляции с частотой $2 \times 10^{-7} - 3 \times 10^{-6}$. Образцы, отобранные через 2 часа после экспозиции с имипенемом, были так же чувствительны, как исходный штамм до экспозиции и продуцировали основной порин внешней мембраны OmpK36. Через 4—8 ч экспозиции OmpK36 отсутствовал, а МПК имипенема возрастала в 32 раза. Отдельные колонии, выделенные через 20 ч экспозиции, представляли как чувствительную, так и устойчивую субпопуляции. Однажды индуцированная высокая устойчивость к имипенему сохранялась, а экспрессия

OmpK36 отсутствовала даже при прерывании экспозиции с карбапенемом. Результаты исследования продемонстрировали существенную корреляцию между экспрессией *bla*_{KPC} и *ompK36*, что и определяло высокий уровень устойчивости к имипенему популяции, первоначально относящейся к карбапенемочувствительному фенотипу.

* School of Public Health, Division of Infectious Diseases and Vaccinology, University of California, Berkeley, Berkeley, California, USA.

**НАНОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ДОСТАВКИ
АНТИМИКРОБНОГО ЛЕКАРСТВА: ПОЛУЧЕНИЕ
И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУЗОГЕННЫХ
ЛИПОСОМ, СОДЕРЖАЩИХ ФУЗИДИЕВУЮ КИСЛОТУ.**

**NANOTECHNOLOGY APPROACHES
FOR ANTIBACTERIAL DRUG DELIVERY:
PREPARATION AND MICROBIOLOGICAL EVALUATION
OF FUSOGENIC LIPOSOMES CARRYING FUSIDIC
ACID / D. NICOLOSI, S. CUPRI, C. GENOVESE,
G. TEMPERA, R. MATTINA, R. PIGNATELLO* //
INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL
AGENTS 2015; 45: 6: 622–626.**

Проникновение многих антибактериальных лекарств через мембрану бактериальной клетки затруднено, особенно если они имеют большой молекулярный вес или объёмную структуру. Некоторые штаммы бактерий обладают врождённой устойчивостью. Пониженная проницаемость клеточной мембраны — одна из причин устойчивости к фузидиевой кислоте (ФУЗ), бактериоста-

тического стероидному соединению, активность которого ограничена грамположительными бактериями. Липофильный характер ФУЗ приводит к удерживанию её между двумя слоями клеточных мембран, препятствуя диффузии к мишени, находящейся в цитоплазме. Доставка антимикробного соединения к мишени с помощью липосом может стать действенной стратегией лечения инфекций, резистентных при обычно применяемых методах антимикробной терапии. Основываясь на этом, ФУЗ была заключена в фузогенные липосомы (ФЛ). Оценивали влияние маленьких однослойных фузогенных везикул, загруженных ФУЗ, на проницаемость клеточной мембраны и антибактериальный спектр антибиотика. Полученные переносчики ФУЗ были технологически охарактеризованы, и микробиологическими *in vitro* методами определена их активность в отношении некоторых штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Результаты экспериментов показали, что инкапсулированная в липосомы ФУЗ повысила антимикробную эффективность, при этом минимальная подавляющая концентрация (МПК) уменьшилась, возможно, благодаря увеличению диффузии через клеточную мембрану. Свободная ФУЗ была активна только в отношении грамположительных бактерий, тогда как инкапсулированная в ФЛ ФУЗ проявляла активность в отношении и грамотрицательных бактерий. Самые низкие значения МПК были получены для клинических штаммов *Staphylococcus epidermidis* ($\leq 0,15$ мкг/мл) и *Acinetobacter baumannii* (37,5 мкг/мл).

**Материал подготовлен Н. С. Бондаревой,
Москва**