

НОВАЯ ЖИЗНЬ СТАРЫХ АНТИБИОТИКОВ.

REVIVING OLD ANTIBIOTICS/U. THEURETZBACHER*, F. VAN BAMBEKE, R. CANTÓN, C. G. GISKE, J. W. MOUTON, R. L. NATION, M. PAUL, J. D. TURNIDGE, G. KAHLMEYER// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 8: 2177–2181.

Перед лицом возрастающей устойчивости к применяемым антибиотикам и недостатка новых становится ясно, что безотлагательно требуются новые подходы. Одним из них является ревизия старых антибиотиков, которая позволит убедиться в их корректном применении, полном использовании их потенциала и определить, могут ли некоторые из них снизить нагрузку на более современные препараты. Настоятельно необходимо усовершенствовать эти лекарства в соответствии с современными стандартами, привнося новые знания в создание регламентных норм и соединяя результаты исследования с клинической практикой. Без системного подхода к модернизации старых лекарств и тщательной проверки их соответствия современным стандартам существует значительный риск причинения вреда больному и нарастания мультилекарственной устойчивости. В статье описаны факторы, которые должны быть приняты во внимание, и намечена последовательность шагов и действий, необходимых для модернизации старых антибиотиков, чтобы сделать их применение в лечении инфекционных заболеваний эффективным.

* Center for Anti-Infective Agents, Eckpergasse 13, 1180 Vienna, Austria.

ПРОБЛЕМЫ И ИХ РЕШЕНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КЛИНИКИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ.

CHALLENGES AND SOLUTIONS FOR CLINICAL DEVELOPMENT OF NEW ANTIBACTERIAL AGENTS: RESULTS OF A SURVEY AMONG PHARMACEUTICAL INDUSTRY PROFESSIONALS /E. BETTIOL*, J. D. WETHERINGTON, N. SCHMITT, S. HARBARTHA, FOR THE COMBASTE CONSORTIUM//ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY JULY 2015; 59: 7: 3695–3699.

Ввиду того что число выпускаемых антибактериальных препаратов остаётся недостаточным, был произведён анонимный опрос специалистов фарминдустрии по проблемам в области разработки новых препаратов для клиники и их решению. Среди названных проблем на первом месте были проблемы финансовые и регуляторные. В случае микроорганизмов с мультилекарственной устой-

чивостью необходимы тесты для быстрой диагностики, новые регламентные руководства и изменение форматов пограничных значений/испытаний. Регламентирующие органы и инициативные общественно-частные группы доводят указанные проблемы и предлагаемые пути их решения до сведения всех заинтересованных в успехе инвесторов с тем, чтобы обеспечить их поддержку.

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

КОЛИСТИН И ФУЗИДИЕВАЯ КИСЛОТА, НОВАЯ ВЫСОКОАКТИВНАЯ СИНЕРГИДНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ACINETOBACTER BAUMANNII С МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.

COLISTIN AND FUSIDIC ACID, A NOVEL POTENT SYNERGISTIC COMBINATION FOR TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII INFECTIONS / L. M. PHEE*, J. W. BETTS, B. BHARATHAN, D. W. WAREHAM//ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY AUGUST 2015; 59: 8: 4544–4550.

Распространение *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью (MDRAB) привело к «ренессансу» колистина (КОЛ), зачастую единственному препарату, к которому MDRAB остаётся чувствительным. Эффективная терапия КОЛ осложнена непредсказуемостью фармакокинетики, токсичностью и быстрым развитием устойчивости. Сообщается о высокоактивном синергидном взаимодействии КОЛ и фузидиевой кислоты (ФК) в отношении *Acinetobacter baumannii*. Было оценено синергидное действие *in vitro* в отношении 11 MDRAB штаммов диско-диффузионным методом, методом шахматной доски (индекс фракционной ингибиторной концентрации (ИФИК) $\leq 0,5$, индекс пограничной чувствительности (ИПЧ) > 2), и по времени гибели клеток (time-kill, снижение $\geq 2 \log_{10}$ КОЕ/мл). Способность ФК ограничивать развитие устойчивости к КОЛ определяли как в присутствии каждого антибиотика в отдельности, так и их комбинации. Синергидное действие было продемонстрировано в отношении всех штаммов, со средним показателем ИФИК и ИПЧ соответственно 0,064 и 78,85. Согласно данным исследований по времени гибели, комбинация КОЛ+ФК была синергидна, обладала быстрым бактерицидным действием, в т.ч. в отношении устойчивых к КОЛ штаммов. Это первое сообщение о новом применении комбинации КОЛ+ФК при лечении MDRAB инфек-

ций. Комбинация была эффективна при низких терапевтических концентрациях, что ограничивало токсичность. В последующих исследованиях будет определён механизм взаимодействия антибиотиков и пригодность комбинации КОЛ+ФК в качестве нестандартной терапии инфекций, обусловленных грамотрицательными возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью.

* Antimicrobial Research Group, Centre for Immunology and Infectious Disease, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.

**КОМБИНАЦИИ С ДАПТОМИЦИНОМ
КАК АЛЬТЕРНАТИВА ТЕРАПИИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ
ИНОРОДНОГО ТЕЛА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ
МЕТИЦИЛЛИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ
STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

**DAPTOMYCIN COMBINATIONS AS ALTERNATIVE
THERAPIES IN EXPERIMENTAL FOREIGN-BODY
INFECTION CAUSED BY METICILLIN-SUSCEPTIBLE
STAPHYLOCOCCUS AUREUS / C. EL HAJ*, O. MURILLO,
A. RIBERA, M. VIVAS, D. GARCIA-SOMOZA, F. TUBAU,
C. CABELLOS, J. CABO, J. ARIZA // INTERNATIONAL
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS, AUGUST 2015;
46: ISSUE 2: PAGES 189—195.**

До настоящего времени комбинация левофлоксацина (ЛВФ) с рифампицином (РИФ) считается оптимальной при лечении инфекции протезированного сустава, вызванной чувствительным к метициллину *Staphylococcus aureus* (MSSA), но точной оценки терапевтических альтернатив нет. Основываясь на высокой эффективности комбинации даптомицина (ДАП) и РИФ в отношении метициллиноустойчивого *S. aureus* (MRSA) при указанной инфекции, проверили эффективность комбинаций ДАП+РИФ и ДАП+ЛВФ в качестве альтернативы при лечении модельной инфекции тканевой полости (ИТП), вызванной штаммом MSSA. В течение 7 дней самцы крыс Вистар получали ЛВФ, ДАП, РИФ или комбинации ЛВФ+РИФ, ДАП+РИФ, ДАП+ЛВФ. Эффективность антибиотиков оценивали по количеству бактериальных клеток в жидкости тканевой полости, а степень излечения — по числу адгезированных клеток. Оценивали также устойчивость возбудителя. Монотерапия была менее эффективна, чем комбинированная терапия ($p < 0,05$), при этом наблюдалось появление устойчивости к ДАП и РИФ. Самой высокой эффективностью обладала комбинация

ДАП+РИФ: снижение числа клеток бактерий в жидкости тканевой полости на 4, 9 log КОЕ/мл; показатель излечения, 92% ($p < 0,05$). Различий между комбинациями ЛВФ+РИФ ($-3,4$ log КОЕ/мл; 11%) и ДАП+ЛВФ ($-3,3$ log КОЕ/мл; 47%) не было. При комбинированной терапии появление устойчивых штаммов не наблюдалось. В заключение можно отметить хорошую эффективность комбинаций ДАП+РИФ и ДАП+ЛВФ, а также их способность предотвращать развитие устойчивости. Комбинация ДАП+РИФ обеспечивала более высокую эффективность, чем ЛВФ+РИФ. Комбинации с ДАП были эффективной альтернативой при лечении MSSA инфекции инородного тела. Дальнейшие исследования должны подтвердить вывод о возможной полезности комбинации ДАП+РИФ в качестве препарата выбора при лечении инфекции протезированного сустава, вызванной MSSA.

**АВИБАКТАМ И УСТОЙЧИВОСТЬ SHV
БЕТА-ЛАКТАМАЗ К ИНГИБИТОРАМ.**

**AVIBACTAM AND INHIBITOR-RESISTANT SHV
 β -LACTAMASES/M. L. WINKLER,
K. M. PAPP-WALLACE, M. A. TARACILA,
R. A. BONOMO* // ANTIMICROB. AGENTS
CHEMOTHER. JULY 2015; 59: 7: 3700—3709**

Бета-лактамазы (ЕС 3.5.2.6) представляют значительную угрозу для дальнейшего использования бета-лактаменных антибиотиков. Авибактам, новый, не беталактаменной природы ингибитор бета-лактамаз, активный в отношении многих бета-лактамаз классов А и С и некоторых вариантов класса D, в настоящее время применяется в клинике в паре с цефтазидимом. Исследовали активность авибактама в отношении различных охарактеризованных изогенных лабораторных вариантов SHV (M69I/L/V, S130G, K234R, R244S и N276D), устойчивых к ингибиторам бета-лактамаз. Было установлено, что S130G, вариант SHV-1, согласно микробиологическим и биохимическим данным, обладал самой высокой устойчивостью к авибактаму. При постоянной концентрации 4 мг/л авибактама как ингибитора бета-лактамаз в комбинации с ампициллином значение МПК с 1 мг/л у штамма, продуцирующего bla_{SHV-1} , увеличивалась до 256 мг/л у штамма *Escherichia coli* DH10B, экспрессирующего $bla_{SHV-S130G}$. В стационарной стадии значение k_2/K для варианта S130G при инактивации авибактамом было равно $1,3 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ против $60300 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ для SHV-1 бета-лактамазы. Для подавления SHV S130G за определённый отрезок времени требовалась концентрация авибактама в 1700 раз выше концентрации, ингибирующей SHV-1. На основе молекулярного

моделирования было предположено, что от положения аминокислот в активном центре SHV зависит тот или другой путь инактивации в результате образования комплекса с авибактамом, сравнимый со структурой комплекса СТХ-М-15-авибактам, и что в ацилировании авибактама роль основного источника кислоты/основания играет S130. Кроме того, S130 может играть роль при рециклизации. И, как результат, отсутствие гидроксильной группы в положении-130 у S130G варианта значительно замедляет карбамоилирование бета-лактамазы авибактамом за счёт 1)удаления протонового акцептора и донора при катализе, 2) снижения числа водородных связей. Рециклизация, кроме того, вероятнее всего замедляется из-за недостатка общей основы для начала процесса. Результаты рассмотрения других механизмов устойчивости бета-лактамаз класса А к ингибиторам свидетельствуют, что S130 может быть самой важной аминокислотой при подавлении бета-лактамаз класса А, возможно, даже ингибиторами новейшего диазациклооктанового класса.

* Department of Molecular Biology and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ АЗТРЕОНАМ+АВИБАКТАМ В ОТНОШЕНИИ ГЛОБАЛЬНОЙ КОЛЛЕКЦИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В 2012 И 2013 ГГ.

IN VITRO ACTIVITY OF AZTREONAM-AVIBACTAM AGAINST A GLOBAL COLLECTION OF GRAM-NEGATIVE PATHOGENS FROM 2012 AND 2013 / D. J. BIEDENBACH*, K. KAZMIERCZAK, S. K. BOUCHILLON, D. F. SAHM, P. A. BRADFORD // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY JULY 2015; 59: 7: 4239—4248.

Комбинация азтреонам+авибактам разработана для применения при инфекциях, вызванных штаммами Enterobacteriaceae, продуцирующими металло- бета-лактамазу, а также сериновые бета-лактамазы. Была определена активность комбинации азтреонам-авибактам и антибиотиков сравнения методом микроразведений (методология CLSI) в отношении клинических штаммов Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, выделенных в 2012 и 2013 гг. Всего из 190 медицинских центров 39 стран было получено 28501 не повторяющийся клинический штамм. Значения МПК₉₀ азтреонама и азтреонам-авибактама в отношении всех штаммов Enterobacteriaceae ($n=23516$) были равны 64 и 0,12 мкг/мл соответственно, причём подавление 76,2% штаммов происходило при ≤ 4 мкг/мл азтреонама

(пограничное значение CLSI), а при фиксированной концентрации авибактама, равной 4 мкг/мл, и концентрации азтреонам-авибактам ≤ 4 мкг/мл подавление составляло 99,9%. МС₉₀ как азтреонама, так и азтреонам-авибактама в отношении штаммов *P.aeruginosa* ($n=3766$) составила 32 мкг/мл. В отношении штаммов *A.baumannii* ни азтреонам, ни его комбинация с авибактамом не проявили *in vitro* активности. Гены бета-лактамаз 5076 штаммов были охарактеризованы методами ПЦР и секвенирования. Азтреонам не был активен в отношении большинства штаммов Enterobacteriaceae, продуцирующих ферменты класса А и С, а также при сочетании их с металло-бета-лактамазами класса В. И, наоборот, азтреонам (≤ 4 мкг/мл) в комбинации с авибактамом подавлял $>99\%$ штаммов Enterobacteriaceae, продуцентов бета-лактамаз Ambler класса, в т. ч. IMP-, VIM-, NDM металло-бета-лактамаз в сочетании с многими сериновыми бета-лактамазами.

*International Health Management Associates, Inc., Schaumburg, Illinois, USA.

ВАРИАНТЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ КРС-2, УСТОЙЧИВЫЕ К ИНГИБИТОРНОМУ ДЕЙСТВИЮ АВИБАКТАМА.

VARIANTS OF β -LACTAMASE KPC-2 THAT ARE RESISTANT TO INHIBITION BY AVIBACTAM / K. M. PAPP-WALLACE, M. L. WINKLER, M. A. TARACILA, R. A. BONOMO* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY JULY 2015; 59: 7: 3710—3717.

КРС-2 — самая широко распространённая карбапенемаза класса А, которая гидролизует такие ингибиторы бета-лактамаз, как клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Замещения аминокислоты в положении R220 молекулы бета-лактамазы КРС-2 повышает её устойчивость к клавулановой кислоте. Ранее было показано, что авибактам, новый, не бета-лактаманной природы диазациклооктановый (ДБО) ингибитор бета-лактамаз инактивирует КРС-2. Для лучшего понимания механизма подавления КРС-2 авибактамом была проверена активность комбинаций ампициллин-авибактам и цефтазидим-авибактам в отношении сконструированных вариантов КРС-2 с одиночными замещениями аминокислот в ответственных сайтах (т.е., в Ambler положениях 69, 130, 234, 220 и 276) и, как ранее сообщалось, обеспечивающих устойчивость TEM и SHV бета-лактамаз к ингибитору. Выполнено также тестирование чувствительности, биохимические определения и молекулярное моделирование. Было показано, что возрастающие значения МПК у штаммов *Escherichia coli* DH10B, несущих бета-лактамазы вариантов КРС-2 с замещениями

в положениях S130G, K234R и R220M, наблюдались только в случае комбинаций ампициллин-авибактам (512, 64 и 32 мг/л соответственно против значений МПК для дикого штамма КРС-2, равных от 2 до 8 мл/л). Кинетика стационарной стадии показала, что вариант S130G устойчив к инактивации авибактамом; отношение k_2/K было существенно ниже $4 \log$ этого отношения у фермента дикого штамма ($21580 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ до $1,2 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$). Имитация молекулярной модели и молекулярной динамики даёт основание полагать, что подвижность K73 и его способность активировать S70 (функция главного основания) может быть нарушена у S130G варианте КРС-2, чем и объясняется замедленное ацилирование. Была также выдвинута идея о том, что протонирование сульфата азота авибактама может быть замедлено у S130G варианта, т. к. S130 предположительно является донором протонов, и другие радикалы, возможно K234, должны его компенсировать. Полученные результаты продемонстрировали важную роль радикалов S130, K234 и R220 в механизме инактивации авибактама КРС-2. К счастью, появление S130, K234 и R220 вариантов КРС в клинике не является следствием несостоятельности комбинации цефтазидим-авибактам, поскольку цефтазидим как составляющая комбинации высокоактивен в отношении штаммов *E.coli* DH10B, несущих указанные варианты замещений.

* Department of Molecular Biology and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЦЕФТАРОЛИН-АВИБАКТАМА НА НОРМАЛЬНУЮ КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ ЧЕЛОВЕКА.

ECOLOGICAL EFFECT OF CEFTAROLINE-AVIBACTAM ON THE NORMAL HUMAN INTESTINAL MICROBIOTA/M.-UR RASHID, S. ROSENBORG, G. PANAGIOTIDIS, K. SÖDERBERG-LÖFDAL, A. WEINTRAUB, C. E. NORD* //ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY AUGUST 2015; 59: 8: 4504—4509.

Цефтаролин+авибактам (ЦФР-АВБ) — новая комбинация антибиотика цефтаролина и также нового ингибитора бета-лактамаз не бета-лактаманной природы — авибактама. Целью исследования было изучить влияние комбинации на нормальную кишечную микробиоту человека. Волонтерам ($n=14$) с 1 по 6 день в/в вводили ЦФР-АВБ (600 мг ЦФР фосамила + 600 мг АВБ) каждые 8 ч в виде 2-часовой инфузии, и одну дозу на 7-й день. Пробы фекалий отбирали, начиная за день до первой инфузии (-1), а затем на 2, 5, 7, 9, 14 и 21 день. Число

Escherichia coli снижалось в процессе исследования и нормализовалось на 21 день. Число бактерий *Klebsiella* увеличивалось к 14 суткам и нормализовалось на 21 день. Количество других энтеробактерий в течение исследования снижалось, энтерококков — снижалось со 2 по 7 день, а на 9 день возвращалось к норме. Число *Candida* увеличивалось с 5 по 9 день, нормализовалось после 14 дня. Сниженное число лактобактерий за время исследования восстанавливалось на 14 день, а количество бифидобактерий снижалось на 2 день и нормализовалось на 21 день. Количество *Bacteroides* бактерий не изменялось. Число *Clostridium difficile* уменьшалось на 7 и 9 день, а на 14 и 21 день повышалось. Токсикогенный штамм *C.difficile* был обнаружен у одного волонтера без проявления побочных явлений. Концентрации ЦФР и АВБ в пробах плазмы, взятых на — 1, 2, 5 и 7 день, составили соответственно 0—34,4 и 0—61,6 мг/л, и в пробах фекалий 0—35,5 и 0—98,5 мг/кг. Исследование зарегистрировано в базе данных Европейских клинических испытаний под номером EudraCT 2012 004921-25.

*Department of Laboratory Medicine, Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

АКТИВНОСТЬ МЕРОПЕНЕМА В КОМБИНАЦИИ С НОВЫМ ИНГИБИТОРОМ БЕТА-ЛАКТАМАЗ RPX7009 В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ Г. НЬЮ ЙОРКА.

ACTIVITY OF MEROPENEM COMBINED WITH RPX7009, A NOVEL β -LACTAMASE INHIBITOR, AGAINST GRAM-NEGATIVE CLINICAL ISOLATES IN NEW YORK CITY /A. LAPUEBLA, M. ABDALLAH, O. OLAFISOYE, C. CORTES, C. URBAN, J. QUALE, D. LANDMAN* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY AUGUST 2015; 59: 8: 4856—4860.

Штаммы энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) и продуцирующие карбапенемазу *Klebsiella pneumoniae* (КРС) являются эндемиками в больницах Нью Йорка и других регионов. Проверяли активность комбинации меропенема и RPX7009, нового ингибитора бета-лактамаз, в отношении 4500 свежевыделенных в 11 больницах Нью Йорка клинических штаммов грамотрицательных бактерий. Комбинация показала исключительную *in vitro* активность в отношении *Escherichia coli*, *K.pneumoniae* и *Enterobacter* spp., включая MDR продуценты КРС. Комбинация меропенем (≤ 1 мкг/мл) + RPX7009 (8 мкг/мл) подавляла в целом 131/133 (98,5%) КРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий. Только в отношении ограниченного

числа КРС-продуцирующих штаммов *K.pneumoniae* с уменьшенной экспрессией *ompK35* и *ompK36*, комбинация была малоактивна. Добавление RPX7009 не оказывало влияния на активность меропенема в отношении *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Комбинация меропенем+ RPX7009 представляется перспективным препаратом против КРС-продуцирующих энтеробактерий и заслуживает дальнейшего изучения. В отношении MDR *A.baumannii* и *P.aeruginosa* требуются иные подходы, поскольку они обладают отличающимися механизмами устойчивости к карбапенемам.

* Division of Infectious Diseases, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, USA.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ КРС-ПРОДУЦИРУЮЩИМИ ШТАММАМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*: ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ЧЕРТЫ ТЕРАПИИ И СМЕРТНОСТИ ПО ДАННЫМ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

INFECTIONS CAUSED BY KPC-PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*: DIFFERENCES IN THERAPY AND MORTALITY IN A MULTICENTRE STUDY / M. TUMBARELLO*, E. M. TRECARCHI, F. G. DE ROSA, M. GIANNELLA, D. R. GIACOBBE, M. BASSETTI, A. R. LOSITO, M. BARTOLETTI, V. DEL BONO, S. CORCIONE, G. MAIURO, S. TEDESCHI, L. CELANI, C. S. CARDELLINO, T. SPANU, A. MARCHESI, S. AMBRETTI, R. CAUDA, C. VISCOLI, P. VIALE, ON BEHALF OF ISGRI-SITA (ITALIAN STUDY GROUP ON RESISTANT INFECTIONS OF THE SOCIETÀ ITALIANA TERAPIA ANTINFETTIVA) // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 7: 2133–2143.

В настоящее время инфекции, вызванные штаммами *Klebsiella pneumoniae* (Кр), продуцирующими карбапенемазу (КРС), представляют серьёзную угрозу. В 5 крупных ведущих итальянских больницах было выполнено 4-летнее (2010–2013) ретроспективное когортное исследование, чтобы оценить исходы инфекций и идентифицировать факторы риска 14-дневной смертности. В группу был включён 661 взрослый больной с инфекцией кровотока (ИК, $n=447$) или не бактериемической инфекцией (нижних дыхательных путей, органов брюшной полости, мочевого тракта и др.), обусловленной штаммами КРС-Кр. Все больные получали в течение ≥ 48 час. (эмпирически и/или не эмпирически), по крайней мере, одно лекарство, к которому возбудитель был чувствителен. Большинство летальных исходов наблюдалось в 2-недельный период с начала вспышки инфекции (14-дневная смертность: 225/661, 34,1%).

Как показал регрессивный логистический анализ независимыми прогностическими факторами 14-дневной смертности были ИК (OR, 2,09; 95% ДИ, 1,34–3,29), случаи септического шока (OR, 2,45; 95% ДИ, 1,47–4,08), неадекватная эмпирическая антимикробная терапия (OR, 1,48; 95% ДИ, 1,01–2,18), хроническая почечная недостаточность (OR, 2,27; 95% ДИ, 1,44–3,58), высокий показатель APACHE II (OR, 1,05; 95% ДИ, 1,04–1,07) и устойчивые к колистину штаммы (OR, 2,18; 95%, 1,37–3,46). Комбинированная терапия, как минимум из двух препаратов, показавших *in vitro* активность в отношении штамма, ассоциировалась с меньшей смертностью (OR, 0,52; 95% ДИ, 0,35–0,77), особенно у больных с ИК, лёгочными инфекциями или высоким показателем APACHE II, и/или септическим шоком при вспышке инфекции. Значительно более высокий уровень выживаемости был связан с использованием комбинаций, содержащих меропенем, когда значение МПК меропенема для КРС-Кр штамма было равно ≤ 8 мг/л. КРС-Кр инфекции ассоциируются с высокой смертностью. Терапия двумя или более препаратами, активными в отношении возбудителя, улучшают этот показатель, особенно у тяжелобольных.

*Institute of Infectious Diseases, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Roma, Italy.

ПЕПТИДЫ С ПРОТИВОПЛЁНОЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПОВЫШАЮТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПРОДУЦИРУЮЩИХ КАРБАПЕНЕРАЗУ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ.

ANTIBIOFILM PEPTIDES INCREASE THE SUSCEPTIBILITY OF CARBAPENEMASE-PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CLINICAL ISOLATES TO β -LACTAM ANTIBIOTICS / S. M. RIBEIRO, C. DE LA FUENTE-NÚÑEZ, B. BAQUIR, C. FARIA-JUNIOR, O. L. FRANCO*, R. E. W. HANCOCK // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY JULY 2015; 59: 7: 3906–3912.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae* (Кр) с множественной лекарственной устойчивостью, продуцирующие карбапенемазу (КРС), уже становятся обычными возбудителями инфекций в медицинских центрах. Более того, *Klebsiella* может образовывать многоклеточные плёнки, что приводит к повышенной адаптивной антибиотикоустойчивости. Авторы сообщают об антимикробной и противоплёночной активности синтетических пептидов DJK-5, DJK-6 и 1018 в отношении 5 КРС-Кр штаммов. Концентрации, предотвращающие об-

разование биоплёнки такими клиническими штаммами, были ниже значений МПК для планктонных клеток. Эксперименты с проточной культурой клеток подтвердили противоплёночную активность пептидов в отношении 2-суточных зрелых биоплёнок различных КРС-Кр штаммов, а в некоторых случаях — гибель клеток биоплёнки. Клинически релевантные комбинации DJK-6 и бета-лактамовых антибиотиков, включая меропенем, предотвращали рост планктона и образование биоплёнки КРС-Кр штаммом 1825971. Пептид DJK-6 не менее чем в 16 раз усиливал способность меропенема ликвидировать образованные биоплёнки данным штаммом. Свойство пептида DJK-6 усиливать активность бета-лактамовых антибиотиков, включая меропенем, представляется многообещающей перспективой лечения инфекций, обусловленных КРС-Кр штаммами.

*Programa de Pós-Graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Centro de Análises Proteômicas e Bioquímicas, Universidade Católica de Brasília, Brasília, Brazil.

IN VIVO ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ОБРАЗУЮЩЕЙ БИОПЛЁНКИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

IN VIVO EFFICACY OF ANTIMICROBIALS AGAINST BIOFILM-PRODUCING *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / V. PAWAR*, U. KOMOR, N. KASNITZ, P. BIELECKI, M. C. PILS, B. GOCHT, A. MOTER, M. ROHDE, S. WEISS, S. HÄUSSLER // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY AUGUST 2015; 59: 8: 4974—4981

Больные муковисцидозом (МВ) обычно страдают от хронических инфекций *Pseudomonas aeruginosa*, сопровождающихся образованием биоплёнок, что является главной причиной тяжести заболевания. Было показано, что *P. aeruginosa* способна интенсивно колонизировать твёрдые опухоли у мышей после в/в инъекции и образовывать биоплёнки на ткани опухоли, что было подтверждено электронным микроскопированием. Подобные структуры не наблюдались у транспозонных мутантов, дефектных по признаку плёнокообразования. Сравнение транскрипционных профилей *P. aeruginosa* показало физиологическое сходство бактерий в опухоли мышей и муковисцидозной лёгочной ткани. Это делает возможным испытывать современные антибиотики для лечения МВ лёгких, инфицированных *P. aeruginosa*, как-то ципрофлоксацин, колистин и тобрамицин, на модели опухоли у мышей. Было установлено, что рекомендуемые клинические дозы антибиотиков не способны элиминировать штамм *P. aeruginosa* PA14 дикого типа, но

были эффективны в отношении дефицитных по плёнокообразованию. Однако лечение комбинацией колистина и тобрамицина, взятых в более низких концентрациях, значительно снижало число клеток *P. aeruginosa* PA14 в опухоли. Таким образом, предложена экспериментальная модель, обеспечивающая основу для испытания проверенных и вновь разработанных противоплёночных соединений.

* Molecular Immunology, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany.

УСИЛЕНИЕ ПРОТИВОПЛЁНОЧНОЙ АКТИВНОСТИ АМФОТЕРИЦИНА В ИНГИБИТОРАМИ БИОСИНТЕЗА ПОЛИАМИНОВ.

ENHANCEMENT OF THE ANTIBIOFILM ACTIVITY OF AMPHOTERICIN B BY POLYAMINE BIOSYNTHESIS INHIBITORS / Z. LIAO, X. Z. GUAN, Z. Y. ZHU, X. W. YAO, Y. YANG, Y. Y. JIANG, Y. Y. CAO* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS, JULY 2015; 46: 1: 45—52.

Задачей исследования было изучить действие ингибиторов синтеза полиаминов на активность амфотерицина В (АмфВ) в отношении биоплёнок *Candida albicans* и выяснить механизмы действия. Противоплёночная активность АмфВ значительно усиливалась при использовании его в комбинации с ингибиторами биосинтеза полиаминов: 1,4-диамино-2-бутанона (ДАБ) и α -дифторометилорнитина (ДФМО). Последующие исследования показали, что ДАБ и ДФМО усиливают также противоплёночную активность некоторых других антимикотиков (каспофунгина, миконазола, нистатина). Кроме того, комбинация АмфВ и ингибиторов биосинтеза полиаминов приводила к увеличению внутриклеточного содержания реактивных форм кислорода. В дополнение к этому, каспазная активность и транскрипция кодирующего каспазу гена *CaMCA1* сильно возрастала при комбинированной терапии АмфВ и ингибиторами биосинтеза полиаминов. Существенно, что биоплёнка, образованная Δ *camca1* мутантом, при комбинированной терапии демонстрировала большую жизнеспособность и более низкую каспазную активность, по сравнению со штаммом дикого типа, что свидетельствовало о важной роли каспазной активности, опосредованной *CaMCA1*, в усилении ингибиторами биосинтеза полиаминов действия АмфВ. Полученные данные содержат полезную информацию для разработки новых стратегий усиления противоплёночной активности антигрибковых препаратов.

Материал подготовлен Н. С. Бондаревой, Москва