

БЫСТРОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ VERIGENE ТЕСТА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ГЕМОКУЛЬТУР В СОЧЕТАНИИ С РУКОВОДСТВОМ ПО УПРАВЛЕНИЮ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ БАКТЕРИЕМИИ.

RAPID TESTING USING THE VERIGENE GRAM-NEGATIVE BLOOD CULTURE NUCLEIC ACID TEST IN COMBINATION WITH ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP INTERVENTION AGAINST GRAM-NEGATIVE BACTEREMIA / J. T. BORK*, S. LEEKHA, E. L. HEIL, L. C. ZHAO, R. BADAMAS, J. K. JOHNSON // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH 2015; 59: 3: 1588—1595.

Быстрая идентификация микроорганизмов и устойчивости к антибиотикам очень важна при лечении тяжёлых инфекций кровотока. Verigene тест нуклеиновых кислот грамотрицательных гемокультур (ГО-ГК) является комплексным автоматизированным молекулярным диагностическим тестом для идентификации 8 ГО микроорганизмов и маркёров устойчивости гемокультур. Продолжительность анализа составляла около 2 ч. В исследование были включены клинические изоляты, полученные от взрослых больных с диагнозом ГО бактериемия в медицинском центре университета Мэриленд в период с 1 января 2012 г. по 30 июня 2012 г. Клинические изоляты помещали в контейнеры с питательной средой для гемокультур, инкубировали и анализировали с помощью теста для постановки диагноза. Проводилась также теоретическая оценка времени для эффективной и оптимальной антибиотикотерапии в сравнении с реальным временем назначения антибиотика от начала наблюдения («контроль») до времени расчётного введения антибиотика, основываясь на данных тестирования и результатах группы управления антибиотикотерапией (УАТ). При применении метода тестирования ГО-ГК точность идентификации составила 95,6% (131/137), при чувствительности 97,1% (95% ДИ, 90,7—98,4%) и специфичности 99,5% (95% ДИ, 98,8—99,8%). Были выявлены детерминанты устойчивости СТХ-М и ОХА. С учётом 12 час. интервала от окрашивания по Граму до приёма антибиотика значительно сокращалось время эффективной (3,3 против 7,0 час; $p < 0,01$) и оптимальной (23,5 vs. 41,8 ч.; $p < 0,01$) антибиотикотерапии. Таким образом, тестирование ГО-ГК в сочетании с УАТ может существенно снизить время эффективной и оптимальной терапии ГО инфекции кровотока.

* Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA.

БЕЗОПАСНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПРИ СНИЖЕНИИ НАЗНАЧЕНИЯ КАРБАПЕНЕМОВ КАК ЧАСТИ ПРОГРАММЫ УПРАВЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ ЭНДЕМИЧЕСКИХ БЛРС.

SAFETY AND CLINICAL OUTCOMES OF CARBAPENEM DE-ESCALATION AS PART OF AN ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAMME IN AN ESBL-ENDEMIC SETTING / K. Y. LEW, T. MING NG, M. TAN, S. H. TAN, E. L. LEW, L. M. LING, B. ANG, D. LYE, C. B. TENG* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 4: 1219—1225.

Задачей исследования было оценить безопасность и клинические исходы у больных, получавших пониженные дозы карбапенемов (КП), согласно программе управления антибиотикотерапией (УАТ), при наличии в клинике эндемических Enterobacteriaceae, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Больные, получавшие меропенем или имипенем, находились под проспективным наблюдением УАТ для выработки подходящего режима снижения дозы антибиотика, соответствующего ожидаемому результату. Сравнивали больных, получавших сниженное или обычное назначение КП по рекомендации УАТ, в условиях присутствия в окружающей среде эндемических Enterobacteriaceae, продуцирующих БЛРС. Главным показателем был уровень успешного клинического исхода; вторичным — повторная госпитализация или смерть в течение последующих 30 дней; число побочных реакций, обусловленных антибиотиками; появление устойчивых к КП грамотрицательных бактерий; диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile* (CDAD). Рекомендации по снижению КП оценивали на 300 больных, конечные результаты получены на 204 (68,0%) больных. Демографические данные и степень тяжести заболевания в группах сравнения были сходными. Показатели клинического излечения [(183/204; 89,7% против 85/96 (88,5%), $p=0,84$], как и выживаемость после выписки [173/204 (84,8%) против 79/96 (82,3%), $p=0,58$.] в обеих группах были сходными. В группе «деэскалации» протяжённость терапии КП была короче (6 против 8 дней, $p < 0,001$), число побочных явлений меньше [11/204 (5,4%) против 12/96 (12,5%), $p=0,037$], как и случаев диареи [9/204 (4,4%) против 12/96 (12,5%), $p=0,015$], отмечались более низкие показатели приобретения КП-устойчивого *Acinetobacter baumannii* [4/204 (2,0%) против 7/96 (7,3%), $p=0,042$] и случаев CDAD [2/204 (1,0%) против 4/96 (4,2%), $p=0,081$]. Настоящее исследование показало, что управляемое уменьшение КП приводит к сравнимым показателям клинического излечения, но меньшему числу побочных эффектов и случаев развития устойчи-

восте. Данный подход безопасен, практичен и его следует рассматривать в качестве ключевого компонента УАТ.

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

ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО СОЕДИНЕНИЯ, ПОТЕНЦИИРУЮЩЕГО АКТИВНОСТЬ БЕТАЛАКТАМОВ В ОТНОШЕНИИ ГРАМ(+) И ГРАМ(-) ПАТОГЕНОВ.

CHARACTERIZATION OF A NOVEL SMALL MOLECULE THAT POTENTIATES β -LACTAM ACTIVITY AGAINST GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE PATHOGENS / D. R. NAIR, J. M. MONTEIRO, G. MEMMI, J. THANASSI, M. PUCCI, J. SCHWARTZMAN, M. G. PINHO, AMBROSE L. CHEUNG* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2015; 59: 4: 1876–1885.

При изучении бактерицидного действия комбинации низкомолекулярных соединений с суб-МПК бета-лактамов на метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) штамм USA300 было обнаружено соединение, обозначенное DNAC-1, которое усиливало действие оксациллина, снижая МПК с 64 до 0,25 мкг/мл. Флуоресцентное микроскопирование показало, что при 15-минутной экспозиции с DNAC-1 при 2×МПК происходит разрушение структур мембраны. По результатам окрашивания DiOC₂ (3,3'-диэтилоксакарбоцианин иодид) проникновение антибиотика в клетку сопровождалось быстрой потерей целостности мембраны. Макромолекулярный анализ продемонстрировал, что DNAC-1 подавляет синтез клеточной стенки стафилококка. Трансмиссионное электронное микроскопирование обработанных DNAC-1 клеток MRSA USA300 выявило слабые утолщения клеточной стенки и мезосомо-подобные образования в цитозоле. Экспозиция USA 300 клеток с DNAC-1 ассоциировалась с нарушением локализации FtsZ, сопровождаемой локализацией ПСБ2 и ПСБ4 вне перегородки, и умеренной активацией *vraRS*- опосредованного отклика клеточной стенки на стресс. DNAC-1 не оказывал какого-либо токсического действия на клетки хозяина (млекопитающего). Комбинация DNAC-1 с цефтриаксоном была также эффективна в отношении ряда грамотрицательных патогенов. На мышинной модели подкожного инфицирования 10⁸ КОЕ USA300 одновременное введение DNAC-1 и суб-МПК оксациллина, как и одного DNAC-1 вызывало снижение бактериальной нагрузки на 6 log и уменьшение образования абсцесса по сравнению с контролем (без обработки). Авторы полагают, что DNAC-1, обладая двойным механизмом

действия: на клеточную мембрану и клеточную стенку, является перспективным для разработки комбинированной терапии в отношении многих широко распространённых бактериальных патогенов.

* Department of Microbiology and Immunology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire, USA.

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ «КВОРУМ-СЕНСИНГ», СПОСОБСТВУЮТ ЗАЖИВЛЕНИЮ РАН, ИНФИЦИРОВАННЫХ STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA), И ПОВЫШАЮТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ MRSA К БЕТАЛАКТАМАМ.

NOVEL QUORUM-QUENCHING AGENTS PROMOTE METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) WOUND HEALING AND SENSITIZE MRSA TO β -LACTAM ANTIBIOTICS / D. KUO, G. YU*, W. HOCH, D. GABAY, L. LONG, M. GHANNOUM, N. NAGY, C. V. HARDING, R. VISWANATHAN, M. SHOHAM* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH 2015; 59: 3: 1512–1518.

Сокращающийся арсенал антибиотиков для лечения инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* (MRSA), требует новых способов лечения. Соединения, подавляющие «кворум-сенсинг» (СПКС), представляют альтернативный или вспомогательный подход в антибиотикотерапии. На модельных MRSA-инфекциях у животных была проверена эффективность трёх биарил оксикетонных соединений, описанных ранее (F1, F12, и F19; G. Yu, D. Kuo, M. Shoham, and R. Viswanathan, ACS Comb Sci 16:85–91, 2014). Местная терапия раневых MRSA инфекций у мышей с помощью F1 и F12 способствовала более быстрому заживлению ран по сравнению с необработанным контролем. Соединения F1, F12 и F19 значительно повышали выживаемость MRSA-инфицированных личинок насекомых. Комбинированная терапия СПКС с цефалотином и нафциллином, к которым MRSA устойчив при монотерапии, вызывала дополнительное повышение выживаемости. Сенсибилизация MRSA к антибиотикам с помощью СПКС носит синергидный характер, что также наблюдается *in vitro*. Добавление 1 мкг/мл F1, F12 и F19 снижает МПК нафциллина примерно в 50 раз до значений, сравнимых со значениями МПК ванкомицина, часто назначаемого при MRSA инфекциях. Полученные данные свидетельствуют о возможности возвращения с помощью СПКС в арсенал антимикробной терапии антибиотиков, вышедших из употребления.

* Department of Biochemistry, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

СУБЛЕТАЛЬНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАРБАПЕНЕМОВ НАРУШАЮТ МОРФОЛОГИЮ КЛЕТКИ И ГЕНОМНУЮ ЭКСПРЕССИЮ В ПЛЁНКАХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.

SUBLETHAL CONCENTRATIONS OF CARBAPENEMS ALTER CELL MORPHOLOGY AND GENOMIC EXPRESSION OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BIOFILMS / T. A. VAN LAAR, T. CHEN, T. YOU, K. P. LEUNG* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH 2015; 59: 3: 1707–1717.

Klebsiella pneumoniae, грам(-) бактерия, обычно вызывает пневмонию у больных с ослабленным иммунитетом, а также является преобладающим возбудителем нозокомиальных постхирургических и раневых инфекций. Многие штаммы *K.pneumoniae* характеризуются мультилекарственной устойчивостью. Клинический штамм *K.pneumoniae*, выделенный из раны военнослужащего, был устойчив ко многим обычно используемым антибиотикам, но чувствителен к карбапенемам. Он образовывал биоплёнку *in vitro*, тем самым повышая устойчивость патогена и затрудняя клиренс раны. Было интересно выяснить, как лечение сублетальными концентрациями карбапенема специфически влияет на морфологию и геномную экспрессию биоплёнки *K.pneumoniae*. Сканирующее электронное микроскопирование показало резкие морфологические различия между необработанными и обработанными плёнками, состоящие в округлённости, пузырчатости и вдавленности поверхности обработанных клеток. Сравнительный транскриптомный анализ, выполненный по технологии секвенирования РНК (RNK-Seq), идентифицировал большое число открытых считывающих рамок (ОСР), по-разному регулирующих отклик на обработку карбапенемом в течение 2 и 24 ч. ОСР, активизирующиеся при обработке карбапенемом, включали гены, определяющие устойчивость, а также кодирующие антипортеры и аутоиндукторы. К ОСР, снижающим активность, относились кодирующие транспортёры металлов, белки биосинтеза мембран и определяющие подвижность клетки. Количественная ПЦР в реальном времени подтвердила основную направленность некоторых по-разному регулируемых ОСР. Обработка биоплёнок *K.pneumoniae* сублетальными концентрациями карбапенемов индуцировала широкий круг фенотипических и гено-экспрессивных изменений. Исследование выявило некоторые механизмы влияния сублетальных концентраций карбапенемов на фитнес в целом и патогенный потенциал клеток биоплёнки *K.pneumoniae*.

* Microbiology Branch, U. S. Army Dental and Trauma Research Detachment, Institute of Surgical Research, JBSA Fort Sam Houston, Texas, USA.

ВЛИЯНИЕ ЭРТАПЕНЕМА НА АНТИМИКРОБНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ИНДИКАТОРНОЙ (SENTINEL) ГРУППЫ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ: 6-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ.

IMPACT OF ERTAPENEM ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN A SENTINEL GROUP OF GRAM-NEGATIVE BACILLI: A 6 YEAR ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE STUDY / C. A. RODRIGUEZ-OSORIO, C. O. SANCHEZ-MARTINEZ, J. ARAUJO-MELENDEZ, E. CRIOLLO, A. E. MACIAS-HERNANDEZ, A. PONCE-DE-LEON, S. PONCE-DE-LEON, J. SIFUENTES-OSORNIO* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 3: 914–921.

Определяли влияние эртапенема на развитие устойчивости *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и комплекса *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* к различным антимикробным препаратам с учётом значимых больничных факторов. В ведущем медицинском центре было выполнено ретроспективное исследование, охватывающее период с сентября 2002 г. по август 2008 г. Вклад эртапенема в развитие устойчивости указанных бактерий оценивали многофакторным линейным регрессивным анализом, принимая во внимание продолжительность пребывания в стационаре, показатель приобретённых внутрибольничных инфекций и применение 10 разных антибиотиков, включая 2 карбапенема. При нескорректированном анализе в процессе исследования было выявлено значительно большее число устойчивых к меропенему/имипенему штаммов грамотрицательных бактерий на 1000 изолятов у *E.coli* ($0,46 \pm 0,22$, $p < 0,05$), *P.aeruginosa* ($6,26 \pm 2,26$, $p < 0,05$), *K.pneumoniae* ($8,06 \pm 1,50$, $p < 0,0005$) и комплекса *A.baumannii-calcoaceticus* ($25,39 \pm 6,81$, $p < 0,0005$). Повышенная устойчивость к цефепиму и другим цефалоспорином расширенного спектра наблюдалась у *E.coli* ($9,55 \pm 1,45$, $p < 0,0005$) и *K.pneumoniae* ($15,21 \pm 2,42$, $p < 0,0005$). Комплекс *A.baumannii-calcoaceticus* также показал повышенную устойчивость к испытанным антибиотикам, кроме амикацина. При скорректированном анализе эртапенем не ассоциировался с изменениями устойчивости любого из указанных патогенов при любой антимикробной комбинации. Таким образом, при учёте всех факторов изменения устойчивости в индикаторной группе грам(-) бактерий не были связаны с эртапенемом, хотя при нескорректированном анализе наблюдались значительные вариации в устойчивости к различным антибиотикам. Полученные результаты свидетельствуют о важности применения базовых локальных уровней устойчивости и программ управления антибиотикотерапией в целях преодоления глобального

появления и распространения антимикробной устойчивости.

* Department of Medicine, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México City, México.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ RX-P873 В ОТНОШЕНИИ ENTEROBACTERIACEAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA И ACINETOBACTER BAUMANNII.

IN VITRO ACTIVITY OF RX-P873 AGAINST ENTEROBACTERIACEAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND ACINETOBACTER BAUMANNII /R. K. FLAMM*, P. R. RHOMBERG, R. N. JONES, D. J. FARRELL // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2015; 59: 4: 2280—2285.

RX-P873 — новый антибиотик из серии пирролоцитозинонов, обладающий высоким аффинитетом к бактериальным рибосомам и широким антибактериальным спектром. Пирролоцитозины проявили *in vitro* активность в отношении мультирезистентных штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий, вызывающих осложнённые инфекции мочевого тракта, кожи, лёгких и сепсис. В 2012 г. в рамках Всемирной наблюдательной программы в Северной Америке и Европе было собрано 657 штаммов Enterobacteriaceae, 200 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и 202 штаммов *Acinetobacter baumannii*, которые были протестированы *in vitro* микроразведениями в бульоне по методологии CLSI. RX-P873 (МПК₉₀, 0,5 мкг/мл) был в >32 раза активнее цефтазидима и подавлял 97,1% и 99,5% штаммов Enterobacteriaceae, имеющих значения МПК ≤1 и ≤4 мкг/мл соответственно. Только 3 штамма (все индол-положительные протеи) имели МПК >4 мкг/мл. RX-P873 (МПК_{50/90}, 2/4 мкг/мл) продемонстрировал высокую активность в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, включая не чувствительные к цефтазидиму или меропенему. В отношении штаммов *P.aeruginosa* RX-P873 был в два раза менее активен, чем тобрамицин (МПК₉₀, 2 мкг/мл; 91,0% чувствительность) и колистин (МПК₉₀, 2 мкг/мл; 99,5% чувствительность), но в два раза активнее амикацина (МПК₉₀, 8 мкг/мл; 93,5% чувствительность) и меропенема (МПК₉₀, 8 мкг/мл; 76,0% чувствительность). RX-P873 как наиболее активный в отношении *Acinetobacter baumannii* (МПК₉₀, 1 мкг/мл) вдвое превосходил активность колистина (МПК₉₀, 2 мкг/мл; 97,0% чувствительность) и в 4 раза активность тигециклина (МПК₉₀, 4 мкг/мл). Новое соединение заслуживает дальнейшего изучения его активности в отношении мультирезистентных грамотрицательных бактерий.

* JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA.

АЗИТРОМИЦИН И ЦИПРОФЛОКСАЦИН: ВОЗМОЖНАЯ СИНЕРГИДНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ПРИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВОГО ТРАКТА, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ОБРАЗОВАНИЕМ БИОПЛЁНОК.

AZITHROMYCIN AND CIPROFLOXACIN: A POSSIBLE SYNERGISTIC COMBINATION AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA BIOFILM-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS/ H. SAINI, S. CHHIBBER, K. HARJAI* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2015; 45: 4: 359—367.

Нозокомиальные инфекции всё чаще сопровождаются образованием биоплёнок. По мере возрастания устойчивости биоплёнок к антибиотикам монотерапия становится неэффективной, и для эрадикации биоплёнок требуется комбинированная терапия. Оценивали активность азитромицина (АЗМ) и ципрофлоксацина (ЦИП) по отдельности и в комбинации *in vitro* и на модели инфекции мочевого тракта (ИМТ), вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, образующей биоплёнку, у мышей. Антибактериальную и антиплёночную активность антибиотиков отдельно и в комбинации оценивали по индексу фракционной ингибиторной концентрации (FICI), динамике гибели клеток во времени («time-kill») и с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопирования (КЛСМ). *In vivo* эффективность определяли на модели ИМТ по бактериальной нагрузке в почках и жёлчном пузыре, почечной гистопатологии, индексу патологических факторов (MDA, NO), провоспалительным (MIP-2 и IL-6) и противовоспалительным (IL-10) цитокинам. Значения МПК для АЗМ и ЦИП для штамма PAO1 составили 256 и 0,5 мкг/мл; МБЭК (минимальная бактерицидная эффективная концентрация) — 4096 и 1024 мкг/мл соответственно. Синергидное взаимодействие АЗМ и ЦИП наблюдалось как в отношении планктонных, так и заключённых в биоплёнке клеток (FICI < 0,5). По данным КЛСМ, комбинация антибиотиков на уровне МПК также подавляла образование биоплёнки. При пероральном введении мышам АЗМ (500 мг/кг) плюс ЦИП (30 мг/кг) в течение 4 дней ускорялся клиренс почек и жёлчного пузыря, улучшалась картина почечной гистопатологии, снижались показатели MDA и NO, значительно уменьшались значения MIP-2 и IL-6 и увеличивались значения IL-10 в почках ($P < 0,0001$). Таким образом, комбинированная терапия АЗМ+ЦИП является перспективной в отношении плёнообразующих ИМТ, т. к. обеспечивает антибактериальный, иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект.

* Department of Microbiology, Basic Medical Sciences Block-I, South Campus, Panjab University, Chandigarh 160014, India.

IN VITRO АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЦЕФТАЗИДИМ+АВИБАКТАМ В ОТНОШЕНИИ ENTEROBACTERIACEAE, ВКЛЮЧАЯ ШТАММЫ, ОБРАЗУЮЩИЕ ХОРОШО ИЗУЧЕННЫЕ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ.

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THE CEFTAZIDIME-AVIBACTAM COMBINATION AGAINST ENTEROBACTERIACEAE, INCLUDING STRAINS WITH WELL-CHARACTERIZED B-LACTAMASES / P. LEVASSEUR*, A.-M. GIRARD*, C. MIOSSEC*, J. PACE*, K. COLEMAN* // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY** APRIL 2015; 59: 4: 1931–1934.

Новый ингибитор бета-лактамаз авибактам подавляет ферменты классов А, С и некоторые из класса D. На примере коллекции клинических штаммов Enterobacteriaceae с преобладанием устойчивых штаммов и продуцентов охарактеризованных сериновых бета-лактамаз была определена *in vitro* антибактериальная активность комбинации цефтазидим+авибактам. Ингибитор добавляли или в фиксированных весовых соотношениях с цефтазидимом или в фиксированных концентрациях. Последняя комбинация более результативно усиливала антибактериальную активность. В присутствии 4 мкг/мл авибактама значения МПК₅₀ и МПК₉₀ цефтазидима (0,25 и 2 мкг/мл соответственно) были значительно ниже пограничных концентраций цефтазидима согласно критериям CLSI. Сравнительные исследования с антимикробными референс-препаратами были выполнены с использованием фиксированных концентраций ингибитора. Для большинства чувствительных и не чувствительных к цефтазидиму штаммов добавление авибактама приводило к существенно увеличению активности цефтазидима; в основном снижение МПК у штаммов-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра достигало 256 раз; продуцентов СТХ-М — 8—32 раз; продуцентов КРС более чем 128 раз. В целом значения МПК комбинации цефтазидим+авибактам были значительно ниже значений МПК антибиотиков сравнения: пиперациллин-тазобактама, цефотаксима, цефтиаксона, цефепима, и были сравнимы или выше значений имипенема.

* Novexel SA, Romainville, France.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ РИФАМПИНА С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ACINETOBACTER BAUMANNII.

IN VITRO ACTIVITIES OF COMBINATIONS OF RIFAMPIN WITH OTHER ANTIMICROBIALS AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII / Y. BAI, B. LIU, T. WANG, Y. CAI, B. LIANG, R. WANG*, Y. LIU, J. WANG // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY** MARCH 2015; 59: 3: 1466–1471.

Лечение инфекций, вызванных мультирезистентным (MDR) *Acinetobacter baumannii*, становится глобальной медицинской проблемой. При увеличении числа идентифицированных инфекций MDR *A.baumannii* и сообщений о них количество эффективных клинических способов лечения снижается. Задачей исследования было определить *in vitro* активность комбинаций рифампина с другими антибиотиками, включая биापенем, колистин и тигециклин, в отношении 73 клинических штаммов MDR *A.baumannii*, выделенных на А-уровне в больницах общего профиля в Пекине. Были определены значения МПК рифампина, биапенема, колистина и тигециклина. Методом шахматной доски были определены индексы фракционных ингибиторных концентраций (FICI) и синергидность действия комбинаций в отношении указанных штаммов. Значения МПК₅₀, МПК₉₀ и МПК_{range} рифампина в комбинациях с биапенемом, колистином и тигециклином были отчетливо ниже аналогичных значений 4 антибиотиков (рифампина, биапенема, колистина и тигециклина) в отдельности. Действие комбинаций рифампина с биапенемом, колистином и тигециклином носило следующий характер: синергидное взаимодействие (FICI≤0,5) у 31,51, 34,25 и 31,51% штаммов; частично синергидное взаимодействие (0,5<FICI<1) у 49,31, 43,83 и 47,94% штаммов; аддитивное взаимодействие (FICI=1) у 19,18, 21,92 и 20,55% штаммов соответственно. Индифферентного (1<FICI<4) и антагонистического (1<FICI<4) взаимодействий антибиотиков не было отмечено. Таким образом, комбинации рифампина с биапенемом, колистином и тигециклином могут представлять в будущем альтернативные способы лечения MDR *A.baumannii* инфекций.

* Center of Medicine Clinical Research, Translational Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China.

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ЛИПОСОМАЛЬНОГО АЗИТРОМИЦИНА В ОТНОШЕНИИ PSEUDOMONAS ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF LIPOSOMAL AZITHROMYCIN FOR *PSEUDOMONAS* INFECTIONS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS / V. S. SOLLETI, M. ALHARIRI, M. HALWANI, A. OMRI* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 3: 784—796.

Методом дегидратации-регидратации везикул была разработана новая липосомальная лекарственная форма азитромицина (АЗМ), проверена её антимикробная эффективность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, и охарактеризованы её свойства. Значения МПК и МБК определяли методом микроразведений в бульоне. Активность липосомального АЗМ в отношении плёнообразующего штамма *P.aeruginosa* оценивали на Calgary устройстве для биоплёнок. Действие субингибиторных концентраций липосомального АЗМ на вирулентные свойства и подвижность бактерий испытывали на штаммах *P.aeruginosa*. Методом проточной цитометрии исследовали взаимодействие бактерий и липосом. Токсичность липосомальной формы АЗМ оценивали *in vitro* на эритроцитах и A549 лёгочных клетках. Средний диаметр липосом АЗМ составлял $406,07 \pm 45$ нм, показатель инкапсулирования был равен $23,8 \pm 0,2\%$. Значения МПК и МБК липосомального АЗМ были существенно ниже значений свободного АЗМ. Липосомальный АЗМ значительно снижал количество бактерий в биоплёнке, ослаблял образование различных вирулентных факторов и разные виды подвижности бактериальных клеток. По данным проточной цитометрии липосомы взаимодействовали с бактериальными мембранами. Гемолитического и токсического действия липосомальной формы АЗМ на животные клетки отмечено не было. Результаты исследования означают, что новая липосомальная лекарственная форма АЗМ может повышать безопасность и эффективность АЗМ у больных, инфицированных *P.aeruginosa*.

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

ФОРМА ОПРЕДЕЛЯЕТ РЕЗУЛЬТАТ: КОРОТКИЕ ЭКСПОЗИЦИИ С ВЫСОКИМИ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ СВОДЯТ К МИНИМУМУ ВОЗНИКНОВЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ФТОРХИНОЛОНАМ У *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

SHAPE DOES MATTER: SHORT HIGH-CONCENTRATION EXPOSURE MINIMIZES RESISTANCE EMERGENCE FOR FLUOROQUINOLONES IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / V. E. REES, J. B. BULITTA, R. L. NATION,

B. T. TSUJI, F. SÖRGE, C. B. LANDERSDORFER* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 3: 818—826.

В случае с фторхинолонами отношение площади области под кривой «концентрация свободного антибиотика в плазме-время» к МПК ($fAUC/MPK$) наилучшим образом прогнозирует гибель бактерий у мышей и исходы у больных. Но остаётся неизвестным, как характер профиля концентрации антибиотика влияет на возникновение устойчивости. Сравнивали гибель бактерий и возникновение устойчивости при различной концентрации ципрофлоксацина (ЦИП) и одном и том же значении $fAUC/MPK$, и определяли продолжительность экспозиции с ЦИП, которая сводила бы к минимуму возникновение устойчивости. Статические исследования «time-kill» свыше 24 ч со штаммом *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 показали соотношение $fAUC/MPK$, равное 44 и 132 при $MPK_{цип}$ 0,25 мг/л и соотношение $fAUC/MPK$, равное 22, 44 и 132 в присутствии ципрофлоксацина + ингибитор помпового выброса ($MPK_{цип+инв}$ 0,031 мг/л) при исходном инокуюме 10^4 , 10^5 и 10^6 КОЕ/мл. ЦИП добавляли на 0 час. и быстро удаляли через 1, 4, 10, 16 и 24 ч. Частоты мутаций и значения МПК определяли через 24 ч. При высоких концентрациях ЦИП в течение 1—10 ч наблюдалась более быстрая и экстенсивная начальная гибель клеток по сравнению с 16—24 часовой экспозицией при том же значении $fAUC/MPK$. При 1—10 ч экспозиции устойчивость не развивалась, хотя вторичный рост чувствительных бактерий был обширным. Экспозиция с ЦИП свыше 24 час. замедляла вторичный рост, но к 24 ч количество ЦИП-устойчивых бактерий при $5 \times MPK$ приумножалось до $5 \log_{10}$ и почти полностью замещало чувствительные бактерии; значение МПК при этом возрастало в 4—8 раз. Устойчивость развивалась при $3 \times MPK$ ЦИП, но не при $5 \times MPK$, когда подавлялся выброс. Присутствующие устойчивые субпопуляции экстенсивно приумножаются при 24- и 16-часовых, но не при более коротких экспозициях. Итак, характер профиля концентрации ЦИП является определяющим для минимизации возникновения устойчивости.

* Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University (Parkville Campus), Parkville, Victoria 3052, Australia.

АНТИПСЕВДОМОНАДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЕМОНСТРИРУЮТ РАЗЛИЧНУЮ ФАРМАКОДИНАМИКУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С НЕЙТРОФИЛАМИ ЧЕЛОВЕКА, НАПРАВЛЕННОГО

ПРОТИВ ЗРЕЛЫХ ПЛЁНОК *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

ANTIPSEUDOMONAL AGENTS EXHIBIT DIFFERENTIAL PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS WITH HUMAN POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES AGAINST ESTABLISHED BIOFILMS OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / A. CHATZIMOSCHOU, M. SIMITSPOULOU, C. ANTACHOPOULOS, T. J. WALSH, E. ROILIDES* // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2015; 59: 4: 2198—2205.**

Pseudomonas aeruginosa – самый распространённый патоген, инфицирующий нижние отделы дыхательного тракта у больных муковисцидозом, где он образует трахеобронхиальные биоплёнки. Псевдомонадные биоплёнки устойчивы к действию антибиотиков и фагоцитарных клеток, обуславливающих иммунитет, что приводит к рецидивам инфекции. Очень мало известно о взаимодействии антипсевдомонадных препаратов с фагоцитарными клетками в процессе эрадикации *P.aeruginosa* биоплёнок. Изучали способность трёх антипсевдомонадных антибиотиков, амикацина (АМК), цефтазида (ЦАЗ) и ципрофлоксацина (ЦИП), взаимодействовать с нейтрофилами человека (НФЧ) против биоплёнок и планктонных клеток штаммов *P.aeruginosa*, выделенных из мокроты больных муковисцидозом. Три (3) штамма были устойчивы, а другие 3 – чувствительны к каждому из указанных антибиотиков. Исследуемые концентрации антибиотиков (2, 8 и 32 мг/л) были субингибиторными для биоплёнок устойчивых штаммов, тогда как для чувствительных штаммов они находились в интервале между субингибиторными и $2 \times \text{МПК}$. Активность каждого антибиотика и его комбинации с НФЧ в отношении 48-час зрелых биоплёнок или планктонных клеток определяли с ХТТ [2,3-бис(2-метокси-4-нитро-5-сульфопенил)-2*H*-тетразолиум-5-карбоксамид]. Все комбинации АМК с НФЧ оказывали в отношении планктонных клеток и биоплёнок, образуемых штаммами *P.aeruginosa*, синергидный или аддитивный эффект при сравнении с действием каждого отдельного компонента комбинации. Более 75% комбинаций с ЦАЗ демонстрировали аддитивный эффект при действии на биоплёнки *P.aeruginosa*. Взаимодействие ЦИП с НФЧ против биоплёнок *P.aeruginosa* происходило по антагонистическому сценарию или отсутствовало совсем. Результаты исследования показали более выраженное взаимодействие НФЧ с АМК, чем с ЦАЗ и особенно ЦИП в отношении штаммов *P.aeruginosa*, выделенных из дыхательного тракта больных муковисцидозом.

* Infectious Diseases Laboratory, 3rd Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Aristotle University

School of Health Sciences, Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВОРИКОНАЗОЛА, КАСПОФУНГИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВНОЙ И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ.

CLINICAL EXPERIENCE OF THE USE OF VORICONAZOLE, CASPOFUNGIN OR THE COMBINATION IN PRIMARY AND SALVAGE THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES / I. I. RAAD*, A. EL ZAKHEM, G. EL HELOU, Y. JIANG, D. P. KONTOYIANNIS, R. HACHEM // **INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS MARCH 2015; 45: 3: 283—288.**

Инвазивный аспергиллёз (ИА) является жизнеугрожающей инфекцией для тяжёлых иммунодефицитных больных с гематологическими злокачественными новообразованиями (ГЗН). Сравнивали эффективность и безопасность каспофунгина, вориконазола и их комбинации при основной и вспомогательной терапии больных ИА. В исследование были включены 181 больной с ГЗН и ИА, которые получали в качестве основной или вспомогательной терапии больные ИА. В исследовании были включены 181 больной с ГЗН и ИА, которые получали в качестве основной или вспомогательной терапии больные ИА. В исследовании были включены 181 больной с ГЗН и ИА, которые получали в качестве основной или вспомогательной терапии больные ИА. Были проанализированы результаты 138 больных, прошедших ≥ 7 -дневный курс лечения. Восемьдесят шесть (86) больных получали основное противогрибковое лечение (15 – каспофунгин, 38 – вориконазол, 33 – оба антимикотика). Из принимавших вспомогательную терапию 17 получали каспофунгин, 24 – вориконазол, 35 – оба антимикотика. В группе основной терапии различий в отклике на лечение не было, хотя каспофунгин ассоциировался с более высоким уровнем смертности от ИА. Многофакторный анализ рисков при основной противогрибковой терапии показал, что вориконазол независимо ассоциируется с более низким уровнем смертности от ИА, чем каспофунгин (отношение рисков = 0,2, 95% ДИ 0,06–0,96; $p=0,04$). В группе вспомогательной терапии во всех трёх п/группах были сходные отклики и уровень смертности от ИА. Комбинация вориконазола и каспофунгина не имела преимуществ по исходам перед вориконазолом как при основной, так и вспомогательной терапии больных с ГЗН. Но при монотерапии вориконазол ассоциировался с более низким показателем смертности, обусловленной аспергиллёзом, чем каспофунгин.

* Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of

Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA.

СИЛА СИНЕРГИДНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ПОСАКОНАЗОЛОМ И КАСПОФУНГИНОМ ЗАВИСИТ ОТ ИМЕЮЩЕГОСЯ МЕХАНИЗМА УСТОЙЧИВОСТИ *ASPERGILLUS FUMIGATUS* К АЗОЛАМ.

THE STRENGTH OF SYNERGISTIC INTERACTION BETWEEN POSACONAZOLE AND CASPOFUNGIN DEPENDS ON THE UNDERLYING AZOLE RESISTANCE MECHANISM OF *ASPERGILLUS FUMIGATUS* / E. MAVRIDOU*, J. MELETIADIS, A. RIJS, J. W. MOUTON, P. E. VERWEIJ // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH 2015; 59: 3: 1738—1744.

В основе большинства механизмов устойчивости *Aspergillus fumigatus* к азолам лежат мутации в *cup51A* гене. Ввиду того что азолы менее эффективны в отношении штаммов *A.fumigatus* с множественной устойчивостью к азолам, для лечения таких инфекций нужны новые терапевтические подходы. Исследовали *in vitro* комбинацию посаконазола (ПОС) и каспофунгина (КАС) в отношении 20 штаммов дикого типа и 10 штаммов с различными механизмами устойчивости. Рост грибка оценивали методом с использованием ХТТ [внутренняя соль 2,3-бис (2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-2Н-тетразолиум-5-карбоксамидата]. Фармакодинамические взаимодействия оценивали по индексу фракционной ингибиторной концентрации (FIC_i) на основе

10% (FIC_i-0), 25% (FIC_i-1) или 53,0% (FIC_i-2) роста; фракционные ингибиторные концентрации (FIC) коррелировали с концентрациями ПОС и КАС. Заключение о синергизме или антагонизме делали, если статистически значимые FIC_i (*t* тест, $p < 0,05$) были ниже 1 или выше 1,25 соответственно. Значительный синергизм был отмечен у всех штаммов при среднем значении FIC_i-0 в пределах 0,28—0,75 (медиана, 0,46). Более сильное синергидное взаимодействие наблюдалось при FIC_i-1 (медиана, 0,18; пределы, 0,07—0,47) и FIC_i-2 (0,31; 0,07—0,6). Значения FIC_i-2 для штаммов с «тандем-повторными» мутациями в кодоне M220 были ниже, чем для других штаммов. Значения FIC-2 коррелировали с МПК ПОС в обратно пропорциональной зависимости ($r_s = -0,52$, $p = 0,0006$) или линейно, если соотношение концентраций антимикотиков в комбинации было выше МПК ПОС ($r_s = 0,76$, $p < 0,0001$) и КАС ($r_s = 0,52$, $p = 0,0004$). Синергидный эффект комбинации ПОС/КАС в отношении штаммов *A.fumigatus* зависел от заложенного механизма устойчивости. Более того, как было показано, синергизм комбинации был сильнее выражен в отношении штаммов с более высокими значениями МПК по сравнению со штаммами дикого типа.

* Department of Medical Microbiology, Radboud University Medical Centre of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands.

Материал подготовлен Н. С. Бондаревой