

**НОВЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ НИЗКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* К АМИНОГЛИКОЗИДАМ.**

**NOVEL GENETIC DETERMINANTS OF LOW-LEVEL AMINOGLYCOSIDE RESISTANCE IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*/ K. N. SCHUREK, A. K. MARR, P. K. TAYLOR, I. WIEGAND, L. SEMENEC, V. K. KHAIRA, R. E. W. HANCOCK\*//ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2008; 52; 12: 4213—4219.**

Установлено, что штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, выделенные от больных персистирующими лёгочными инфекциями и муковисцидозом, с течением времени постепенно развивают устойчивость к аминогликозидам. Целью настоящего исследования было идентифицировать потенциальные причины, влияющие на низкий уровень устойчивости к аминогликозидам, способные вызывать постепенное увеличение устойчивости. В Гарвардской коллекции (библиотеке) *P. aeruginosa* PA14, содержащей около 5800 штаммов, было исследовано возможность дву- и более кратного увеличения устойчивости к тобрамицину. Были идентифицированы мутанты, имеющие мутации в целом в 135 уникальных генах, и подтверждена сниженная чувствительность к тобрамицину. Многие из этих генов преимущественно участвовали в энергетическом метаболизме, большинство мутантов не проявляли дефектов роста в тестируемых условиях, хотя некоторые относились к фенотипу «мелких колоний» и/или выявляли дефекты роста в анаэробных условиях. Были также идентифицированы мутанты по липополисахаридам, и установлена сниженная способность тобрамицина проникать через наружные мембраны данных штаммов. Результаты настоящего исследования подчеркивают сложность взаимодействий, которым тобрамицин подвергается в клетке, и указывают на большое число новых генов, которые могут играть роль в устойчивости бактерий к тобрамицину.

\* Centre for Microbial Diseases and Immunity Research, University of British Columbia, 2259 Lower Mall, Vancouver, BC, Canada.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ОБРАЗУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА VEB-ТИПА.**

**DETECTION OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ISOLATES PRODUCING VEB-TYPE EXTENDED-SPECTRUM  $\beta$ -LACTAMASES IN THE UNITED KINGDOM/N. WOODFORD\*, J. ZHANG, M. E. KAUFMANN, S. YARDE, M. DEL MAR TOMAS, C. FARIS, M. S. VARDHAN, S. DAWSAN, S. L. COTTERILL,**

**D. M. LIVERMORE//JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2008; 62: 6: 1265—1268.**

Задачей работы было исследовать у штаммов *Pseudomonas* spp. из национальной референс-лаборатории с фенотипически подтвержденным образованием бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) наличие VEB-ферментов. Были проанализированы антибиограммы штаммов *Pseudomonas* spp., выделенных с ноября 2003 г. по ноябрь 2007 г. У штаммов с более чем 4-кратным синергидным эффектом комбинации цефтазидим/клавуланат был проведён скрининг *bla*VEB аллелей. У штаммов с положительным тестом на синергизм комбинации имипенем/ЭДТА были выявлены гены, кодирующие металло-бета-лактамазы (*bla*MBL). Отобранные продукты ПЦР были секвенированы. Для сравнения штаммов были использованы *Spe*I-перевары геномной ДНК. Сорок девять (3,7%) из 1338 штаммов *Pseudomonas* spp. рассматривались как потенциальные продуценты ESBL; 40 были отобраны для молекулярного тестирования. *bla*VEB аллели были определены у 32 штаммов *P. aeruginosa*, относящихся к различным типам пульсоэлектрофореграмм (ПЭФГ) и выделенным в 12 больницах Великобритании (ВБ) и в одной больнице в Индии. Из одного центра ВБ было получено 15 штаммов с VEB-1 ферментом, они относились к серотипу O15, представляя единственный определённый ПЭФГ штамм, который также продуцировал VIM-10 металло-карбапенемазу. Этот штамм был устойчив ко всем беталактамам, аминогликозидам и ципрофлоксацину, оставаясь чувствительным только к колистину (МПК $\leq$ 1 мг/л). Два других штамма одновременно продуцирующие VEB и VIM-ферменты, были получены в двух других больницах ВБ; один представлял внутрибольничный O15 штамм, второй отличался от первого. Итак, ранее о VEB штаммах в ВБ не сообщалось, но до 80% *Pseudomonas* spp. образовывали фенотипически подтвержденные ESBL. Два штамма в то же время продуцировали VIM карбапенемазы, один из них был причиной большой вспышки в больнице. Случаи ESBL у *Pseudomonas* могут недооцениваться, поскольку ESBL фенотип может маскироваться другими механизмами устойчивости к беталактамам.

\* Centre for Infections, Health Protection Agency, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK.

**ДЕЙСТВИЕ СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ НА МОЛОДЫЕ И ЗРЕЛЫЕ БИОПЛЁНКИ, ОБРАЗОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМИ ШТАММАМИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ: ВАЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОДЕЛИ БИОПЛЁНКИ.**

**EFFECT OF ANTIBIOTIC CO-ADMINISTRATION ON YOUNG AND MATURE BIOFILMS OF CYSTIC FIBROSIS CLINICAL ISOLATES: IMPORTANCE OF THE BIOFILM MODEL/ M. TRÉ-HARDY\*, C. MACÉ, N. EL MANSSOURI, F. VANDERBIST, H. TRAORE, M. J. DEVLEESCHOUVER\* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2009; 33: 1: 40—45.**

Последние три десятилетия прогноз для больных муковисцидозом значительно улучшился, хотя большинство пациентов умирает в раннем взрослом возрасте. Инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, в основном ассоциируется со снижением легочной функции и повышенной смертностью больных. Настоящее исследование проводилось с целью изучения *in vitro* активности комбинации тобрамицин/кларитромицин в отношении биоплёнок, образованных клиническими штаммами *P.aeruginosa*, чувствительным и устойчивым к метициллину штаммами *Staphylococcus aureus* и *Burkholderia cepacia*. Сначала сравнивали действие комбинации антибиотиков на биоплёнки на разных стадиях зрелости, от 24-часовых до 12-суточных. Поведение 24-часовых плёнок отличалось от такового 12-суточных плёнок тем, что последние были более устойчивы к антибиотикам. Для моделирования влияния лечения больных муковисцидозом с помощью ингаляции аэрозолем тобрамицина (ТОБИ®) была исследована кинетика действия комбинации антибиотиков на 12-дневные биоплёнки *P.aeruginosa* при двукратном ежедневном введении на протяжении 9 дней. Полученные результаты подтвердили синергидное действие комбинации тобрамицин/кларитромицин на биоплёнки *P.aeruginosa* PY02 и PA01: логарифмический показатель числа бактерий снижался на 3,37 и 3,96 соответственно. С другой стороны, наблюдалось увеличение устойчивости к каждому антибиотику, используемому в отдельности. Данное исследование высветило важность учёта при исследовании *in vitro* стадии зрелости биоплёнки и возможность разработки *in vitro* модели зрелой биоплёнки, которая больше подходит для воспроизведения условий *in vivo* у больных муковисцидозом.

\* Environmental Microbiology Unit, School of Public Health, Université Libre de Bruxelles, 808 route de Lennik, 1070 Brussels, Belgium.

**ТОЛЕРАНТНОСТЬ ПОКОЯЩИХСЯ И АКТИВНЫХ КЛЕТОК БИОПЛЁНКИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA PA01 К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ.**

**TOLERANCE OF DORMANT AND ACTIVE CELLS IN PSEUDOMONAS AERUGINOSA PA01 BIOFILM TO ANTIMICROBIAL AGENTS/J. KIM, JI-S. HAHN, M. J. FRANKLIN, P. S. STEWART, J. YOON\*//**

**JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2009; 63: 1: 129—135.**

Задачей исследования было определить сравнительную чувствительность популяций активных и покоящихся клеток биоплёнок *Pseudomonas aeruginosa* к неантибиотическим антимикробным агентам: хлор, перекись водорода, ионы серебра, и к антибиотикам. При введении зеленого флуоресцирующего белка (ЗФБ) активные клетки в биоплёнке окрашивались иначе, и с помощью проточной цитометрии активные и покоящиеся клетки разделялись (сортировались) в фосфатном буферном растворе. Снижение жизнеспособности определяли подсчётом на чашках. Был определён общий характер метаболической активности, а по интенсивности окрашивания ЗФБ активные и покоящиеся клетки были успешно отсортированы. Активные клетки имели больший размер и более интенсивную внутриклеточную плотность, чем покоящиеся клетки. Если покоящиеся клетки были более толерантны к тобрамицину и ионам серебра, то активные клетки были более толерантны к хлору. Метаболически активные клетки содержали более плотные внутриклеточные компоненты, которые могли реагировать с высокореактивными окислителями, такими, как хлор, снижая тем самым его концентрации. И, наоборот, концентрации ионов серебра и перекиси водорода оставались постоянными в процессе обработки. Аэробно выросшие клетки были значительно толерантнее к хлору, в отличие от других антибактериальных веществ. Таким образом, хлор эффективнее инактивировал метаболически неактивные покоящиеся клетки и был более эффективен в анаэробных условиях. Высокая окислительная активность и быстрое снижение концентрации хлора возможно определяют отличия антимикробного действия хлора по сравнению с антибиотиками. Настоящее исследование позволяет лучше понять влияние состояния покоя и присутствия кислорода на чувствительность биоплёнки *P.aeruginosa* к широкому кругу антибактериальных соединений.

\* School of Chemical and Biological Engineering, Seoul National University, 599 Gwanangno Gwanak-gu, Seoul, Korea.

**ЭЛЕКТРИЦИДНЫЙ ЭФФЕКТ: РЕДУКЦИЯ БИОПЛЁНОК STAPHYLOCOCCUS И PSEUDOMONAS ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ.**

**THE ELECTRICIDAL EFFECT: REDUCTION OF STAPHYLOCOCCUS AND PSEUDOMONAS BIOFILMS BY PROLONGED EXPOSURE TO LOW-INTENSITY**

**ELECTRICAL CURRENT/J. L. DEL POZO, M. S. ROUSE, J. N. MANDREKAR, J. M. STECKELBERG, R. PATEL\*// ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2009; 53: 1: 41—45.**

Ранее была показана активность электрического тока в отношении планктонных бактерий. При отсутствии антибиотиков кратковременная экспозиция бактериальной плёнки в электрическом поле не оказывала значительного действия, а действие долговременной экспозиции не исследовалось. Для определения влияния долговременной экспозиции (до 7 дней) постоянным током низкой интенсивности (20, 200 и 2000 микроампер) на биоплёнки *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* использовали ранее описанную модель *in vitro*. Наблюдалась зависимость гибели клеток от дозы и времени. Максимальное снижение КОЕ/см<sup>2</sup> на 6 log<sub>10</sub> наблюдали при экспозиции биоплёнок *S.epidermidis* с 2000 микроампер в течение двух дней. Снижение на 4—5 log<sub>10</sub> КОЕ/см<sup>2</sup> в биоплёнках *S.aureus* отмечалось при воздействии током с 2000 микроампер в течение 2 дней. В биоплёнках *P.aeruginosa* при воздействии током в течение 7 дней снижение составляло 3,5—5 log<sub>10</sub> КОЕ/см<sup>2</sup>. Более высокая интенсивность тока коррелировала с более значительным снижением числа жизнеспособных бактерий во всех исследованных интервалах времени. Итак, токи низкой интенсивности существенно снижали число жизнеспособных бактерий в плёнках стафилококков и *Pseudomonas*. Это явление было названо «электрицидный эффект».

\* Divisions of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Mayo Clinic, 200 First St., SW, Rochester, MN 55905.

**ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА НА АКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНОК PSEUDOMONAS AERUGINOSA, STAPHYLOCOCCUS AUREUS И STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS.**

**EFFECT OF ELECTRICAL CURRENT ON THE ACTIVITIES OF ANTIMICROBIAL AGENTS AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA, STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS BIOFILMS/ J. L. DEL POZO, M. S. ROUSE, J. N. MANDREKAR, M. FERNANDEZ SAMPEDRO, J. M. STECKELBERG, R. PATEL\*//ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2009; 53: 1: 35—40.**

Бактериальные биоплёнки устойчивы к обычно применяемым антибактериальным веществам. В ранних исследованиях *in vitro* было показано, что электрический ток усиливает активность аминог-

ликозидов, хинолонов и окситетрациклина в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* и *Streptococcus gordonii*. Этот феномен, известный как биоэлектрический эффект, изучен только частично. Задачей исследования являлось изучение *in vitro* биоэлектрического действия на активность 11 антибиотиков, представляющих различные классы, в отношении *P.aeruginosa*, метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *S.epidermidis*. Для этого использовали 8-канальный генератор/контролер и 8 камер с проточной свежей средой, содержащей или не содержащей антибактериальные вещества, а также купоны, покрытые биоплёнкой. Значительного снижения значения log<sub>10</sub> КОЕ/см<sup>2</sup> после экспозиции с одними антибиотиками не было, за исключением снижения на 4,57 log *S.epidermidis* при экспозиции с триметоприм-сульфаметоксазолом. Статистически значимый ( $p=0,04$ ) биоэлектрический эффект был отмечен при экспозиции плёнок MRSA с ванкомицином + 2000 микроампер, а также при экспозиции плёнок *S.epidermidis* с даптомицином и эритромицином в сочетании с током 200 или 2000 микроамперами ( $p=0,02$  и  $0,0004$  соответственно). Результаты данных экспериментов показывают, что усиление активности антибактериальных веществ в отношении биоплёнок бактерий под действием электрического тока не является общим и однозначным явлением как для микроорганизмов, так и антибиотиков.

\* Divisions of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905.

**ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ ГАЛЛИЯ С ГЕНТАМИЦИНОМ В ЛИПОСОМАХ УСИЛИВАЕТ АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕНТАМАЦИНА В ОТНОШЕНИИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA.**

**CO-ENCAPSULATION OF GALLIUM WITH GENTAMICIN IN LIPOSOME ENHANCES ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF GENTAMYCIN AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA/ M. HALWANI, B. YEBIO, Z. E. SUNTRES, M. ALIPOUR, A. O. AZGHANI, A. OMRI\*//JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2008; 62: 6: 1291—1297.**

Задачей исследования было усиление антибиотической эффективности липосомальной лекарственной формы гентамицина в отношении клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* за счёт включения металлического галлия (Lipo-Ga-GEN). У изолятов *P.aeruginosa* из мокроты больных муковисцидозом определяли МПК и МБК Lipo-Ga-GEN. Для сравнения минимальной

концентрации традиционных лекарственных форм и Lipo-Ga-GEN, эрадицирующей биоплёнки, использовали биоплёнки *P.aeruginosa*. Снижение quorum sensing (QS) молекул *P.aeruginosa* определяли мониторингом образования N-ацил гомосерина лактона, используя в качестве репортерного штамма *Agrobacterium tumefaciens* A136. По жизнеспособности культивируемых эпителиальных клеток лёгких человека, определённых методом с Трупан Blue, судили о токсичности Ga. Полученные значения МПК и МБК показали, что гентамицин был более эффективен в отношении высокоустойчивого штамма *P.aeruginosa* (PA-48913), при высвобождении из лекарственной формы Lipo-Ga-GEN: (256 мг/л свободного гентамицина против 2 мг/л Lipo-Ga-GEN). Lipo-Ga-GEN был единственной лекарственной формой, которая обеспечивала полностью эрадикацию биоплёнки и блокировала QS молекулы в очень низкой концентрации (0,94 мг/л гентамицина). Снижение жизнеспособности клеток было меньше у A549 клеток, инкубирования с Lipo-Ga, что предполагает большую безопасность Ga в инкапсулированной форме. Результаты исследования отчетливо показали, что лекарственная форма Lipo-Ga-GEN более эффективна, чем один гентамицин в целях эрадикации устойчивых к антибиотикам штаммов *P.aeruginosa*, растущих как планктонно, так и в виде биоплёнки.

\* The Novel Drug and Vaccine Delivery Systems Facility, Department of Chemistry and Biochemistry, Laurentian University, Sudbury, Ontario, Canada P3E 2C6.

#### **ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ $\alpha$ -СПИРАЛЬНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И РИФАМПИЦИНА НА ТРЁХ МОДЕЛЯХ ИНФЕКЦИИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* У КРЫС.**

**PROTECTIVE EFFECTS OF THE COMBINATION OF  $\alpha$ -HELICAL ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND RIFAMPICIN IN THE THREE RAT MODELS OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* INFECTION / O. CIRIONI\*, C. SILVESTRI, R. GHISELLI, F. ORLANDO, A. RIVA, F. МОССЕГИАНИ, L. CHIODI, S. CASTELLETTI, E. GABRIELLI, V. SABA, G. SCALISE, A. GIACOMETTI // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2008; 62: 6: 1332—1338.**

Проведено экспериментальное сравнительное исследование *in vitro* активности и *in vivo* эффективности магаинина II и цефалоспоринов А по отдельности и в комбинации с рифампицином в отношении контрольного и со множественной лекарственной устойчивостью штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. *In vitro* эксперименты включали определение

МПК и синергизма. В экспериментах *in vivo* животным внутрибрюшинно вводили липополисахариды *P.aeruginosa*, *P.aeruginosa* ATCC 27853 и один клинический штамм *P.aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью. Группы животных получали в/в отдельно изотонический раствор хлористого натрия, 10 мг/кг рифампицина, 1 мг/кг магаинина II или 1 мг/кг цефалоспоринов А. Две группы животных получали комбинацию магаинина II+рифампицин или цефалоспоринов А+рифампицин в тех же дозах, что и при введении их отдельно. Кроме того, дополнительная группа была лечена тазобактамом/пиперациллином (120 мг/кг). Оценивали летальность, рост бактерий в крови и брюшной полости, концентрации эндотоксина и  $\alpha$ -фактора некроза опухолей ( $\alpha$ -ФНО) в плазме. Полученные результаты показали, что комбинации с  $\alpha$ -спиральными антимикробными пептидами обладали *in vivo* синергидным действием. Магаинин II и цефалоспоринов А проявляли высокую антимикробную активность и обеспечивали значительное снижение концентраций эндотоксина и  $\alpha$ -ФНО в плазме по сравнению с контрольной и леченной рифампицином группами. Рифампицин не оказывал антипсевдомонадной активности и существенного влияния на концентрацию в плазме эндотоксина и  $\alpha$ -ФНО. В группах комбинированного лечения отмечено значительное снижение числа бактерий и уровня летальности, числа положительных гемокультур по сравнению с контрольными группами и лечеными одним препаратом. Полученные результаты доказывают потенциальную полезность указанных комбинаций препаратов, которые могут представлять интерес в будущем в качестве альтернативы для лечения инфекций *P.aeruginosa*.

\* Institute of Infectious Diseases and Public Health, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy.

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ К КАРБАПЕНЕМАМ ШТАММОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII*, ВЫЗЫВАЮЩИХ ПНЕВМОНИЮ, НА МОДЕЛИ ИММУНОСУПРЕССИРОВАННЫХ МЫШЕЙ.**

**EFFICACY OF MONOTHERAPY AND COMBINED ANTIBIOTIC THERAPY FOR CARBAPENEM-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* PNEUMONIA IN AN IMMUNOSUPPRESSED MOUSE MODEL / J. Y. SONGA, H. J. CHEONG\*, J. LEEA, AN K. SUNGA, W. J. KIMA / INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2009; 33: 1: 33—39.**

*Acinetobacter baumannii* является важным возбудителем нозокомиальной инфекции со все возрастающей

тающей устойчивостью к карбапенемам. Сравнивали эффективность комбинаций колистин + рифампицин и имипенем + рифампицин с некоторыми режимами антибиотикотерапии в отношении устойчивого к карбапенемам *A. baumannii*, вызывающего пневмонию, на модели иммуносупрессированных мышей. Были использованы три штамма *A. baumannii* с различными механизмами устойчивости (бета-лактамазы типов OXA-51, IMP-1, VIM-2). Из всех режимов монотерапии только рифампицин существенно снижал бактериальную нагрузку в лёгких через 24 ч после инфицирования штаммом, продуцирующим OXA-51. Добавление рифампицина к имипенему или колистину оказывало синергидный эффект через 48 ч. Рифампицин был бактерициден в отношении IMP-1-продуцирующего штамма, и только комбинация имипенем + рифампицин обладала синергидным эффектом. В противоположность этому, один рифампицин был неэффективен в отношении VIM-2-продуцирующего штамма, а комбинация имипенем + рифампицин оказывала бактериостатическое действие через 24 часа после инфицирования. Тигециклин и амикацин были неэффективны в отношении всех трёх штаммов. Комбинации на основе рифампицина были эффективны при бактериемии, обусловленной *A. baumannii*, и улучшали показатель выживаемости независимо от типа штамма. Несмотря на схожие значения МПК антибиотический эффект рифампицина различался у разных штаммов. Разработанная стратегия антибиотикотерапии должна быть проверена при лечении. Добавление рифампицина к имипенему или колистину следует считать эффективным.

\* Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

#### ДЕТЕРМИНАНТЫ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ У НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII* С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.

ANTIBIOTIC RESISTANCE DETERMINANTS IN NOSOCOMIAL STRAINS OF MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* / J. K. MAK, MI-J. KIM, J. PHAM, J. TAPSALL, P. A. WHITE\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2009; 63: 1: 47–54.

Исследовали наличие генов устойчивости у нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных в период вспышки и спорадически. Было собрано 32 штамма *A. baumannii*, 13 из которых — во время вспышки в двух различных боль-

ницах, приведшей к 4 летальным исходам. Оставшиеся 19 штаммов были собраны во время отдельных эпизодов на протяжении 5 лет в двух других больницах. Для каждого штамма были определены МПК 25 антибиотиков. Для идентификации возможных генов, участвующих в создании устойчивого фенотипа, для каждого из них был выполнен ПЦР-скрининг. Для оценки клональности штамма производили повторную экстрагенную палиндромную ПЦР (REP-PCR) с учетом данных генотипа. У 32 испытанных мультиустойчивых штаммов *A. baumannii* было выявлено от 8 до 12 детерминант устойчивости. Детерминанты устойчивости включали гены *bla*OXA-23 и *ampC* с апстрим-элементом ISA ba1, промотирующим повышенную экспрессию гена и, как следствие, устойчивость к карбапенемам и цефалоспорином соответственно. У всех штаммов устойчивость к хинолонам и фторхинолонам сопровождалась S83L мутацией в *GyrA*. Двадцать восемь (28) из 32 штаммов были положительны по *tet(B)*, детерминанте устойчивости к тетрациклину, *bla*TEM-1, обеспечивающим устойчивость к бета-лактамам, и *strB*, детерминантой устойчивости к аминогликозидам. Десять (10) из 32 штаммов (31%) содержали интегрон класса 1, включающий *aadA1*, *aadC1*, *qacE1* и *sul1*, наряду с геном устойчивости к канамицину *aphA1*. У всех штаммов также был идентифицирован предполагаемый ген устойчивости к триметоприму *folA*. С помощью REP-PCR и генотипирования установлены три основных клональных типа. Таким образом, штаммы *A. baumannii*, выделенные в условиях вспышки или спорадически, имеют, по крайней мере, 8 детерминант устойчивости, из которых складывается фенотип множественной лекарственной устойчивости.

\* School of Biotechnology and Biomolecular Sciences, Faculty of Science, University of New South Wales, Sydney 2052, Australia.

#### НОВЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ И РОЛЬ КАРБАПЕНЕМОВ. ОБЗОР.

THE NEW TREATMENT PARADIGM AND THE ROLE OF CARBAPENEMS. REVIEW / R. G. MASTERTON // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2009; 33: 2: 105. E1–105. E8.

Глобальный рост устойчивости к антибиотикам приводит к распространению применения антибиотиков широкого спектра, оказывая тем самым селективное давление на бактерии. Возникающая в результате устойчивость снижает число эффективных антибиотиков. В последние два десятилетия был создан ряд новых антибиотиков, актив-

ных в отношении граммотрицательных бактерий. Рациональное применение антибиотиков является жизненно важным при создании успешной стратегии за контролем и профилактикой как с точки зрения клиники, так и развития устойчивости. Тщательный выбор соответствующего антибиотика в сочетании с точным дозированием, продолжительностью лечения и способом введения является важным для успеха стратегии и должен сопровождаться надзором за антибиотикоустойчивостью. В данном обзоре изложены успехи данной стратегии оптимизации клинических исходов и предотвращения бактериальной устойчивости с акцентом на роль карбапенемов. Сделана попытка сбалансировать необходимость обеспечения адекватной терапии с ограничением появления устойчивости к антибиотикам.

\* Ayrshire & Arran NHS Board, The Ayr Hospital, Dalmellington Road, Ayr, Ayrshire KA6 6DX, UK.

**БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЭРТАПЕНЕМА В СРАВНЕНИИ С ЦЕФТРИАКСОНОМ В ДВОЙНОМ СЛЕПОМ ИССЛЕДОВАНИИ У ДЕТЕЙ С ОСЛОЖНЁННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВОГО ТРАКТА, ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И ИНФЕКЦИЯМИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ.**

**SAFETY AND TOLERABILITY OF ERTAPENEM VERSUS CEFTRIAXONE IN A DOUBLE-BLIND STUDY PERFORMED IN CHILDREN WITH COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND SOFT-TISSUE INFECTION/ A. ARGUEDAS\*, J. CESPEDES, F. A. BOTET, J. BLUMER, R. YOGEV, R. GESSER, J. WANG, J. WEST, T. SNYDER, W. WIMMER AND FOR THE PROTOCOL 036 STUDY GROUP 1//INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2009; 33: 2: 163—167.**

Безопасность, хорошая переносимость и эффективность карбапенемного антибиотика эртапенема были ранее показаны при лечении осложнённой инфекции мочевого тракта, инфекции кожи и мягких тканей и внебольничной пневмонии у взрослых пациентов. В настоящем рандомизированном двойном слепом с активным контролем клиническом исследовании оценивали эртапенем при лечении указанных инфекций у детей. Первичным критерием оценки было наличие тяжёлых случаев клинических и лабораторных побочных эффектов (ПЭ), связанных с применением препарата. Для лечения эртапенемом или цефтриаксоном дети были разделены в отношении 3 : 1 (эртапенем : цефтриаксон) с учетом индекса инфекции и возраста. Средняя продолжительность парентеральной терапии составила 4 дня для обоих режимов лечения. Самыми часты-

ми клиническими ПЭ в процессе парентеральной терапии были диарея (5,9% эртапенем, 10% цефтриаксон), эритема в месте инфузии (3% эртапенем, 2% цефтриаксон) и боль в месте инфузии (5% эртапенем, 1% цефтриаксон). В каждой группе выявлено по одному ребенку с серьёзными клиническими ПЭ. О серьёзных ПЭ, связанных лабораторными показателями, не сообщалось. Эртапенем хорошо переносился и имел сравнимый с цефтриаксоном профиль безопасности у детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет.

\* Instituto de Atención Pediátrica, Universidad de Ciencias Médicas, Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas, Del Restaurante La Bastilla 100 metros Sur y 25 metros Oeste, San José, Costa Rica.

**АНАЛИЗ СТОИМОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ (ОРАТ): ПЕРСПЕКТИВА В АЗИИ.**

**A COST ANALYSIS OF OUTPATIENT PARENTERAL THERAPY (OPAT): AN ASIAN PERSPECTIVE / C. YONG\*, D. A. FISHER, G. E. SKLARA, SHU-CH. LIA// INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2009; 33: 1: 46—51.**

Концепция парентеральной антибиотикотерапии у амбулаторных больных (ОРАТ) относительно нова для Азии. В настоящем исследовании сравнивали реальную стоимость и исходы лечения ОРАТ и традиционного внутрибольничного лечения в университетском госпитале в Сингапуре. Реальную стоимость рассчитывали для отдельных пациентов, участвовавших в программе ОРАТ после 1 января 2005 г., и непосредственно сравнивали с таковой у пациентов, сравнимых по возрасту, полу и диагнозу, прошедших лечение в госпитале за 12 месяцев до введения программы ОРАТ. Сравнивали также исходы лечения. В группы ОРАТ и обычные больничные группы было включено соответственно 72 и 93 больных. Средняя продолжительность лечения в группе ОРАТ составила 42,5 дней против 19 у получавших внутрибольничное лечение ( $p < 0,001$ ). Средняя общая стоимость лечения для групп ОРАТ и сравнения была равна соответственно US\$12736 и US\$12403 ( $p = 0,706$ ). Средняя суточная стоимость лечения для случаев в группе ОРАТ была равна US\$278 против US\$457 для внутрибольничных пациентов ( $p < 0,001$ ). Различий в исходах лечения в двух группах не было. Таким образом, ОРАТ представляет собой жизнеспособную альтернативу лечению в больнице, т. к. она безопасна, эффективна и результативна при более низкой суточной стоимости лечения. Тенденция к

более продолжительным срокам лечения заслуживает дальнейшего изучения.

\* Department of Pharmacy, Faculty of Science, National University of Singapore, 18 Science Drive 4, 117543 Singapore, Singapore.

**ФАЗО-ЗАВИСИМАЯ ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ РАЗВИВАЮЩИХСЯ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ НИТЧАТЫХ БИОПЛЁНОК *ASPERGILLUS FUMIGATUS*.**

**PHASE-DEPENDENT ANTIFUNGAL ACTIVITY AGAINST *ASPERGILLUS FUMIGATUS* DEVELOPING MULTICELLULAR FLAMENTOUS BIOFILMS/ E. MOWAT, S. LANG, C. WILLIAMS, E. MCCULLOCH, B. JONES, G. RAMAGE\*//JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2008; 62: 6: 1281–1284.**

В процессе роста и развития *Aspergillus fumigatus* подвергается различным морфологическим превращениям. Эти изменения могут прямо влиять на эффективность противогрибковой терапии. Приведены данные о противогрибковой *in vitro* активности вориконазола, амфотерицина В и каспофунгина в отношении трёх специфических фаз многоклеточного развития *A.fumigatus*. Конидии *A.fumigatus* проращивали в течение 8, 12 и 24 ч перед обработкой антимикотиком. Активность трёх препаратов определяли методом снижения ХТТ при оценке пограничных значений и профиля чувствительности по кривой гибели клеток во времени (time-kill). Тестирование пограничных значений чувствительности показало снижение эффективности всех трёх препаратов в зависимости от времени развития гриба, по мере усложнения гифальной структуры *A.fumigatus*. В целом, амфотерицин В проявил наилучший спектр активности в каждой фазе роста, но был сравним с вориконазолом на стадии прорастающих конидий (8 ч). Вориконазол и каспофунгин были неэффективны в отношении сложных мицелиальных структур (12 и 24 ч). Исследование кривой гибели во времени (time-kill) показало, что амфотерицин В эффективнее снижал метаболизм *A.fumigatus*, чем вориконазол и каспофунгин во всех трёх фазах роста, наиболее заметно — через 1 ч экспозиции с препаратом ( $p < 0,001$ ). Итак, представленные данные продемонстрировали, что обработка активно растущих клеток *A.fumigatus* противогрибковыми препаратами *in vitro* более эффективна, чем обработка зрелых структур. Амфотерицин В был существенно эффективнее в каждой фазе роста и проявлял быстрый эффект, поэтому более подходит для лечения больных из группы риска аспергиллёзных инфекций.

\* Section of Infection and Immunity, Glasgow Dental School, Faculty of Medicine, University of Glasgow, 378 Sauchiehall Street, Glasgow G2 3JZ, UK.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИСХОД ИНВАЗИВНОЙ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: АНАЛИЗ ОБЪЕДИНЁННОГО РЕГИСТРА МНОГОЦЕНТРОВОЙ ПРОСПЕКТИВНОЙ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ (ППТ).**

**EPIDEMIOLOGY AND OUTCOME OF INVASIVE FUNGAL INFECTION IN ADULT HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS: ANALYSIS OF MULTICENTER PROSPECTIVE ANTIFUNGAL THERAPY (PATH) ALLIANCE REGISTRY/ D. NEOFYTOS\*, D. HORN, E. ANAISSIE, W. STEINBACH, A. OLYAEI, J. FISHMAN, M. PFALLER, C. CHANG, K. WEBSTER, K. MARR// CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2009; 48: 265–273.**

Для оценки эпидемиологических характеристик и исходов инвазивной грибковой инфекции (ИГИ) у взрослых реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на основе данных Объединенного регистра проспективной противогрибковой терапии (ППТ) было выполнено многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. За период с июля 2004 г. по сентябрь 2007 г. из 16 медицинских центров Северной Америки были получены сообщения о подтвержденной или предполагаемой ИГИ у взрослых реципиентов ТГСК. Изучали распространение ИГИ и степень выживания через 6 и 12 недель после диагноза. Факторы риска 6-недельного летального исхода у аллогенных реципиентов ТГСК с инвазивным аспергиллёзом (ИА) определяли с помощью моделей логистической регрессии. В исследование были включены 234 взрослых реципиента ТГСК с общим числом ИГИ, равным 250. Наиболее частой ИГИ был ИА (59,2%), затем инвазивный кандидоз (24,8%), зигомикоз (7,2%) и ИГИ, вызванные другими плесневыми грибами (6,8%). Самым назначаемым препаратом был вориконазол (68,4%), амфотерицина В дезоксихолат вводили немногим больным (2,1%). Девяносто три (46,7%) из 199 реципиентов ТГСК умерли через 12 недель. 6-недельная выживаемость была значительно больше у больных ИА, чем инвазивным кандидозом и ИГИ, обусловленными зигомицетами и иными плесневыми грибами. Показатель смертности через 6 недель у реципиентов ТГСК с ИА составил 21,5%. Тенденция к ухудшению показателей исходов через 6-недельный срок была у аллогенных реципиентов ТГСК с миелобластомой, в то время как отсутствие механической вентиляции и/или гемодиализа ассоциировалось с лучшим показателем выживания.

Инвазивный аспергиллёз остается наиболее часто идентифицируемой ИГИ у реципиентов ТГСК, но показатель выживания больных с ИА улучшается по сравнению с предыдущими данными. Инвазивный кандидоз и ИГИ, вызванные иными плесневыми грибами, чем аспергиллы, по-прежнему представляют серьезную проблему для реципиентов ТГСК.

\* The John Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, Maryland.

**ЛИПИДНЫЙ КОМПЛЕКС АМФОТЕРИЦИНА В ЭФФЕКТИВЕН ПРИ ОБРАБОТКЕ БИОПЛЁНОК *CANDIDA ALBICANS* НА МОДЕЛИ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ КАНДИДНЫХ БИОПЛЁНОК.**

**AMPHOTERICIN B LIPID COMPLEX IS EFFICACIOUS IN THE TREATMENT OF *CANDIDA ALBICANS* BIOFILMS USING A MODEL OF CATHETER-ASSOCIATED *CANDIDA* BIOFILMS /P. K. MUKHERJEE\*, L. LONG, H. G. KIM, M. A. GHANNOUM//INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2009; 33: 2: 149–153.**

Целью исследования было определить эффективность липидного комплекса амфотерицина В (ЛКАВ) в отношении биоплёнок *Candida albicans* на модели катетер-ассоциированной кандидной биоплёнки у кроликов. Для образования биоплёнки на вживлённом катетере был использован клинический штамм *C. albicans*, склонный к образованию биоплёнки, который затем подвергался лок-терапии ЛКАВ (1,5 мг, лок-обработка в течение 4 или 8 часов на протяжении 7 дней). Контролем служили необработанные биоплёнки. Грибковую нагрузку на проксимальном и дистальном концах катетера определяли подсчётом числа КОЕ, а поверхностное строение образующихся биоплёнок оценивали в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ). Исследования показали, что все катетеры, обработанные ЛКАВ, были стерильны (0 КОЕ,  $p \leq 0,0027$  для проксимального и дистального сегментов по сравнению с контролем). Более того, СЭМ-анализ показал, что катетеры, находящиеся у контрольных необработанных животных, были покрыты толстой биоплёнкой, тогда как у животных, леченных лок-терапией ЛКАВ были обнаружены отдельные «осколки», не содержащие грибковых клеток. В итоге исследование показало возможность использования ЛКАВ для стерилизации катетеров, на которых были образованы биоплёнки *C. albicans*.

\* Center for Medical Mycology, Department of Dermatology, Case Western Reserve University, School of Medicine and University Hospitals of Cleveland, 11100 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44106-5028, USA.

**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЯ СТОИМОСТЬ—ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОРИКОНАЗОЛА В СРАВНЕНИИ С ЛИПОСОМАЛЬНЫМ АМФОТЕРИЦИНОМ В ПРИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ В АВСТРАЛИИ.**

**COST-EFFECTIVENESS EVALUATION OF VORICONAZOLE VERSUS LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B AS EMPIRICAL THERAPY FOR FEBRILE NEUTROPENIA IN AUSTRALIA/ D. AL-BADRIYEH, D. LIEW, K. STEWART, D. C. M. KONG\*//JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2009; 63: 1: 197–208.**

В основном рандомизированном клиническом испытании, оценивающем вориконазол и липосомальный амфотерицин В (ЛАВ) в качестве эмпирической терапии фебрильной нейтропении, был рекомендован вориконазол как адекватная альтернатива ЛАВ. Была сделана попытка исследовать экономический аспект использования вориконазола и ЛАВ при фебрильной нейтропении. Аналитическая модель была сконструирована таким образом, чтобы уловить все последствия при эмпирической противогрибковой терапии для каждого препарата. Основными показателями были: успешный исход, прерывание грибковой инфекции, персистирующая основная грибковая инфекция, персистирующая лихорадка, преждевременное прекращение лечения и летальный исход. Основные промежуточные варианты и формы лечения разрабатывались непосредственно при испытании. Ресурсы использования определяли с помощью экспертной панели. Стоимость рассчитывали по последним австралийским репрезентативным опубликованным источникам. Анализ вариативности и чувствительности производили по модели Монте Карло. По сравнению с вориконазолом ЛАВ давал общую экономию в 1422 австралийских \$ (2,9%) на больного. Такая же тенденция наблюдалась при оценке в расчёте на предотвращённый летальный исход и на успешное лечение. В сравнительных данных ЛАВ превосходил вориконазол по показателям эффективности и более низкой стоимости. Наиболее выраженные результаты были получены в отношении продолжительности терапии и альтернативной терапии, применяемой в связи с прерыванием исходного лечения. Итак, в настоящем исследовании, использующем современные стандартные пять ключевых показателей при оценке эмпирической противогрибковой терапии, ЛАВ ассоциировался с экономией средств по сравнению с вориконазолом.

\* Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Monash University, 381 Royal Parade, Parkville, Victoria 3052, Australia.

**Материал подготовлен  
Бондаревой Н. С.**