

теста и количество ошибок в 1,2 ( $P < 0,05$ ), 1,4 ( $P < 0,05$ ), 1,1 ( $P < 0,05$ ) и 1,2 раза выше, чем лиц контрольной группы соответственно.

Результаты оценки состояния сердечно-сосудистой системы по показателям артериального давления и частоты сердечных сокращений свидетельствуют о более выраженном изменении ее функционального состояния у машинистов и помощников машинистов тепловозов, электровозов и водителей грузовых автомобилей, что проявлялось в изменении частоты пульса по типу тахикардии в 1,2 раза выше ( $P < 0,05$ ), в сравнении с контрольной группой и изменении систолического в 1,2 раза ( $P < 0,05$ ) и диастолического в 1,3 ( $P < 0,05$ ) раза артериального давления гипертонического типу в сравнении с контрольной группой.

По данным аудиометрии комплексное воздействие шума, вибрации и инфразвука на работающих 1-й и 2-й групп выражается в утомлении слуха с признаками неблагоприятного воздействия на орган слуха и проявляется выраженным увеличением порога слуховой чувствительности. Сопоставление результатов исследований 1, 2 групп с контрольной показывает, что во всех группах наблюдалось повышение слуховых порогов, в особенности в речевом диапазоне частот. У работающих 1 и 2 групп зарегистрированы более выраженными изменениями уровней порога слуха в аудиометрическом диапазоне частот по сравнению с контрольной группой, что говорит о несомненном влиянии исследуемых факторов на орган слуха.

Наибольшие сдвиги порога слуха в течение рабочей смены наблюдались в диапазоне частот 2000–6000 Гц у исследуемых 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой и составили от 4 до 7 дБ.

На аудиометрических частотах 125–500 Гц, в 2-х группах также было выявлено увеличение порога слуха, но оно носило незначительный характер (1–3 дБ как в 1-й, так и во 2-й группе) и не носило статистически достоверный характер.

Достоверных клинико-физиологических различий при оценке вестибулярного анализатора статистически достоверных различий у лиц 1, 2 и контрольной групп не выявлено.

#### **Заключение**

Проведенные гигиенические и физиолого-гигиенические исследования показали, что в течение рабочей смены на рабочих местах водителей грузового автотранспорта и локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта наблюдаются значительные превышения гигиенических нормативов по шуму, вибрации и инфразвуку. Наличие высоких уровней обусловлено техническими и динамическими характеристиками транспортных средств (крупные габариты, наличие массивных движущихся деталей в узлах и механизмах, высокая мощность силовых установок, скорость движения), особенностями технологических циклов и условиями эксплуатации.

Результаты проведенных физиолого-гигиенических исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии вибрации, шума и инфразвука на организм работающих на железнодорожном транспорте и грузовом автотранспорте, что проявляется более выраженными изменениями функциональных показателей центральной нервной и сердечно-сосудистой систем организма, а также увеличением порога слуховой чувствительности при длительном комбинированном воздействии шума и вибрации у машинистов, помощников машинистов тепловозов, электровозов и водителей грузовых автомобилей.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Измеров, Н. Ф. Профессиональная патология / под ред. Н. Ф. Измерова: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 784 с.
2. Артамонова, В. Г. Профессиональные болезни / В. Г. Артамонова, Н. Н. Шаталов. — М.: Медицина, 1996. — 431 с.
3. Кузнецова, С. В. Донозологические дезадаптационные психические расстройства у лиц, подвергавшихся воздействию шума и вибрации: дис ... канд. мед. наук / С. В. Кузнецова; Каз. гос. мед. ун-т. — Казань, 1998. — 169 с.
4. Глянц, С. Медико-биологическая статистика / С. Глянц; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
5. Гигиенические методы исследования физических факторов окружающей среды: метод. материалы / под ред. акад. АМН СССР А. П. Шицковой. — М., 1990. — 116 с.

**УДК 578.347+577.18:616-022.7**

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОФАГОВ И КОМБИНАЦИЙ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ ПОЛИАНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ**

**Тапальский Д. В., Осипов В. А., Важинская В. В., Прядко А. О.**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Синегнойная палочка является одним из наиболее распространенных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Последние годы характеризовались увеличением ус-

тойчивости *P. aeruginosa* практически ко всем антибактериальным препаратам. Особую эпидемиологическую значимость имеет устойчивость синегнойной палочки к карбапенемам, обусловленная продукцией метало- $\beta$ -лактамаз (МБЛ). Сцепление генов МБЛ с другими детерминантами резистентности приводит к развитию экстремальной антибиотикорезистентности. Отдельные эпидемиологически значимые клоны экстремально-антибиотикорезистентных МБЛ-продуцентов способны быстро распространяться на обширных территориях и вызывать серьезные инфекции, трудно поддающиеся терапии [1]. Колистин (полимиксин Е) часто является единственным антибиотиком резерва, эффективным в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов синегнойной палочки. Имеется ряд сообщений о панрезистентных штаммах *P. aeruginosa*, устойчивых к колистину, описаны вспышки нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные такими штаммами.

Таким образом, стремительное распространение разнообразных механизмов устойчивости к антибактериальным препаратам среди *P. aeruginosa* требует поиска альтернативных стратегий этиотропной терапии, способных оказывать эффективное воздействие на экстремально-антибиотикорезистентные и панрезистентные штаммы. Перспективным направлением антибактериальной терапии бактериальных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными грамотрицательными возбудителями, является использование комбинаций антибиотиков. Описаны различные комбинации антибиотиков, *in vitro* обладающие синергическим действием в отношении как антибиотикочувствительных, так и экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *P. aeruginosa* [3].

Микробиологическая эффективность комбинаций антибиотиков трудно прогнозируема в связи с возможным присутствием у микроорганизма разнообразных механизмов резистентности даже к препаратам из одной группы. Поэтому для подбора эффективных комбинаций антибиотиков требуется проводить микробиологическое тестирование изолятов, выделенных от конкретного больного.

Среди альтернативных антимикробных препаратов, эффективных в отношении антибиотикорезистентных возбудителей, особый интерес вызывают бактериофаги. Клиническая практика показала эффективность использования бактериофагов при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваниях пазух носа, ротовой полости, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы. Специфичность и узкий спектр активности бактериофагов позволяет избежать характерных для антибиотиков осложнений, связанных с воздействием на нормальную микрофлору. Узкий спектр антибактериальной активности отдельных бактериофагов можно компенсировать путем использования комбинаций из нескольких фагов с различными спектрами активности [2].

Отдельной проблемой является устойчивость бактерий к фагам, которая может быть как первичной, связанной с отсутствием специфических рецепторов для бактериофагов на поверхности микробной клетки, так и вторичной, приобретенной. Распространение вторичной фагорезистентности в бактериальных популяциях способно существенно снизить эффективность фаготерапии с использованием имеющихся коммерчески доступных препаратов бактериофагов, решением проблемы может стать поиск активных литических фагов во внешней среде с целью их дальнейшего введения в состав препаратов для фаготерапии.

#### **Цель**

Обнаружение бактериофагов и комбинаций антибиотиков, эффективных в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa*.

#### **Материал и методы исследования**

В исследование включены 53 неповторяющихся клинических изолята синегнойной палочки, 37 из них выделенных в лечебных учреждениях Республики Беларусь (Минск — 10 изолятов, Гомель — 6 изолятов, Могилев — 21 изолят), 16 изолятов — из коллекции НИИ антимикробной терапии, г. Смоленск (Москва — 3 изолята; Воронеж, Казань, Краснодар, Липецк, Н. Новгород, Новосибирск, Омск, Пермь, Смоленск, Тольятти, Тюмень, Челябинск, Якутск — по 1 изоляту).

Все отобранные изоляты являлись экстремально-антибиотикорезистентными: 39 (73,6 %) изолятов были устойчивыми ко всем антисинегнойным антибактериальным препаратам, за исключением полимиксинов, 14 (26,4 %) изолятов сохраняли чувствительность к полимиксинам и азтреонаму. Устойчивость к карбапенемам у всех отобранных в исследование изолятов была детерминирована продукцией МБЛ VIM или IMP-типов. Продукция МБЛ выявлена с использованием метод двойных дисков с ЭДТА, наличие генов МБЛ подтверждено с помощью метода ПЦР в реальном времени.

В исследование включены препараты бактериофагов производства НПО «Микроген»: «Бактериофаг синегнойный» (г. Пермь), «Бактериофаг синегнойный» (г. Н. Новгород), «Сексфаг» (г. Пермь), «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (г. Уфа). Определение диапазона действия бактериофагов в отношении клинических изолятов микроорганизмов проводился капельным методом (спот-тест), учет степени лизиса выполняли по четырехкестной системе. Результаты от 3+ до 4+ учитывали как положительные реакции. Исследование проводили в трех повторах.

Для обнаружения бактериофагов, активных в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa*, проведен отбор проб речной воды (р. Сож, р. Днепр, р. Березина, р. Свислочь). Вода отбиралась в стерильные стеклянные флаконы в объеме 500 мл. Для проведения исследования 100 мл воды смешивали со 100 мл триптиказо-соевого бульона (BD, США) двойной концентрации (60 г дегидратированной среды на 1 л воды). Для тестирования использовали культуры, устойчивые к препаратам бактериофагов производства ФГУП «НПО «Микроген». Из суточных культур готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 3,0 по МакФарланду. Во флаконы со смесью из образца воды и питательной среды вносили бактериальные суспензии до конечной концентрации  $5 \times 10^6$  микробных клеток/мл. Инкубацию проводили в течение 48 ч в шейкере-инкубаторе при 35 °С. Бульонные культуры переносили в стерильные 50 мл полипропиленовые пробирки (Sarstedt, Германия) и центрифугировали для осаждения микробных клеток. Супернатант фильтровали через фильтры Filtropur S 0,45 (Sarstedt, Германия). Спектр активности полученных фаголизатов определяли в спот-тесте.

Микробиологическая эффективность комбинаций из двух антибиотиков определена модифицированным методом Е-тестов (кросс-тест). Предварительно проводилось определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) меропенема, имипенема, цефтазидима, азтреонама, амикацина, левофлоксацина и колистина методом градиентной диффузии с использованием Е-тестов (Biomerieux, Франция).

Рассчитывали фракционные подавляющие концентрации (ФПК) для каждого из препаратов в комбинации:

$$\text{ФПК}_A = \text{МПК}_{AB} / \text{МПК}_A$$

$$\text{ФПК}_B = \text{МПК}_{BA} / \text{МПК}_B$$

где  $\text{МПК}_{AB}$  — минимальная подавляющая концентрация препарата А в присутствии препарата В,  $\text{МПК}_A$  — минимальная подавляющая концентрация препарата А без добавления второго препарата.

Индекс ФПК рассчитывался как сумма ФПК каждого из препаратов в комбинации:

$$\Sigma \text{ФПК} = \text{ФПК}_A + \text{ФПК}_B$$

При  $\Sigma \text{ФПК} \leq 0,5$  эффект комбинации антибиотиков оценивался как синергический, при  $0,5 < \Sigma \text{ФПК} \leq 1$  — как аддитивный, при  $1 < \Sigma \text{ФПК} \leq 4$  — как нейтральный.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты определения литической активности бактериофагов в отношении клинических изолятов МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa* представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Спектр литической активности препаратов бактериофагов в отношении *P. aeruginosa*

	Бактериофаг синегнойный (г. Пермь)		Бактериофаг синегнойный (г. Н. Новгород)		Секстафаг (г. Пермь)		Пиобактериофаг (г. Уфа)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
«4+»	3	5,7	3	5,7	2	3,8	1	1,9
«3+»	14	26,4	8	15,1	14	26,4	8	15,1
«2+»	10	18,9	8	15,1	11	20,8	7	13,2
«1+»	11	20,8	8	15,1	6	11,3	7	13,2
«+/-»	2	3,8	6	11,3	3	5,7	5	9,4
«-»	13	24,5	20	37,7	17	32,1	25	47,2
Всего чувствительных («4+», «3+»)	17	32,1	11	20,8	16	30,2	9	17,0

В целом отмечен невысокий уровень активности коммерчески доступных препаратов. Так, достаточный уровень литической активности («3+» или «4+») препарата «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный)», г. Пермь, определен только для 32,1 % изолятов синегнойной палочки. Сходный уровень активности отмечен для препарата «Секстафаг», г. Пермь. Другие препараты, потенциально эффективные против *P. aeruginosa*, лизировали с достаточной активностью меньшее количество изолятов.

Из речной воды выделены бактериофаги, активные в отношении полиантибиотикорезистентных карбапенемрезистентных изолятов *P. aeruginosa*, устойчивых к действию препаратов бактериофагов производства ФГУП «НПО «Микроген». Наиболее широким спектром литической активности обладал бактериофаг Р-33, который с интенсивностью не менее «3+» лизировал 31 (58,5 %) изолят *P. aeruginosa*, в том числе 17 (32,1 %) изолятов, которые не лизировались ни одним из коммерчески доступных препаратов.

Оценка эффективности комбинаций антибиотиков проведено для 8 карбапенеморезистентных изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в лечебных учреждениях Республики Беларусь (Гомель, Минск,

Могилев) и Российской Федерации (Москва, Казань, Новосибирск, Якутск). Все изоляты имели генную кассету *bla<sub>VIM-2</sub>*, кодирующую МБЛ VIM-2, и принадлежали к ST235.

В соответствии с критериями EUCAST, все изоляты сохраняли чувствительность только к колистину (МПК 0,094–1,0 мкг/мл). МПК карбапенемов и левофлоксацина для всех изолятов в восемь и более раз превышали пограничные ФК/ФД концентрации (EUCAST v.4.0), поэтому их дальнейшее тестирование в комбинациях не проводилось. Для всех комбинаций с включением колистина (колистин + азтреонам, колистин + цефтазидим, колистин + амикацин) отмечен нейтральный эффект (ΣФПК от 1,18 до 2,0). Комбинация азтреонам + амикацин оказывала аддитивный эффект на два изолята (ΣФПК 0,875 и 1,0), комбинация цефтазидим + амикацин — на три (ΣФПК 0,56; 0,875; 1,0), для остальных изолятов эффект данных комбинаций нейтральный. Однако МПК амикацина у изолятов, для которых в комбинациях был достигнут аддитивный эффект, в 3–8 раз превышала пограничные ФК/ФД концентрации. Высокие значения МПК карбапенемов и фторхинолонов, многократно превышающие их пороговые ФК/ФД концентрации, не позволяет рекомендовать эти препараты для включения в схемы комбинированной антибактериальной терапии инфекций, вызванных устойчивыми к ним МБЛ-продуцирующими штаммами.

#### **Заключение**

Выявлены высокие уровни резистентности МБЛ-продуцирующих изолятов *P. aeruginosa* с многократным превышением пороговых ФК/ФД-концентраций для бета-лактамов, аминогликозидов и фторхинолонов. Все протестированные комбинации на основе колистина не проявляли синергического эффекта. Обнаруженные комбинации с аддитивным эффектом на основе амикацина не имеют потенциала для клинического использования в связи с высокими значениями МПК, многократно превышающими пороговые ФК/ФД концентрации. Показана недостаточная активность коммерчески доступных препаратов бактериофагов в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa*. Расширение спектра активности может быть достигнуто за счет включения в состав препаратов новых литических синегнойных бактериофагов, выделенных из внешней среды.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Клональное распространение штаммов *Pseudomonas aeruginosa* — продуцентов металло-бета-лактамаз на территории Беларуси / В. А. Осипов [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2012. — № 4. — С. 92–97.
2. Rapid identification of international multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clones by multiple-locus variable number of tandem repeats analysis and investigation of their susceptibility to lytic bacteriophages / J. Larche [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2012. — Vol. 56. — P. 6175–6180.
3. Zavascki, A. P. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria / A. P. Zavascki, J. B. Bulitta, C. B. Landersdorfer // Expert Review of Anti-infective Therapy. — 2013. — Vol. 11. — P. 1333–1353.

**УДК 616.3-006.6-089**

### **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕНТИРОВАНИЯ ПИЩЕВОДА В ГОМЕЛЬСКОМ ОБЛАСТНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ**

*Терешко А. В.<sup>1</sup>, Нагла Ю. В.<sup>1</sup>, Тихманович Е. Е.<sup>1</sup>, Похожай В. В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

<sup>2</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Рак пищевода является одним наиболее часто встречающихся заболеваний пищевода. Основным методом лечения рака является экстирпация пищевода с лимфодиссекцией и эзофагопластикой. У части пациентов распространенность опухолевого процесса исключает возможность выполнения радикального вмешательства. Главной задачей в этой ситуации является обеспечение перорального питания. В настоящее время предпочтение отдается эндоскопическим методикам. Эти методы — альтернатива гастро- или энтеростомии, которая негативно отражается как на состоянии пациента, так и на его качестве жизни.

Так же в случаях осложненного послеоперационного периода, как правило, при несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза, применяется пищеводное стентирование, как альтернатива глубоко инвалидизирующих, разобщающих операций, с наложением гастро-, и эзофагостом.

Среди эндоскопических методов для обеспечения проходимости пищевода применяются расширение суженного участка пищевода (бужирование), стентирование пищевода и реканализация (уменьшение опухоли в просвете пищевода).