

**СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОВ
АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ, ПО ДАННЫМ
СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЦЕЛОГО ГЕНОМА БАКТЕРИЙ.**

**BENCHMARKING OF METHODS FOR IDENTIFICATION
OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE GENES IN BACTERIAL
WHOLE GENOME DATA / P. T. L. C. CLAUSEN,
E. ZANKARI, F. M. AARESTRUP, O. LUND*//
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2016;
71: 9: 2484—2488.**

При обследовании и клинической диагностике метод секвенирования нового поколения (NGS) может быть альтернативой тестированию фенотипической чувствительности. Современные методы биоинформатики могут давать ошибочные как положительные, так и отрицательные результаты. В основе нового метода, KmerResistance, лежит сравнение фрагментов последовательностей ДНК, полученных секвенированием целого генома (WGS), с имеющимися в базе данных генов устойчивости. Новый метод картирования был сопоставлен с двумя методами, используемыми в настоящее время для идентификации генов антибиотикоустойчивости на основе данных WGS. Для сравнения нового и двух известных методов: ResFinder и SRST2, использующих соответственно программы assembly/BLAST и BWA, были взяты два набора данных для 339 штаммов, охватывающих 5 видов и выделенных в клинике Оксфордского университета (Oxford University Hospitals NHS Trust) и на датских свинофермах. Прогнозируемую устойчивость сравнивали с фенотипами штаммов. При дальнейшей проверке чувствительности методами *in silico* количество повторно проанализированных образцов считываемых последовательностей было снижено до 1%. Наилучшие результаты идентификации генов устойчивости были получены при прямом картировании считываемых последовательностей. Это означает, что в процессе обобщения данных, информация может быть потеряна. При обработке «сырых» данных или содержащих только несколько считываний последовательностей метод KmerResistance был лучшим по сравнению с другими методами. Таким образом, картирование считываний превосходит методы, основанные на обобщенных данных, и новый метод KmerResistance, по-видимому, лучше других применяемых методов, особенно когда набор данных содержит немного считываний.

* Center for Biological Sequence Analysis, Department of Systems Biology, Technical University of Denmark, 2800 Kgs Lyngby, Denmark.

**ЦЕФТАЗИДИМ/АВИБАКТАМ КАК НОВЫЙ ВЫБОР
ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**SPOTLIGHT ON CEFTAZIDIME/AVIBACTAM:
A NEW OPTION FOR MDR GRAM-NEGATIVE INFECTIONS / M. FALCONE*, D. PATERSON //
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2016;
71: 10: 2713—2722.**

За последнюю декаду увеличилось распространение инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями (ГОб) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Поскольку такие инфекции характеризуются высокими показателями заболеваемости и смертности, они представляют серьезную угрозу глобальному здравоохранению. Предлагаемый новый препарат представляет комбинацию цефтазидима и нового ингибитора бета-лактамаз, авибактама, активного в отношении различных бета-лактамаз, продуцируемых ГОб с МЛУ. Авибактам подавляет бета-лактамазы классов А и С, в т.ч. расширенного спектра (БЛРС), AmpC и ферменты типа *Klebsiella pneumoniae* карбапенемазы (КРС). Комбинация цефтазидима с авибактамом расширяет спектр активности цефтазидима на МЛУ Enterobacteriaceae и штаммы *Pseudomonas aeruginosa*. Во II фазе клинических испытаний эффективность цефтазидим/авибактама у больных с осложненными инфекциями брюшной полости и мочевого тракта была сравнима с таковой, соответственно, меропенема и имипенем/циластатина. Фаза III клинических испытаний подтвердила эффективность цефтазидим/авибактама у больных с инфекциями, обусловленными МЛУ Enterobacteriaceae и *P.aeruginosa*. При оценке потенциала нового лекарства в отношении инфекций, вызванных МЛУ ГОб, обсуждаются также вопросы микробиологического контроля, *in vivo* модельные инфекции на животных и результаты анализа фармакокинетики/фармакодинамики при целевом применении.

* Department of Public Health and Infectious Diseases, 'Sapienza' University, Rome, Italy.

**АКТИВНОСТЬ ЦЕФТАЗИДИМ—АВИБАКТАМА
В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ И ИЗОГЕННЫХ
ЛАБОРАТОРНЫХ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA*, ОБЛАДАЮЩИХ РАЗЛИЧНЫМИ
КОМБИНАЦИЯМИ САМЫХ ВАЖНЫХ МЕХАНИЗМОВ
УСТОЙЧИВОСТИ К БЕТА-ЛАКТАМАМ.**

**ACTIVITY OF CEFTAZIDIME—AVIBACTAM AGAINST
CLINICAL AND ISOGENIC LABORATORY**

PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATES EXPRESSING COMBINATIONS OF MOST RELEVANT β -LACTAM RESISTANCE MECHANISMS / G. TORRENS, G. CABOT*, A. A. OCAMPO-SOSA, M. C. CONEJO, L. ZAMORANO, F. NAVARRO, Á. PASCUAL, L. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, A. OLIVER // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY OCTOBER 2016; 60: 10: 6407–6410.

Активность цефтазидим—авибактама сравнивали с активностью одного цефтазидима и меропенема в отношении 190 клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, полученных в ходе многоцентрового исследования инфекций кровотока. Добавление авибактама повышало чувствительность к цефтазидиму у всех штаммов коллекции (с 64,7 до 91,1%) и, особенно, в подгруппе штаммов с гиперпродукцией AmpC (с 10,9 до 76,1%) и множественной устойчивостью (с 27 до 77,8%). В отличие от МПК отдельно взятых цефтазидима и меропенема значения МПК комбинации цефтазидим—авибактам у 16 изогенных мутантов *P.aeruginosa* PAO1, характеризующихся множественными комбинациями важных механизмов устойчивости к бета-лактамам, оставались на уровне ≤ 4 мкг/мл.

- * Servicio de Microbiología and Unidad de Investigación, Hospital Universitario Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Spain
- * Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), Seville, Spain
- * Clinical Infectious Diseases Volume 63, Issue 6 Pp. 754-762.

СРАВНЕНИЕ ЦЕФТАЗИДИМ/АВИБАКТАМА С ДОРИПЕНЕМОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЁННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОГО ТРАКТА, ВКЛЮЧАЯ ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ: RECAPTURE, ФАЗА III ПРОГРАММЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИСПЫТАНИЙ.

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM VERSUS DORIPENEM FOR THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS, INCLUDING ACUTE PYELONEPHRITIS: RECAPTURE, A PHASE 3 RANDOMIZED TRIAL PROGRAM / F. M. WAGENLEHNER*, J. D. SOBEL, P. NEWELL, J. ARMSTRONG, X. HUANG, G. G. STONE, K. YATES, L. B. GASINK // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2016; 63: 6: 754–762.

Глобальное распространение энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам, подчёркивает острую необходимость снижения зависимости от использования карбапенемов. В фазе III программы RECAPTURE сравнивали эффективность и безопасность цефтазидим/авибактама и дорипенема у больных с осложнёнными инфекциями мочевого тракта (оИМТ), включая ост-

рый пиелонефрит. Госпитализированным взрослым больным с предполагаемым или микробиологически подтверждённым диагнозом оИМТ/пиелонефрит рандомизировано (1:1) назначали цефтазидим/авибактам 2000 мг / 500 мг каждые 8 ч или дорипенем 500 мг каждые 8 ч (доза соответствовала функции почек) с возможным переходом на пероральную форму лекарства после ≥ 5 дней приёма (общая продолжительность лечения до 10 дней или 14 дней при бактериемии). Из 1033 рандомизированных больных для первичной оценки эффективности были отобраны 393 и 417, получавших, соответственно, цефтазидим/авибактам и дорипенем. Исходно 19,6% возбудителей были нечувствительны к цефтазидиму. Цефтазидим/авибактам не уступал дорипенему, согласно следующим первичным критериям оценки FDA: 1) разрешение (устранение) симптомов на 5-й день по информации от больных (у 276 из 393, 70,2%, против 276 из 417, 66,2%; разница 4,0%, 95% ДИ от -2,39% до 10,42%), 2) отношение разрешение симптомов/микробиологическая эрадикация согласно тесту излечения (ТОС, European Medicines Agency primary endpoint) (у 280 из 393, 71,2% против 269 из 417, 64,5%; разница 6,7; 95% ДИ 3,0–13,12%). Микробиологическая эрадикация по ТОС наблюдалась у 304 из 393 (77,4%) в группе цефтазидим/авибактам против 29 из 417 (7,0%) в группе дорипенема (разница 6,4%; 95% ДИ 0,33–12,36%), что превышало показатель на 5%. Оба режима лечения продемонстрировали сходную эффективность в отношении нечувствительных к цефтазидиму возбудителей инфекции. Цефтазидим/авибактам и один цефтазидим имели сходные профили безопасности. Цефтазидим/авибактам был высокоэффективен при эмпирическом лечении оИМТ (в т.ч. острого пиелонефрита) и может представлять альтернативу карбапенемам в соответствующих ситуациях.

- * Justus-Liebig-University, Clinic of Urology, Pediatric Urology and Andrology, Rudolf-Buchheim-Str 7, Giessen D-35385, Germany.

ФАЗА I ИССЛЕДОВАНИЯ, ОЦЕНИВАЮЩЕГО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗОВОЙ ДОЗЫ ЦЕФТАЗИДИМ/АВИБАКТАМА БОЛЬНЫМИ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ.

PHASE I STUDY ASSESSING THE PHARMACOKINETIC PROFILE, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE DOSE OF CEFTAZIDIME-AVIBACTAM IN HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS / J. S. BRADLEY*, J. ARMSTRONG, A. ARRIETA, R. BISHAI, S. DAS, S. DELAIR, T. EDEKI,

W. C. HOLMES, J. LI, K. S. MOFFET, D. MUKUNDAN, N. PEREZ, J. R. ROMERO, D. SPEICHER, J. E. SULLIVAN, D. ZHOU // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY** OCTOBER 2016; 60: 10: 6252—6259.

Целью исследования было изучение фармакокинетики (ФК), безопасности и переносимости разовой дозы цефтазида/авибактама больными педиатрического отделения. Фаза I многоцентрового открытого исследования фармакокинетики выполнена на госпитализированных с инфекцией и получающих систематическую антибиотикотерапию детей четырёх возрастных категорий: 1) от ≥ 12 до < 18 лет; 2) от ≥ 6 до < 12 лет; 3) от ≥ 2 до < 6 лет; 4) от ≥ 3 мес до < 2 лет. Больные получали разовую 2-часовую инфузию цефтазида/авибактама: 1-я группа 2000—500 мг; 2-я — 2000—500 мг (≥ 40 кг) или 50—12,5 мг/кг (< 40 кг); 3-я и 4-я группы — 4,5—12,5 мг/кг массы тела. По результатам анализа отобранных проб крови, определяли характер ФК отдельно цефтазида и авибактама. Для описания ФК цефтазида и авибактама в разных возрастных группах использовали популяционное моделирование ФК. Оценивали также безопасность и переносимость препарата. Всего в исследовании участвовало 32 ребёнка. Такие показатели, как средняя кривая «концентрация—время» в плазме, средняя геометрическая максимальная концентрация (C_{\max}), область под кривой «концентрация—время» от 0 до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) были сходными для обоих лекарств во всех возрастных группах. У 6 больных были отмечены побочные явления слабой или умеренной интенсивности. Летальных исходов и тяжёлых побочных явлений не было. Характеристики ФК разовой дозы цефтазида и авибактама были сравнимы между собой во всех 4 возрастных группах и схожи с таковыми наблюдаемыми ранее у взрослых больных. Не было обнаружено новых проявлений, затрагивающих безопасность. Данное исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov под № NCT01893346.

* University of California, San Diego, California, USA.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АВИБАКТАМА С МЕТАЛЛО-БЕТА-ЛАКТАМАЗАМИ КЛАССА В.

INTERACTION OF AVIBACTAM WITH CLASS B METALLO- β -LACTAMASES/ M. I. ABBOUD, C. DAMBLON, J. BREM, N. SMARGIASSO, P. MERCURI, B. GILBERT, A. M. RYDZIK, T. D. W. CLARIDGE, C. J. SCHOFIELD*, J.-M. FR?RE // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2016; 60: 10: 5655—5662.**

β -лактамазы представляют наиболее важный механизм устойчивости к беталактамным антибак-

териальным соединениям. Известны два класса бета-лактамаз: сериновые бета-лактамазы (СБЛ) и зависимые от цинка металло-бета-лактамазы (МБЛ). Авибактам, первый клинически релевантный ингибитор бета-лактамаз небеталактамной природы, обладает широким спектром действия в отношении СБЛ и используется в комбинации с цефалоспориновым антибиотиком, цефтазидимом. Если о взаимодействии авибактама с СБЛ существует много публикаций, то подобных сообщений относительно МБЛ немного. Изложены результаты биохимических и биофизических исследований связывания и взаимодействия авибактама с представителями 3 подсемейств МБЛ (В1, В2 и В3). Действие авибактама на МБЛ-опосредованную устойчивость патогенов было ограниченным или отсутствовало. Авибактам не подавлял МБЛ, и связь с большинством испытанных МБЛ была слабой; в некоторых случаях одна из N-СО связей авибактама подвергалась медленному гидролизу с последующей утратой CO₂, что отличалось от наблюдаемого взаимодействия с СБЛ. На основании полученных результатов можно предполагать, что в процессе эволюции могут возникнуть МБЛ, более эффективно гидролизующие авибактам, поэтому весьма перспективной может быть разработка на основе диазабициклооктанового ядра авибактама ингибиторов двойного действия как в отношении и СБЛ, так и МБЛ.

* Department of Chemistry, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.

ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРА БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ ВАБОРБАКТАМА В КОМБИНАЦИИ С МЕРОПЕНЕМОМ НА ENTEROBACTERIACEAE, ОБРАЗУЮЩИЕ СЕРИНОВЫЕ КАРБАПЕНЕМАЗЫ.

EFFECT OF THE β -LACTAMASE INHIBITOR VAVORBACTAM COMBINED WITH MEROPENEM AGAINST SERINE CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE / M. CASTANHEIRA*, P. R. RHOMBERG, R. K. FLAMM, R. N. JONES // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2016; 60: 9: 5454—5458.**

Распространение штаммов, образующих *Klebsiella pneumoniae* карбапенемазу (КРС), расширяется. Такие штаммы часто характеризуются множественной лекарственной устойчивостью, что ограничивает выбор терапевтических средств при вызванных ими инфекциях. Методом шахматной доски оценивали активность меропенема в комбинации с ингибитором сериновых бета-лактамаз ваборбактамом (ранее RPX7009) в отношении 315 образующих сериновую карбапенемазу штаммов

Enterobacteriaceae (СРЕ) в пределах концентраций ингибитора 0,5–32 мкг/мл. Один меропенем (МПК₅₀ и МПК₉₀, 16 и >64 мкг/мл, соответственно) подавлял только 2,2% штаммов при ≤1 мкг/мл (пороговая концентрация чувствительности, ПКЧ по CLSI) или 7,3% при ≤2 мкг/мл (ПКЧ по EUCAST). При ≤2 мкг/мл меропенема ваборбактам восстанавливал его активность в отношении СРЕ штаммов до 72,7–98,1%, а максимальное увеличение активности наблюдалось при фиксированной концентрации ингибитора ≥8 мкг/мл (до ≥96,5% штаммов). Комбинация меропенем—ваборбактам при фиксированной концентрации ингибитора 8 мкг/мл (МПК₅₀ ≤0,06 мкг/мл для всех микроорганизмов) подавляла 93,7% СРЕ штаммов, значения МПК меропенема возрастали при ≤1 мкг/мл. В случае штаммов, образующих металло-бета-лактамазы, значения МПК меропенем—ваборбактам возрастали (МПК, 16—>64 мкг/мл), наблюдалось снижение экспрессии OmpK37 и/или увеличение экспрессии системы выброса AcrAB-TolC (МПК 16 мкг/мл). Взятый в отдельности ваборбактам не обладал антибактериальной активностью (все значения МПК >64 мкг/мл). Комбинация меропенем—ваборбактам представляется перспективной для дальнейших разработок и может расширить выбор лекарственных средств при тяжёлых инфекциях, вызванных патогенами, образующими карбапенемазу.

* JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ МАКРОЛИДОВ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И ИНТЕРФЕРОН(IFN)-УСИЛИВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ I И III ТИПОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭПИТЕЛИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ.

IDENTIFICATION OF NOVEL MACROLIDES WITH ANTIBACTERIAL, ANTI-INFLAMMATORY AND TYPE I AND III IFN-AUGMENTING ACTIVITY IN AIRWAY EPITHELIUM / J. D. PORTER, J. WATSON, L. R. ROBERTS, S. K. GILL, H. GROVES, J. DHARIWAL, M. H. ALMOND, E. WONG, R. P. WALTON, L. H. JONES, J. TREGONING, I. KILTY, S. L. JOHNSTON, M. R. EDWARDS* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2016; 71: 10: 2767-2781.

Обострения астмы и хронического обструктивного заболевания лёгких провоцируются риновирусами. Неконтролируемые воспалительные процессы, бактериальная нагрузка и сниженный противовирусный иммунитет являются важными факторами, обуславливающими тяжесть и продолжительность болезни. Макролиды, включая азитромицин, часто применяют при лечении вы-

ше названных заболеваний, но проявляемая ими эффективность варьирует. Ингаляционные кортикостероиды также используют при лечении, но их недостатком является неспецифичность действия. В идеале, альтернативное лечение должно подавлять воспаление, но быть щадящим по отношению к иммунитету. Было протестировано 225 новых макролидов на повышенную антириновирусную, противовоспалительную и антибактериальную в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий активности. Клетки бронхиального эпителия были взяты у 10 больных астмой, и на них было проверено влияние макролидов на размножение риновирусов. Таким же образом были протестированы 30 других структурно схожих макролидов. Мас5, производное олеандомицина, в сравнительном исследовании с азитромицином показал наивысшую индукцию (более чем в 5 раз, EC₅₀ = 5–11 μM) индуцируемого риновирусами интерферона IFNλ типа I, IFNλ1 типа III и IFNλ2/3 мРНК типа III, а также IFN-стимулируемых генов *viperin* и *MxA*, не влияя на IL-6 и IL-8 мРНК. Мас5 также подавлял размножение риновирусов на 48 ч, проявляя тем самым антивирусную активность. Антибактериальная активность Мас5 распространялась только на грамположительный *Streptococcus pneumoniae*; в отличие от азитромицина, он был неактивен в отношении грамотрицательной *Escherichia coli* (модельный микроорганизм) и респираторных патогенов: *Pseudomonas aeruginosa* и нетипируемой *Haemophilus influenzae*. В дальнейших исследованиях были идентифицированы нетоксичные производные Мас5 с противовоспалительными, антибактериальными и антивирусными свойствами. Таким образом, полученные данные подтверждают мысль о том, что механизм антивирусного действия макролидов ещё не до конца установлен. Также была доказана возможность получения макролидов с противовоспалительными, антибактериальными и антивирусными свойствами и продемонстрированы их удивительные многогранные возможности в зависимости от клинических задач.

* Airway Disease Infection Section, National Heart Lung Institute, Imperial College London, London, UK

* MRC & Asthma UK Centre for Allergic Mechanisms of Asthma, London, UK.

SOLITAIRE-IV: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ В/В — ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СОЛИТРОМИЦИНА И МОКСИФЛОКСАЦИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ.

SOLITAIRE-IV: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS-TO-ORAL SOLITHROMYCIN TO INTRAVENOUS-TO-ORAL MOXIFLOXACIN FOR TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED BACTERIAL PNEUMONIA / T. M. FILE JR, B. REWERSKA, V. VUCINIĆ-MIHAILOVIĆ, J. ROQUE V. GONONG, A. F. DAS, K. KEEDY, D. TAYLOR, A. SHEETS, P. FERNANDES, D. OLDACH, B. D. JAMIESON*, FOR THE SOLITAIRE-IV PNEUMONIA TEAM // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2016; 63: 8: 1007–1016.

Были выполнены 2 всеохватывающих испытания 3-й фазы разовых суточных доз двух лекарственных форм, в/в и пероральной, нового макролидного антибиотика солитромицина при лечении внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП). Всего 863 взрослых пациента с ВБП II-IV класса (Pneumonia Outcomes Research Team [PORT] class II-IV) были рандомизированы 1:1 на группы, получавших в течение 7 дней разовую ежедневную дозу, равную 400 мг солитромицина или моксифлоксацина: в 1-й день в/в с последующим переходом на пероральный приём антибиотиков по клиническим показаниям. Первичной задачей было показать, что в популяции предварительно отобранных больных (intent-to-treat, ИТТ), оцениваемых через 3 дня после введения первой дозы, солитромицин не уступает моксифлоксацину в достижении ранних клинических откликов (РКО) (отклонения в пределах 10%). Вторая задача заключалась в демонстрации равных РКО (отклонения в пределах 10%) в ИТТ-популяции по микробиологическим показателям (микро-ИТТ) и краткосрочной оценке успешности лечения (КОУЛ) через 5–10 дней после его окончания. В ИТТ-популяции РКО были отмечены у 79,3% больных, получавших солитромицин, и 79,7% больных, получавших моксифлоксацин (разница –0,46; 95% ДИ от – 6,1 до 5,2). В микро- ИТТ популяции показатели РКО наблюдали у 80,3% (солитромицин) и 79,1% (моксифлоксацин) больных (разница 1,26; 95%ДИ от –8,1 до 10,6). В ИТТ-популяции по показателям КОУЛ положительно были оценены 84,6% (солитромицин) и 88,6% (моксифлоксацин) больных. Число случаев побочных явлений слабой и средней степени тяжести после инфузии было больше в группе, получавшей солитромицин. Остальные случаи побочных явлений были сравнимы в обеих популяциях. Таким образом, при использовании режима введения в/в — перорально солитромицин не уступал моксифлоксацину. В случае внебольничной бактериальной пневмонии возможен выбор между в/в и пероральным введением солитромицина.

* Cempra Inc, 6320 Quadrangle Dr, Ste 360, Chapel Hill, NC 27517.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ БЕТА-ЛАКТАМ+МАКРОЛИД ТЕРАПИИ НА МОДЕЛИ ЛЕТАЛЬНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У МЫШЕЙ.

EFFICACY OF β -LACTAM-PLUS-MACROLIDE COMBINATION THERAPY IN A MOUSE MODEL OF LETHAL PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA / D. YOSHIOKA, C. KAJIWARA, Y. ISHII, K. UMEKI, K. HIRAMATSU, J.-ICHI KADOTA, K. TATEDA* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2016; 60: 10 6146–6154.

Внебольничная пневмония, основным возбудителем которой является *Streptococcus pneumoniae*, — обычное заболевание с высокими показателями заболеваемости и смертности. Несмотря на то, что терапия комбинацией «бета-лактам+макролид» рекомендована несколькими руководствами, оценка клинической эффективности данной стратегии остаётся противоречивой. Было исследовано действие комбинированной бета-лактам+макролидной терапии на летальную пневмококковую пневмонию у мышей, а также механизмы действия *in vitro* и *in vivo*. Определяли выживаемость, бактериальную нагрузку в лёгких и ответную реакцию на клеточном уровне у мышей с пневмонией, получавших цефтриаксон, азитромицин или их комбинацию. Хотя *in vitro* синергидного действия антибиотиков не наблюдалось, при комбинированной, цефтриаксон+азитромицин терапии значительно улучшались показатели выживаемости животных. Выброс нейтрофилов в лёгких был существенно ниже в группе, получавшей комбинированную терапию, чем в группе, леченной цефтриаксоном. Различий в бактериальной нагрузке в лёгких на 3-й день между группами, получавшими комбинированную терапию или один цефтриаксон, не было. Интересно, что анализ поверхностных клеточных маркёров в группе комбинированной терапии показал активацию предполагаемой иммунной контрольной лиганды CD86 и главного комплекса тканевой совместимости класса II нейтрофилов и CD1b-положительных CD1c-положительных (CD11b⁺ CD11c⁺) макрофагов и дендритных клеток, а также подавление иммунных контрольных рецепторов антигена 4, ассоциированного с цитотоксико-Т лимфоцитами и запрограммированной гибелью 1 Т хелперных и Т регуляторных клеток. Полученные данные показали, что повышенная выживаемость мышей при пневмококковой пневмонии в группе комбинированной терапии происходит благодаря модуляции иммунных контрольных (checkpoint) молекул, которые могут стать новым классом мишеней будущего исследования макролидов.

* Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, Otaku, Tokyo, Japan.

АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ ПОЛИМИКСИНА В С РАЗЛИЧНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ *ENTEROBACTER CLOACAE* С ЭКСТЕНСИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И ПОНИЖЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ПОЛИМИКСИНУ В.

***IN VITRO* ACTIVITY OF POLYMYXIN B IN COMBINATION WITH VARIOUS ANTIBIOTICS AGAINST EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT *ENTEROBACTER CLOACAE* WITH DECREASED SUSCEPTIBILITY TO POLYMYXIN B / Y. CAI, T.-P. LIM, J. TEO, S. SASIKALA, W. LEE, Y. HONG, E. C. Y. CHAN, T. Y. TAN, T.-T. TAN, T. H. KOH, L. Y. HSU, A. L. KWA* // *ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY* 2016; 60: 9: 5238—5246.**

Единственным терапевтическим выбором в отношении *Enterobacter cloacae* с экстенсивной лекарственной устойчивостью (XDR) может быть только комбинированная терапия. Было проведено исследование активности различных антибиотиков и их комбинаций с полимиксином В методом «time-kill» (ТК) в отношении 4-х относящихся к разным клонам XDR штаммов *E. cloacae* при $5 \log_{10}$ КОЕ/мл бактерий и максимально достижимых клинических концентрациях полимиксина В как одного, так и в комбинациях с одним из 10 различных антибиотиков. С 2 штаммами было проведено 240-часовое исследование на модели инфекции с диализными волокнами, имитирующее клинические режимы дозирования полимиксина В и тигециклина. Появление резистентности количественно определяли на среде, содержащей антибиотик ($3 \times$ МПК). Определяли также биофитнес и стабильность резистентного фенотипа. Все XDR штаммы *E. cloacae* были устойчивы ко всем антибиотикам, кроме полимиксина В (МПК полимиксина В 1—4 мг/л). Все штаммы содержали металло-бета-лактамазу (2 штамма NDM-1, 2 — IMP-1). При обработке отдельно взятыми антибиотиками, по данным исследований ТК, на 24 ч наблюдали вторичный рост у всех штаммов, за исключением 2 штаммов после действия на них амикацином, 1 штамма после действия полимиксином В и 1 штамма после действия меропенемом. В ТК исследованиях комбинаций антибиотиков только пара полимиксин В-тигециклин оказывала на 24 ч бактерицидное действие на все 4 XDR штамма *E. cloacae*. На модельной инфекции ни тигециклин, ни полимиксин В, взятые по отдельности, не проявили бактерицидной активности, но при обработке комбинацией антибиотиков бактерицидный эф-

фект был установлен для двух штаммов, для одного он был стойким, у второго штамма был отмечен вторичный рост. Мутанты со стабильным фенотипом резистентности характеризовались пониженной скоростью роста *in vitro*. Комбинация полимиксина В с тигециклином представляется перспективной в отношении XDR штаммов *E. cloacae*, однако продолжительное и неадекватное применение такой комбинации может привести к развитию устойчивости.

* General Hospital, Department of Pharmacy, Singapore.

* National University of Singapore, Department of Pharmacy, Singapore.

* Duke-NUS Medical School, Emerging Infectious Diseases, Singapore.

ЗАКЛЮЧЁННЫЕ В ГЕЛЬ КЛЕТКИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОБРАЗОВАНИЕМ БИОПЛЁНОК, ДЕМОНСТРИРУЮТ РОСТ В ФОРМЕ ПЛОТНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К КИСЛОРОДНОМУ ГОЛОДАНИЮ, ТОЛЕРАНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ И ГЕТЕРОГЕННУЮ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ.

GEL-ENTRAPPED *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTERIA AS MODELS OF BIOFILM INFECTION EXHIBIT GROWTH IN DENSE AGGREGATES, OXYGEN LIMITATION, ANTIBIOTIC TOLERANCE, AND HETEROGENEOUS GENE EXPRESSION / B. PABST, B. PITTS, E. LAUCHNOR, P. S. STEWART* // *ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY* 2016; 60: 10: 6294—6301.

Разработана экспериментальная модель, имитирующая структуру и свойства *in vivo* инфекций, сопровождающихся образованием биоплёнок, наблюдаемых в лёгких и ранах кожи, но в которой отсутствует поверхность биоматериала. Такая структура была смоделирована с помощью заполнения полых стеклянных капилляров агарозным гелем, заражённым *Staphylococcus aureus*, и последующей инкубации гелевой плёнки в питательной среде в течение 30 ч. Конфокальное микроскопирование показало, что бактерии формируют дискретные скопления по всей гелевой матрице. Эти образования увеличиваются во времени в различной степени: в большей — ближе к поверхности, лучше снабжённой питанием и кислородом, и в меньшей — в глубине гелевой матрицы. Бактерии, заключённые в гель, в течение 24 ч росли медленно (специфическая скорость роста $0,06 \text{ ч}^{-1}$) и были существенно менее чувствительны к оксациллину, миноциклину и ципрофлоксацину, чем планктонные клетки. Из-

мерения с помощью микроэлектродов показали, что концентрация кислорода по мере углубления в гель снижается, и на глубине 500 мкм достигает менее 3% от содержания в воздухе. Была отмечена индукция репортёрного гена, зелёного флуоресцирующего белка лактат дегидрогеназы, отзывчивого на анаэробноз, в области геля с низкими концентрациями кислорода, что являлось подтверждением наличия состояния, биологически соответствующего гипоксии. Полученные результаты свидетельствуют, что гелевая модель биоплёнки обладает основными качествами инфекционной биоплёнки: образование плотных дискретных агрегаций, пониженная специфическая скорость роста, локальная гипоксия и толерантность к антибиотикам.

* Center for Biofilm Engineering, Montana State University, Bozeman, Montana, USA

* Department of Chemical and Biological Engineering, Montana State University, Bozeman, Montana, USA.

ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ МЕТИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, НА ОСНОВЕ ИХ ДЕЙСТВИЯ НА ЗРЕЛУЮ БИОПЛЁНКУ.

EVALUATION OF ANTIBIOTICS ACTIVE AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BASED ON ACTIVITY IN AN ESTABLISHED BIOFILM / D. G. MEEKER, K. E. BEENKEN, W. B. MILLS, A. J. LOUGHRAN, H. J. SPENCER, W. B. LYNN, M. S. SMELTZER* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2016; 60: 10: 5688—5694.

На моделях *in vitro* и *in vivo* катетер-ассоциированной биоплёнки сравнивали активность антибиотиков, эффективных в отношении метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA),

в специфических условиях зрелой биоплёнки. Как показали результаты, при испытании *in vitro* даптомицин и цефтаролин продемонстрировали сравнимые активности, превосходящие активность ванкомицина, телаванцина, оритаванцина, далбаванцина и тигециклина. Это наблюдалось при оценке их действия на зрелые биоплёнки, образованные USA300 метициллинорезистентным штаммом LAC и USA200 метициллиночувствительным штаммом UAMS-1. Как и ожидалось, оксациллин был активнее в отношении штамма UAMS-1, чем метициллинорезистентного LAC, но его активность была ниже активности даптомицина и цефтаролина даже в отношении UAMS-1. Среди гликопептидов наибольшей активностью обладал телаванцин, который был активнее оритаванцина и далбаванцина в отношении биоплёнок, образованных LAC, и был единственным гликопептидом, снижающим число жизнеспособных клеток до уровня ниже предела определения. Активности телаванцина и далбаванцина в отношении биоплёнок штамма UAMS-1 были сравнимы между собой и превосходили активность оритаванцина. При испытании на *in vivo* модели катетер-ассоциированной биоплёнки цефтаролин был единственным антибиотиком, превышающим активность ванкомицина. Результаты исследований показали, что при лечении *S.aureus*-инфекций, сопровождающихся образованием биоплёнок, помимо ванкомицина, следует рассматривать и другие антибиотики, особенно цефтаролин, применяя методы доставки антибиотика в матрицу биоплёнки, часто используемые для локальной обработки подобных инфекций.

* Department of Microbiology & Immunology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA.

Подготовлено Н. С. Бондаревой (Москва)