

Новости с 49-го конгресса Американского общества инфекционных заболеваний (20-21 октября, г. Бостон, США)

Новые антибиотики разрабатываются, но ситуация в целом неутешительная

На одном из предыдущих конгрессов Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) была инициирована кампания 10×20, названная так с учетом ее амбициозной цели – разработать 10 эффективных и безопасных антимикробных средств к 2020 г. Отчет о ходе данной кампании на IDSA-2011 представила профессор Х. Буше из Университета им. Тафтса (г. Бостон, США). Она отметила, что в 2009 г. ни один из антибиотиков с исключительно грамотрицательным спектром не достиг II стадии клинических испытаний.

Инфекции, резистентные ко всем современным антибиотикам, стали регистрироваться чаще. Ситуация усугубляется тем, что ведущие фармацевтические компании в настоящее время завершили все свои проекты по разработке новых антимикробных средств. После 2009 г. на рынок были выведены только телаванцин и цефтаролин.

Проанализировав литературные источники, реестры клинических исследований и данные, предоставленные руководителями фармкомпаний, Х. Буше и соавт. установили, что в настоящее время в разработке пребывают 9 антибиотиков для внутривенного введения, активных в отношении грамотрицательных бактерий: 1 комбинация с ингибитором β-лактамаз изучается в исследовании III фазы при осложненных инфекциях мочевых путей (ОИМП) и 8 препаратов (в т. ч. 3 комбинации с ингибитором β-лактамазы) оцениваются в исследованиях II фазы при острых бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей, ОИМП и/или осложненных интраабдоминальных инфекциях. Ряд антимикробных средств находится в I фазе клинических испытаний или на этапе доклинических исследований. Лишь некоторые из данных 9 антибиотиков проявляют активность против наиболее опасных патогенов – *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Два препарата, изучаемые в исследованиях II фазы, имеют новые механизмы действия: один является ингибитором транспортной РНК, второй – пептидным миметиком. В то же время в связи с новыми механизмами действия был поднят вопрос о безопасности этих препаратов.

Ученые не обнаружили ни одного исследования по оценке антибиотиков в лечении внебольничной бактериальной пневмонии, нозокомиальной/вентилятор-ассоциированной бактериальной пневмонии и кровяных инфекций – наиболее опасных инфекционных заболеваний, методы лечения которых значительно ограничены.

Как отметила профессор Х. Буше, маловероятно, что все 9 разрабатываемых антибиотиков смогут выйти на рынок. В случае одобрения нового препарата Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) клиницисты смогут применять его примерно через 4 года.

Обнаружены грибы, сдерживающие избыточный рост *Candida* в ротовой полости

При изучении микобиома и бактериома ротовой полости ВИЧ-инфицированных пациентов и здоровых добровольцев ученые из Кливлендской клиники (США) установили, что дрожжевые грибы рода *Pichia* (семейство *Saccharomycetaceae*) препятствуют образованию биопленок *Candida* spp.

Микробиом состоит из микробных сообществ, колонизирующих различные органы человека. Бактериальная составляющая микробиома описана значительно лучше, чем грибы, вирусы и другие микроорганизмы. Микробы, населяющие ротовую полость, связаны с оральными и орофарингеальными инфекциями, такими как кариес зубов, периодонтит и тонзиллит, а также с системной патологией – кардиоваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом и пневмонией.

С целью определения нормального грибкового микробиома (микобиома) ротовой полости Ghannoum и соавт. наблюдали 20 здоровых некурящих добровольцев (8 женщин) в возрасте от 21 до 60 лет. Образцы оральной микробиоты получали путем полоскания ротовой полости стерильным физраствором в течение 1 мин. Из полученных клеток извлекали ДНК, после чего проводили идентификацию микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции.

Авторы обнаружили 74 культивируемых и 11 некультивируемых родов грибов – всего 101 известный вид. У каждого участника определялись от 9 до 23 видов, при этом представители 15 родов присутствовали более чем у 20% участников. Наиболее распространенными родами изолированных грибов были *Candida* (75% обследованных), *Cladosporium* (65%), *Aureobasidium* и *Saccharomycetales* (по 50%), *Aspergillus* (35%), *Fusarium* (30%) и *Cryptosporium* (20%). Представители четырех из этих доминирующих родов могут вызывать заболевания у человека.

На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что у здоровых лиц микробиом ротовой полости содержит многообразие видов грибов, одни из которых являются ожидаемыми (например, *Candida*), а другие – неожиданными (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Cryptococcus*). Треть выделенных грибов были некультивируемыми; кроме того, наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность грибковой флоры.

С целью изучения изменений микробиома ротовой полости и микробных взаимодействий при нарушенном иммунитете ученые аналогичным образом получили образцы у 12 взрослых неинфицированных и 12 инфицированных ВИЧ пациентов без признаков грибкового поражения ротовой полости. У всех обследованных оценивали демографические характеристики, статус курения, лекарственный анамнез, содержание CD4-клеток. Критериями исключения были недавнее использование антимикробных препаратов, топических или системных стероидов, беременность и инсулинозависимый сахарный диабет.

Количество бактериальных таксонов у инфицированных (от 9 до 14) и неинфицированных ВИЧ пациентов (от 8 до 14) было сопоставимым, однако доминирующие роды различались: у первых это были *Prevotella*, *Streptococcus* и *Rothia*, у вторых – *Fusobacterium*, *Prevotella* и *Streptococcus*. При сравнении относительной распространенности микроорганизмов между группами было установлено, что у неинфицированных участников повышено количество *Haemophilus* и *Serratia*, в то время как у ВИЧ-инфицированных – *Veilonella*, *Fusobacterium* и *Porphyromonas*. 13 из 14 родов бактериома были общими для обеих групп пациентов.

При изучении микобиома ротовой полости исследователи выявили, что в обеих группах участников присутствовали

Candida и *Penicillium*, однако у неинфицированных лиц были выше количества *Pichia*, *Cladosporium* и *Fusarium*, а у ВИЧ-инфицированных – *Alternaria*, *Epicoccum* и *Trichosporon*.

Присутствие *Pichia* достоверно коррелировало с отсутствием *Candida*, и наоборот. У неинфицированных лиц *Pichia* составляли около 17% микобиома, в то время как ни у одного ВИЧ-инфицированного представителя рода *Pichia* не обнаруживались. Кроме того, *Candida* значительно чаще выявлялись у ВИЧ-инфицированных (61%), чем у неинфицированных (37%) пациентов.

Исследователи предположили, что *Pichia* подавляет рост *Candida*. Для проверки этой гипотезы они культивировали биопленки *Candida* на питательных средах, содержащих и не содержащих *Pichia*, при этом в качестве контроля использовали среду, на которой рос *Penicillium*. Архитектуру биопленок оценивали с помощью лазерной конфокальной микроскопии. В результате был подтвержден достоверный ($p=0,019$) и специфический ингибирующий эффект *Pichia* на формирование биопленок *Candida*.

Основываясь на полученных результатах, авторы исследования пришли к выводу, что изменения микобиома и бактериома ротовой полости могут оказывать значительное влияние на здоровье человека и развитие заболеваний. Открытие взаимодействия между *Pichia* и *Candida* может способствовать созданию новых методов контроля кандидозной инфекции у ВИЧ-инфицированных и других пациентов с нарушенным иммунитетом. Ранее европейские регуляторные органы идентифицировали *Pichia* как безопасный микроорганизм, поэтому эти грибы могут рассматриваться как перспективные пробиотики.

Польза от иммунизации ротавирусной вакциной значительно превышает потенциальный риск

Предыдущая оральная ротавирусная вакцина (*RotaShield*, Wyeth-Ayerst) была изъята с рынка в 1999 г. после того, как было обнаружено, что ее использование ассоциируется с 10 дополнительными случаями кишечной непроходимости на 100 тыс. иммунизированных младенцев. Современные оральные ротавирусные вакцины (*Rotarix*, GlaxoSmithKline; *RotaTeq*, Merck) были зарегистрированы в 2006 г.; в Латинской Америке их применение было связано с 2 дополнительными случаями кишечной непроходимости на 100 тыс. вакцинированных, которая развивалась в первую неделю после введения первой дозы вакцины (дополнительные случаи – количество случаев, превышающее общепопуляционную частоту кишечной непроходимости в данной когорте пациентов).

Используя вышеуказанные данные, группа ученых из Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) проанализировала пользу и потенциальный риск, связанные с применением ротавирусной вакцины. Авторы подсчитали, что на каждый случай смерти от вакциноассоциированной кишечной непроходимости приходится примерно 400 предупрежденных летальных исходов ротавирусной инфекции, а на каждый случай госпитализации по поводу вакциноассоциированной непроходимости – 841 случай предотвращения госпитализации вследствие этой инфекции.

По расчетам исследователей, если вакцинировать 9,6 млн младенцев из 14 стран

Латинской Америки, будут предотвращены 144 746 госпитализаций и 4124 летальных исхода, связанных с ротавирусной инфекцией, но в то же время будут иметь место 172 дополнительных случая госпитализации по поводу кишечной непроходимости (1,8 на 100 тыс. вакцинированных младенцев) и 10 дополнительных случаев смерти (0,11 на 100 тыс. вакцинированных). Таким образом, отношение риска и пользы составляет 1:841 для госпитализаций и 1:395 для смерти, то есть польза от вакцинации значительно превышает потенциальный риск.

Пациенты с ожирением отвечают на вакцину против гриппа так же хорошо, как и лица с нормальным весом

В период пандемии гриппа А/Н1N1 в 2009 г. ожирение прямо коррелировало с осложнениями и тяжестью заболевания. В экспериментах *in vitro* ожирение ассоциировалось со сниженными или измененными функциями различных звеньев иммунитета.

На конгрессе IDSA-2011 были представлены результаты исследования, в котором впервые оценивался серологический ответ на вакцину против гриппа у больных ожирением и у пациентов с нормальной массой тела.

Ученые под руководством Л. Колман проанализировали серологический ответ взрослых лиц (возраст ≥50 лет), иммунизированных в сентябре – октябре 2008 г. трехвалентной вакциной, включавшей штаммы А/Brisbane/59/2007 (H1N1), А/Brisbane/10/2007 (H3N2) и В/Florida/4/2006. Образцы крови были получены до вакцинации и через 21–28 дней после нее, а также в апреле 2009 г. Уровни антител в сыворотке определяли с помощью реакции торможения гемагглютинации. Титр не менее 1:40 считался серопротекторным, а 4-кратное повышение титра после вакцинации рассматривалось как сероконверсия. Ожирение определялось как индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м².

В результате было установлено, что как исходные титры антител, так и показатели серопротекции и сероконверсии от ИМТ не зависели. Кроме того, на серопротекцию и сероконверсию не оказывали влияния пол и сопутствующие заболевания.

Неожиданным и интересным, по мнению авторов, наблюдением стало то, что у пациентов с ожирением чаще происходила сероконверсия на компонент вакцины H3N2. Причина этого остается невыясненной.

Одна из проблем при вакцинации больных ожирением состоит в том, что при использовании стандартной иглы для внутримышечной инъекции у них труднее достичь мышечной ткани. В вышеописанном исследовании иммунизацию проводили высококачественные медсестры, которые строго придерживались стандартизированной методики; таким образом, полученные в нем результаты могут не отражать реальной клинической практики. Кроме того, титры антител не являются идеальным предиктором защиты от инфекции, и у больных ожирением присутствуют нарушения (например, сниженный легочной клиренс), которые могут обуславливать большую подверженность инфекции данной категории пациентов даже при эквивалентных уровнях антител.

Официальный вебсайт конгресса:
www.idsa2011.org

Подготовил Алексей Терещенко

