

сульбактаму. Все экстремально-антибиотикорезистентные изоляты являлись продуцентами ОХА-карбапенемаз: ОХА-23 — 1 (2,7 %) изолят, ОХА-40 — 36 (97,3 %) изолятов. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ для экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *A. baumannii* представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *A. baumannii*

Антибиотик	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл
Меропенем	128	256
Тигециклин	0,5	1
Колистин	0,5	2
Сульбактам	32	128

Заключение

Показано, что экстремальная антибиотикорезистентность *A. baumannii* и *K. pneumoniae* ассоциирована с продукцией карбапенемаз — ферментов, способных эффективно гидролизовать большинство β-лактамных антибиотиков, включая карбапенемы. Штаммы *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, отличались высокими значениями МПК карбапенемов, многократно превышающими пороговые ФК/ФД концентрации.

Продукция карбапенемаз (метало-бета-лактамазы VIM) была выявлена только у 11 % экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa*. Таким образом, устойчивость к карбапенемам большинства экстремально-резистентных *P. aeruginosa* не связана с ферментативной инактивацией антибиотика, а вызвана другими механизмами (например, нарушением проницаемости клеточной стенки или активным выведением антибиотика из периплазмы).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тапальский, Д. В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции / Д. В. Тапальский, В. А. Осипов, С. В. Жаворонок // Медицинский журнал. — 2012. — № 2. — С. 10–15.
2. Woodford, N. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance / N. Woodford, J. F. Turton, D. M. Livermore // FEMS Microbiology Reviews. — 2011. — Vol. 35. — P. 736–755.
3. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и металло-β-лактамазу NDM-1, выделенные в стационарах в странах балтийского региона / С. А. Егорова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 29–36.

УДК 615.33

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К КОМБИНАЦИЯМ АНТИБИОТИКОВ ЭКСТРЕМАЛЬНО-АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Тапальский Д. В.¹, Лагун Л. В.¹, Бонда Н. А.², Козлова А. И.¹, Осипов В. А.¹

¹ Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

² Государственное учреждение

«Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

В многочисленных исследованиях установлено, что для подбора эффективных комбинаций антибиотиков целесообразно проводить микробиологическое тестирование бактериальных изолятов, выделенных от конкретного пациента [1–3]. В Беларуси и странах СНГ тестирование эффективности комбинаций антибиотиков не проводится, что связано с отсутствием доступных методик и подготовленных кадров. С исследовательской целью для определения антимикробного эффекта комбинаций антибиотиков в мире используются различные мето-

ды, большинство из них является дорогостоящими и трудозатратными, не применимыми для рутинного использования в клинической практике.

На основе разработанного в 2000 г в Канаде метода МСВТ (Multiple combination bactericidal testing, тестирование бактерицидности различных комбинаций), с учетом современных данных о фармакокинетике и фармакодинамике антибиотиков, создан и адаптирован микробиологический метод, позволяющий подбирать эффективные комбинации из двух или трех антибиотиков, обладающие бактерицидной активностью в отношении экстремально-антибиотикорезистентных бактерий. В отличие от существующих методов, тестирование проводится для фиксированных концентраций антибиотиков, аналогичных ФК/ФД-концентрациям, создаваемым в организме при назначении стандартных терапевтических доз. Проводится одновременное тестирование для 10–20 различных комбинаций, возможно тестирование комбинаций, состоящих как из двух, так и из трех антибиотиков. Метод позволяет дифференцировать бактерицидный и бактериостатический эффект комбинаций антибиотиков на микроорганизм, что невозможно в большинстве описанных в научной литературе методов. Перечень комбинаций антибиотиков, рекомендуемых для тестирования, создан с учетом их доступности на фармацевтическом рынке республики. Метод адаптирован для внедрения в рутинную практику микробиологических лабораторий республики.

Цель

Разработать и внедрить в практику здравоохранения Гомельской области систему микробиологического тестирования комбинаций антибактериальных препаратов, эффективных в отношении экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий.

Материал и методы исследования

Проводилось определение чувствительности микроорганизмов к комбинациям антибиотиков (метод тестирования бактерицидности различных комбинаций). Для этого из основных растворов антибиотиков готовили рабочие растворы (из расчета не менее 20 мкл рабочего раствора на тестирование каждой комбинации, включающей данный антибиотик), содержащие тестируемые пороговые фармакокинетические/фармакодинамические концентрации (ФК/ФД концентрации) антибиотика, увеличенные в 10 раз. В качестве разбавителя использовали бульон Мюллера-Хинтона. Готовили бульонные культуры исследуемых микроорганизмов, содержащих бактериальные клетки в логарифмической стадии роста. Концентрация бактериальных клеток в среде $6 \div 8 \times 10^5$ КОЕ \times мл⁻¹.

Комбинации из двух антибиотиков готовили в лунках стерильных 96-луночных полистироловых планшетов (Sarstedt, Германия). Для тестирования одной культуры использовали горизонтальный ряд из 12 лунок, при этом в лунки 1–11 вносили различные комбинации из двух антибиотиков, лунка 12 не содержала антибиотиков и использовалась в качестве контроля роста культуры. После инокуляции исследуемых микробных культур планшеты закрывали крышками, помещали в герметичные пакеты из полиэтилена для предотвращения испарения среды из лунок и инкубировали 48 ч при температуре 35 °С. После инкубации для определения бактерицидного эффекта комбинаций антибиотика делали высев 10 мкл содержимого из каждой лунки на сектор плотной питательной среды (питательный агар, HiMedia, Индия), поместив шаблон для нанесения под чашку Петри. Чашки выдерживали на рабочем столе 20–30 мин до полного впитывания нанесенных капель в питательную среду, после чего переворачивали вверх дном и инкубировали 18–24 ч при 35 °С. Пользуясь шаблоном, оценивали микробиологическую эффективность каждой из 11 тестируемых комбинаций антибиотиков. Положительный результат (бактерицидный эффект комбинации) указывали при отсутствии микробного роста в соответствующем секторе либо при наличии роста в нем не более чем 1 колонии микроорганизмов.

С использованием разработанного метода определена чувствительность к 11 различным комбинациям антибиотиков для 130 клинических изолятов экстремально-антибиотикорезистентных и панрезистентных грамотрицательных бактерий (из них *Klebsiella pneumoniae* — 11 изолятов, *Pseudomonas aeruginosa* — 82 изолята, *Acinetobacter baumannii* — 37 изолятов), выделенных от госпитализированных пациентов в 20 организациях здравоохранения г. Гомеля и Гомельской области.

Результаты исследования и их обсуждение

Для *K. pneumoniae* отмечена бактерицидная активность всех комбинаций с включением колистина (меропенем — колистин, амикацин — колистин, левофлоксацин — колистин, тигециклин — колистин, фосфомицин — колистин) в отношении большинства исследуемых штаммов, что может быть связано с невысокими значениями МПК колистина и отсутствия устойчивости к нему у всех тестируемых изолятов. Комбинации меропенема с фосфомицином, левофлоксацином, амикацином, а также комбинации амикацин-тигециклин и амикацин-левофлоксацин не обладали бактерицидной активностью.

Результаты тестирования 11 комбинаций антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa* представлены на рисунке 1.

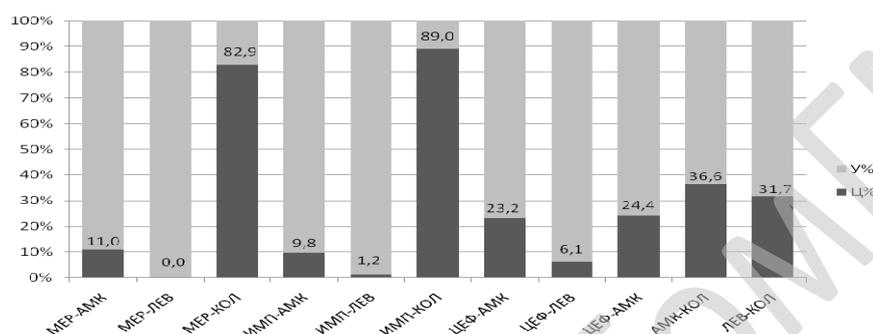


Рисунок 1 — Эффективность различных комбинаций из двух антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa* (MER — меропенем, IMP — имипенем, ЦЕФ — цефтазидим, АМК — амикацин, ЛЕВ — левофлоксацин, КОЛ — колистин; «У» — устойчивость, «Ц» — бактерицидный эффект)

Для *P. aeruginosa* наиболее активными были комбинации меропенем-колистин и имипенем-колистин (бактерицидная активность в отношении 82,9 и 89 % изолятов соответственно). Для 8 экстремально-антибиотикорезистентных и панрезистентных изолятов *P. aeruginosa* бактерицидная активность обнаружена только для одной из 11 протестированных комбинаций антибиотиков (меропенем-колистин или имипенем-колистин), в этой связи проводилось дополнительное тестирование к тройным комбинациям антибиотиков. Комбинация рифампицин-колистин-меропенем оказывала бактерицидный эффект на все включенные в дополнительное исследование штаммы. Комбинации ванкомицин-колистин-меропенем, ванкомицин-колистин-имипенем, рифампицин-колистин-амикацин были бактерицидными в отношении 7 из 8 исследуемых штаммов.

Результаты тестирования 11 комбинаций антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *A. baumannii* представлены на рисунке 2. Отмечена бактерицидная активность для всех комбинаций с включением колистина. Бактерицидная активность других комбинаций не превышала 6 % для всех комбинаций с включением меропенема и 30 % для комбинаций с включением сульбактама.

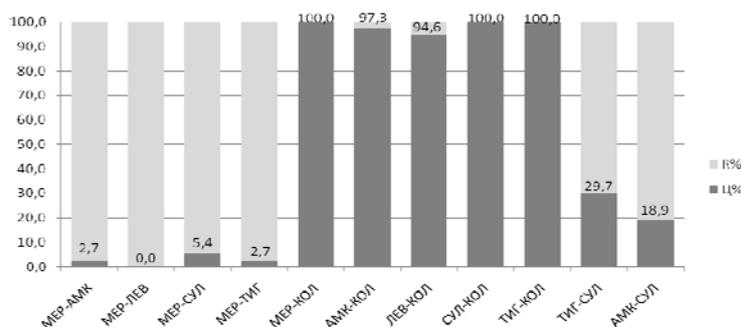


Рисунок 2 — Эффективность различных комбинаций из двух антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *A. baumannii* (MER — меропенем, АМК — амикацин, ЛЕВ — левофлоксацин, СУЛ — сульбактам, ТИГ — тигециклин, КОЛ — колистин; «У» — устойчивость, «Ц» — бактерицидный эффект)

В отношении *A. baumannii* отмечена бактерицидная активность (94–100 % чувствительных штаммов) для всех комбинаций с включением колистина (меропенем-колистин, амикацин-колистин, левофлоксацин-колистин, сульбактам-колистин, тигециклин-колистин). Бактерицидная активность других комбинаций не превышала 6 % для всех комбинаций с включением меропенема (меропенем-амикацин, меропенем-левофлоксацин) и 30 % для комбинаций с включением сульбактама (меропенем-сульбактам, тигециклин-сульбактам, амикацин-сульбактам).

Заключение

Методом тестирования бактерицидности различных комбинаций показано, что только двойные комбинации антибиотиков, включающие в себя колистин (меропенем — колистин, амикацин — колистин, левофлоксацин — колистин, тигециклин — колистин, фосфомицин — колистин), оказывают бактерицидное действие на экстремально-антибиотикорезистентные изоляты *K. pneumoniae*. Двойные комбинации с включением колистина (меропенем — колистин, амикацин — колистин, левофлоксацин — колистин, сульбактам — колистин, тигециклин — колистин) также оказывали бактерицидное действие на 95–100 % экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *A. baumannii*.

Наиболее активными в отношении экстремально-резистентных изолятов *P. aeruginosa* были комбинации меропенем-колистин и имипенем-колистин (бактерицидная активность для 82,9 и 89 % изолятов соответственно). Тройная комбинация рифампицин-колистин-меропенем оказалась бактерицидной в отношении всех панрезистентных изолятов.

Исследования по определению чувствительности к комбинациям антибиотиков экстремально-антибиотикорезистентных и панрезистентных штаммов микроорганизмов, выделенных от госпитализированных пациентов, могут выполняться централизованно на базах микробиологических лабораторий областных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. По результатам проведенных исследований разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Определение чувствительности к комбинациям антибиотиков грамотрицательных бактерий с экстремальной и полной антибиотикорезистентностью».

ЛИТЕРАТУРА

1. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii* / S. Motaouakkil [et al.] // Journal of Infection. — 2006. — Vol. 53. — P. 274–278.
2. Effective antibiotics in combination against extreme drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with decreased susceptibility to polymyxin / T. P. Lim [et al.] // B. PloS One. — 2011. — Vol. 6(12). — P. 28–177.
3. Zavascki, A. P. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria / A. P. Zavascki, J. B. Bulitta, C. B. Landersdorfer // Expert Rev Anti Infect Ther. — 2013. — Vol. 11. — P. 1333–1353.

УДК 616.211-002:577.175.14

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Тарабрина О. В., Юдина С. М.

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Курск, Российская Федерация**

Введение

В настоящее время статистические данные свидетельствуют о значительном росте аллергических заболеваний дыхательных путей. Распространенность аллергического ринита в различных регионах России, составляет от 13,9 до 38 % населения, в том числе сезонного аллергического ринита, вызываемого пылью растений от 12% до 17% [3]. Несвоевременное обращение пациентов с данной патологией за медицинской помощью ведет к усугублению клинического течения аллергического ринита и возможного присоединения сопутствующих аллергических нозологий [1].