

УДК 615.3:578.347]:[579.841.11+579.842.16]

**АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
ДЛЯ ФАГОТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ ЭКСТРЕМАЛЬНО-  
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ  
PSEUDOMONAS AERUGINOSA И KLEBSIELLA PNEUMONIAE**

*Некрасова В. А., Балюк К. В.*

**Научные руководители: старший преподаватель Ю. В. Атанасова,  
старший преподаватель А. И. Козлова**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

**Введение**

Проблема антибиотикорезистентности нозокомиальных условно-патогенных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*), выделенных у больных многопрофильных стационаров, становится все более неконтролируемой, о чем свидетельствует массовое появление экстремально-антибиотикорезистентных штаммов. Прогнозируемая низкая эффективность антибиотикотерапии в сочетании с побочными и нежелательными реакциями способствует поиску альтернативных методов лечения. Особый интерес представляют лекарственные средства для фаготерапии, представляющие собой литические бактериофаги с широким спектром литической активности, элиминирующие как чувствительные к антибиотикам, так и устойчивые штаммы бактерий.

**Цель**

Провести анализ антибиотикочувствительности исследуемых штаммов, полученных от пациентов многопрофильного стационара. Определить литическую активность лекарственных средств для фаготерапии в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*.

**Материал и методы исследования**

В исследование включены 89 экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa* (38 изолятов) и *K. pneumoniae* (51 штамм), отобранных в результате рутинных исследований в микробиологической лаборатории Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и охраны здоровья в 2016–2018 гг. Реидентификация штаммов выполнена на анализаторе серии VITEK 2 Compact на идентификационных картах GN (bioMérieux, Франция). Определение чувствительности к 17 антибиотикам (ампициллину с сульбактамом, пиперациллину, цефуроксиму, цефуроксиму аксетилу, цефиксиму, цефтриаксону, цефепиму, меропенему, левофлоксацину, моксифлоксацину, миноциклину, тетрациклину, тигециклину, хлорамфениколу, колистину, триметоприму) выполнено на анализаторе VITEK 2 Compact на диагностических картах AST-XN-05. Согласно международным согласительным критериям изолят расценивался как экстремально-антибиотикорезистентный (XDR — extensively drug-resistant), нечувствительный по крайней мере к одному антибиотику во всех категориях антимикробных препаратов, за исключением 1–2 категорий.

Определение чувствительности изолята к лекарственным средствам для фаготерапии проводили капельным методом (спот-тест) проводилось на базе кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Гомельского государственного медицинского университета. В исследование включены следующие лекарственные средства для терапии производства НПО «Микроген» — «Секстафаг», «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный», «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» и «Бакте-

риофаг синегнойный». Для приготовления инокулюма (оптическая плотность 0,5 по МакФарланду) использовали чистые суточные бактериальные культуры. Хлопковым тампоном проводили инокуляцию на поверхность МПА в трех направлениях. Далее чашки подсушивали 15–30 мин при комнатной температуре, накрыв их стерильными бумажными фильтрами. На подсушенную поверхность пипеткой наносили препараты бактериофагов в объеме 20 мкл, посева инкубировали 18–20 ч при температуре 35 °С. Учет степени лизиса выполняли по общепринятой четырехкрестной системе. Результаты от 3+ до 4+ — учитывали, как положительные реакции. Исследование проводили в трех повторах.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ антибиотикочувствительности XDR-изолятов *K. pneumoniae* к антибиотикам показал, что все исследуемые штаммы резистентны к меропенему и высокочувствительны к препаратам из группы тетрациклинов (100 % чувствительных штаммов к тигециклину) и полимиксинов (82,35 % чувствительных штаммов к колистину). Стоит отметить, что обнаружено 9 (17,65 %) колистин-резистентных изолятов *K. pneumoniae*. Данный факт внушает настороженность, так как колистин является препаратом резерва для терапии инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в условиях стационара. Все исследуемые штаммы *P. aeruginosa* проявляли резистентность к меропенему, однако почти все изоляты (94,7 %) были чувствительны к колистину. Низкий уровень чувствительности *P. aeruginosa* отмечен к цефепиму (23,7 % чувствительных штаммов). К другим антибиотикам также наблюдалась крайне низкая чувствительность. Таким образом, все исследуемые штаммы *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* можно отнести к группе экстремально-антибиотикорезистентных, распространение которых в последнее время принимает эпидемический характер в мире и в Беларуси. Результаты определения фагочувствительности штаммов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Спектр литической активности препаратов бактериофагов в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*

Штаммы/ уровень литической активности фага	<i>K. pneumoniae</i>				$\chi^2$ (p)	<i>P. aeruginosa</i>				$\chi^2$ (p)
	секстафаг		поливалентный клебсиеллезный бактериофаг			секстафаг		синегнойный бактериофаг		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
«4+»	5	9,8	0	0	13,109 ( $< 0,001$ )	0	0	0	0	15,418 ( $< 0,001$ )
«3+»	15	29,5	1	1,9		2	5,3	16	42,1	
«2+»	9	17,6	15	29,5		21	55,2	7	18,4	
«1+»	0	0	6	11,8		2	5,3	3	7,9	
«+/-»	1	1,9	8	15,6		2	5,3	2	5,3	
«-»	21	41,2	21	41,2		11	18,9	10	26,3	
Всего чувствительных	20	39,2	1	1,9		2	5,3	16	42,1	

Количество фагочувствительных (3+ или 4+) штаммов *K. pneumoniae* к лекарственному средству «Секстафаг» составило 39,3 % (20 изолятов), в том числе и 3 колистин-резистентных изолята. 16 (42,1 %) штаммов *P. aeruginosa* эффективно лизировались синегнойным бактериофагом. Только 1 (1,9 %) изолят *K. pneumoniae* проявил чувствительность к поливалентному бактериофагу и два изолята *P. aeruginosa* — к секстафагу. Сравнительный анализ фагочувствительности к бактериофагам выявил статистически значимые различия в спектре их литической активности в отношении экстремально-антибиотикочувствительных изолятов. Однако в целом уровень литической активности бактериофагов можно считать недостаточным.

#### Выводы

Достаточно выраженная литическая активность лекарственных средств «Секстафаг» в отношении *K. pneumoniae* и синегнойного бактериофага в отношении *P. aeru-*

*ginosa* указывает на возможность их альтернативного использования в терапии инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными штаммами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран, О. Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / О. Б. Лоран, В. В. Рафальский; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск, 2007. — 464 с.
2. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой / Е. Б. Лазарева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46 (1). — С. 10–14.

УДК 616.15-097.3:579.834.114

### ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ М В ИММУНОБЛОТЕ К БОРРЕЛИЯМ

Новик А. А., Микитюк А. В.

Научный руководитель: д.м.н., доцент Е. Л. Красавцев

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь

#### Введение

Клещевой Лайм-боррелиоз (КЛБ) — инфекционное трансмиссивное природноочаговое заболевание, вызываемое боррелиями группы *Borrelia burgdorferi* и передающееся иксодовыми клещами. Клинически протекает с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца и характеризуется склонностью к хроническому, а также латентному течению.

Боррелии имеют группы антигенов: поверхностные (OspA, OspB, OspC, OspD, OspE и OspF), жгутиковый и цитоплазматический. Поверхностные антигены характеризуются вариабельностью. Наибольшая их гетерогенность обнаруживается у *B. garinii* (по OspC — 13 вариантов, по OspA — 7) и *B. afzelii* (по OspC — 8, по OspA — 2). Штаммы *B. burgdorferi s.s.* отличаются относительным постоянством спектра поверхностных белков. Белки, находящиеся на внешней оболочке, определяют видовую принадлежность возбудителя и являются основными иммуногенами. Многие антигенные детерминанты внешней оболочки сходны с таковыми у боррелий других видов и даже некоторых бактерий. Этим объясняется возможность перекреста в иммунологических реакциях.

При попадании возбудителя в различные органы и ткани происходит активное раздражение иммунной системы, что приводит к генерализованному и местному гуморальному и клеточному гипериммунному ответу. На этой стадии заболевания выработка антител IgM и затем IgG происходит в ответ на появление флагеллярного жгутикового антигена боррелий массой 41 кД. Важным иммуногеном в патогенезе являются поверхностные белки, относящиеся к OspC, которые характерны преимущественно для европейских штаммов. В случае прогрессирования болезни (отсутствие терапии или недостаточное лечение) расширяется спектр антител к антигенам спирохеты (к полипептидам от 16 до 93 кД), что ведет к длительной выработке IgM и IgG [2].

#### Цель

Определить частоту выявления антител иммуноглобулинов М в иммуноблоте к боррелиям у лиц различного возраста, пола, различного места проживания.

#### Материал и методы исследования

Проанализированы результаты 113 тестов на определение антител IgM в иммуноблоте к боррелиям, выполненных в лаборатории «СИНЭВО». Среди обследованных было 68 женщин и 45 мужчин. Диапазон возраста от 1 до 90 лет.