

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДАЙДЖЕСТ

Влияние численности патогенных микроорганизмов на способность к развитию антибиотикорезистентности

Проблема антибиотикорезистентности остается реальной угрозой для современного здравоохранения. Специалистам из Манчестерского университета (Великобритания) удалось достичь фундаментального понимания коммуникации между бактериями и ее влияния на частоту мутаций. Целью исследования было выяснить связь между окружающей средой и развитием антибиотикорезистентности у бактерий.

Исследование проводилось на примере бактерии *E. coli*, частота мутаций которой значительно варьирует в зависимости от величины популяции. Неожиданным результатом стало то, что крупные популяции *E. coli* демонстрировали низкую частоту мутаций. В то же время малочисленные колонии быстро развивали резистентность к антибиотику рифампицину, который широко применяется в лечении туберкулеза. Частота мутаций *E. coli* демонстрировала обратную зависимость с количеством в сообществе микроорганизмов того же вида. Таким образом, одиночные бактерии чаще были подвержены мутациям.

Подобное изменение частоты мутаций контролируется специальным механизмом коммуникации между бактериями, известным как чувство кворума (quorum sensing). Именно чувство кворума дает возможность отдельному микроорганизму узнавать о количестве бактерий того же вида в популяции. Коммуникация осуществляется посредством высвобождения сигнальных молекул, которые позволяют бактериям координировать совместные действия, развивать эффективные защитные механизмы и получать доступ к питательным веществам. Исследователям удалось повлиять на частоту мутаций *E. coli* с помощью изменения численности популяции. Снижение плотности микроорганизмов повышало частоту мутаций более чем в 3 раза, что может объяснять быстрое появление резистентных штаммов *E. coli* у пациентов, принимающих антибиотики. Частота мутаций *E. coli* была связана с геном *luxS*, который играет важную роль в чувстве кворума у широкого спектра микроорганизмов.

Дальнейшее изучение данного вопроса будет направлено на создание методов контроля коммуникации между бактериями, что позволит снизить частоту мутаций и препятствовать быстрому развитию резистентности.

Krasovec R. et al. Mutation rate plasticity in rifampicin resistance depends on Escherichia coli cell-cell interactions. Nature Communications. 2014 Apr 29.

Новый подход к борьбе с антибиотикорезистентной малярийной инфекцией

Ежегодно малярия становится причиной около 500 тыс. летальных исходов в мире. Существующие терапевтические подходы стремительно теряют позиции в борьбе с этим опасным заболеванием. Недавнее исследование, проведенное в Австралийском национальном университете (г. Канберра), способно реанимировать устаревшую терапевтическую методику.

Результаты исследования могут быть использованы для восстановления эффективности дешевого антималярийного препарата хлорохина. В прошлом хлорохин позиционировался в клинической практике как высокоэффективное средство против малярии. Данный препарат все еще широко применяется в странах Африки, Азии и Южной Америки. Развитые государства отказались от его использования в связи с тем, что паразитирующий микроорганизм, который приводит к развитию малярии, приобрел резистентность к хлорохину.

Исследователям удалось найти слабое место в белке, который обуславливает резистентность малярийного плазмодия. После изучения различных версий белка выяснилось, что он ограничен в способности к удалению препарата из плазмодия. Это означает, что хлорохин может быть снова использован в лечении малярии, если удастся создать достаточно высокую концентрацию действующего вещества.

Механизм резистентности малярийного плазмодия заключается в том, что специализированный белок способен выводить хлорохин из клетки. К счастью, в основе механизма лежит очень строгая последовательность биохимических реакций. Нарушение в одном из звеньев цепи приводит к потере резистентности. Следовательно, механизм резистентности малярийного плазмодия может быть разрушен с помощью различных факторов, что открывает перспективы для разработки новых действенных терапевтических подходов. Кроме того, результаты исследования могут быть использованы для повышения эффективности нескольких хлорохинподобных препаратов, к которым также отмечена стойкость малярийного плазмодия.

Важно отметить, что исследователи не рекомендуют использовать большие дозы хлорохина. Ключом к успешной терапии должно стать повышение частоты приема препарата. Вместо обычной схемы (1 раз в день) препарат следует принимать 2 раза в сутки – утром и вечером – в стандартной дозировке. Повышение одномоментной дозы препарата может быть опасно для жизни пациента.

Summers R.L. et al. Diverse mutational pathways converge on saturable chloroquine transport via the malaria parasite's chloroquine resistance transporter Proc Natl Acad Sci USA. 2014 Apr 11.

Новое средство против вируса кори

Корь остается одной из основных причин смерти детей раннего возраста во всем мире. Ежегодно от этого заболевания умирают около 150 тыс. пациентов, большинство из которых – дети в возрасте до 5 лет. Кроме того, в последние годы в странах ЕС отмечается рост инфицирования вирусом кори. Причинами увеличения заболеваемости являются высокая контагиозность вируса и отказ родителей от вакцинации в развитых странах мира.

Результатом совместной работы исследователей из Германии и США стало новое средство, которое способно ингибировать репликацию вируса кори. В эксперименте на животных препарат успешно противодействовал вирусу чумы плотоядных,

который очень схож с вирусом кори и приводит к высокой летальности среди хорьков. Все животные, получавшие новый препарат, полностью выздоровели и выработали стойкий иммунитет к вирусу.

При этом вирус чумы плотоядных оказался способен к развитию резистентности. После изучения резистентных штаммов вируса выяснилось, что они в большинстве случаев обладали меньшей вирулентностью. Не менее важно и то, что передача резистентности между животными была значительно снижена по сравнению с исходным штаммом. Такие результаты говорят о том, что резистентность к новому препарату не сможет быстро распространяться в пределах популяции.

В случае успеха дальнейших исследований такое средство может быть использовано для профилактики развития кори у людей, контактирующих с инфицированными. Кроме того, благодаря развитию стойкого иммунитета препарат способен не только помочь пациентам с клиническими проявлениями заболевания, но и решить проблему недостаточного обеспечения вакцинацией.

Исследователи подчеркивают, что препарат следует рассматривать как дополнительное средство в рамках программы по борьбе с корью, а не как замену вакцинации. Для определения возможности использования препарата у человека необходимы дальнейшие исследования.

Krumm S.A. et al. An Orally Available, Small-Molecule Polymerase Inhibitor Shows Efficacy Against a Lethal Morbillivirus Infection in a Large Animal Model. Science Translational Medicine. 2014 Apr 16. 6 (232): 232ra52

Оценка эффективности эрадикационной терапии Helicobacter pylori

Эрадикация *Helicobacter pylori* считается действенным методом профилактики рака желудка. Исследователи из Японии провели оценку эффективности терапевтических подходов к эрадикации *H. pylori* за последние 10 лет.

В исследование включили пациентов (n=1073) с хеликобактерной инфекцией, проходивших лечение в период с 2000 по 2013 год. Их разделили на 3 группы в зависимости от возраста. В первую группу вошли лица в возрасте до 30 лет, во вторую – 31-50 лет, в третью – от 51 года и старше. Кроме того, 472 клинических случая были детально изучены на предмет эффективности эрадикации *H. pylori*.

В период с 2012 по 2013 год уровень резистентности в отношении кларитромицина составил 57,9, 34,5 и 35,2% в первой, второй и третьей группе соответственно. Резистентность к метронидазолу была одинаковой во всех возрастных группах независимо от временного промежутка. В то время как резистентность к кларитромицину возрастала на протяжении всего периода исследования, резистентность к метронидазолу снизилась на финальном этапе. Общая начальная успешность эрадикации *H. pylori* составила 91,9%. Эффективность эрадикации в разных возрастных группах была сопоставимой и равнялась 94,3% (95% ДИ 87,4-97,5), 90,2% (95% ДИ 82,9-94,6) и 91,8% (95% ДИ 88,1-94,5) в первой, второй и третьей группе соответственно. Побочные эффекты, такие как кожные высыпания, наблюдались в 14,8, 3,9 и 3,5% случаев для каждой группы соответственно.

Результаты исследования показали значительный рост резистентности к кларитромицину и повышенную частоту побочных эффектов среди пациентов молодого возраста. Такие данные говорят о необходимости создания новых подходов к эрадикации *H. pylori*, основанных на определении чувствительности к антибиотикам.

Okamura T. et al. Antimicrobial Resistance and Characteristics of Eradication Therapy of Helicobacter pylori in Japan: A Multi-Generational Comparison. Helicobacter. 2014 Jun; 19 (3): 214-220.

Оценка эффективности профилактического назначения антибиотиков при хирургическом лечении рака грудной железы

Послеоперационные инфекционные осложнения при хирургическом лечении рака грудной железы, по разным данным, отмечаются в 3-15% случаев, что превышает соответствующий показатель при большинстве чистых хирургических операций. Пред- и послеоперационная антибиотикотерапия помогает снизить количество послеоперационных инфекционных осложнений. При этом эффективность профилактической антибиотикотерапии при мастэктомии изучена недостаточно. Целью обзора, выполненного в Йоркском университете (Великобритания), было выяснить влияние профилактической антибиотикотерапии при хирургическом лечении рака грудной железы на частоту послеоперационных инфекционных осложнений.

Проведен анализ 11 контролируемых рандомизированных исследований воздействия пред- и послеоперационного назначения антибиотиков при хирургическом лечении рака грудной железы. В общей сложности в исследованиях принимали участие 2867 больных, которым проводилось оперативное вмешательство по поводу опухолей грудной железы без восстановительной хирургии. Объединенный анализ результатов показал, что введение антибиотиков перед оперативным вмешательством значительно снижает частоту послеоперационных осложнений (общий относительный риск 0,67). Единственное исследование, в котором проводилась оценка эффективности периоперационного назначения антибиотика, не выявило статистически значимого снижения частоты осложнений. Данные о пациентах, которым сразу после удаления опухоли проводилась реконструктивно-восстановительная хирургия, отсутствуют.

Обзор исследований демонстрирует эффективность назначения антибиотиков перед проведением мастэктомии. Тем не менее для оценки эффективности профилактической антибиотикотерапии при непосредственной реконструктивно-восстановительной хирургии после мастэктомии требуются дальнейшие исследования.

Jones D.J. et al. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. The Cochrane Library. Published online 2014 Mar 9.

Подготовил **Игорь Кравченко**