

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДАЙДЖЕСТ

Разработка методов быстрого определения антибиотикорезистентности

Эмпирическое назначение антибиотиков является распространенным подходом при лечении инфекционных заболеваний. Выбор препарата в данном случае основан прежде всего на моделях резистентности в крупной популяции и не учитывает особенностей возбудителя заболевания у конкретного пациента. Несмотря на общую эффективность эмпирического подхода, в некоторых случаях он неизбежно приводит к выбору неэффективного антибиотика. Другим недостатком указанного подхода является избыточное назначение противомикробных препаратов широкого спектра действия, которое, в свою очередь, связано с ростом антибиотикорезистентности.

При необходимости безотлагательного назначения терапии альтернатива эмпирическому методу отсутствует, поскольку стандартные лабораторные методы определения возбудителя требуют больших временных затрат. Тем не менее исследователям из Стокгольмского университета (Швеция) удалось вплотную подойти к решению данной проблемы и создать достаточно быстрый и надежный метод определения модели резистентности, который позволит начать обособленную терапию незамедлительно. Новый метод использует высокочувствительную технологию анализа бактериального роста в присутствии различных антибиотиков или без них. При наличии резистентности к определенному препарату возбудитель способен к размножению в его присутствии, что выражается в повышении количества копий специфических последовательностей ДНК. Такие изменения в бактериальных клетках могут быть зафиксированы с целью определения чувствительности к тому или иному препарату. Благодаря новой технологии модель резистентности возбудителя *E. coli* удалось определить с точностью 100% в течение 3,5 ч. Помимо получения точной информации о резистентности, исследователи также смогли определить тип возбудителя. Таким образом, дальнейшее развитие данной технологии в ряде случаев может позволить отказаться от эмпирического назначения антибиотиков широкого спектра действия.

Авторы исследования заявляют, что новый метод является высокоспецифичным и может быть автоматизирован для работы в условиях клинических лабораторий. Благодаря универсальности метод применим для анализа многих типов бактерий и антибиотиков. Модель резистентности возбудителя может быть определена достаточно оперативно, что особенно важно, например, при инфекциях кровотока, когда быстрое назначение оптимальной терапии становится фактором выживания пациентов.

Mezger A. et al. A General Method to Rapidly Determine Antibiotic Susceptibility and Species in Bacterial Infections. Journal of Clinical Microbiology, 2014 Nov 19.

Изучение эффективности сезонной вакцинации для профилактики гриппа

Ежегодная вакцинация остается наиболее эффективным методом снижения заболеваемости гриппом. При этом значительные изменения в антигенной структуре возбудителя могут становиться причиной развития более тяжелых форм этого заболевания. Генетические рекомбинации между птичьим, свиным и человеческим вирусами гриппа уже привели к нескольким пандемиям, что говорит о важности разработки новых вакцин достаточно широкого спектра.

Целью исследования, проведенного в США, было выяснить, может ли контакт с птицами оказывать влияние на иммунитет к различным типам вируса птичьего гриппа у людей. В ходе исследования были собраны и изучены образцы крови 95 ученых, принимавших участие в ежегодном заседании Американского объединения орнитологов в 2010 г. Плазма крови подвергалась воздействию очищенных белков вирусов птичьего гриппа подтипов H3, H4, H5, H6, H7, H8 и H12. В ходе анализа определялась степень иммунной реакции в образцах крови по отношению к разным подтипам вируса.

Результаты исследования показали, что у 77% участников присутствовали антитела к белкам вируса птичьего гриппа. У большинства участников наблюдался сильный иммунный ответ к вирусу гриппа H3N2, который относится к подтипу H3, включенному в вакцины 2009-2010 гг. При этом у многих участников обнаруживались антитела к подтипам птичьего гриппа H4, H5, H6, H8, H12, а также к подтипу человеческого вируса гриппа H7. У 66% пациентов имел место некоторый уровень антител к ≥ 4 типам белков. Иммунный ответ ко всем подтипам вирусов, большинство из которых ранее не фиксировались у людей, был выявлен лишь у нескольких участников.

В дополнительных экспериментах показано, что у тех участников, которые имели значительное количество антител, не обязательно наблюдался выраженный иммунный ответ со стороны Т-лимфоцитов к вирусам птичьего гриппа. На основании этого можно сделать вывод о том, что после инфекции или вакцинации обе составляющие иммунной системы могут усиливаться независимо. Кроме того, у тех участников, которые проходили сезонную вакцинацию против гриппа, отмечалось значительно большее количество антител против вирусов гриппа H4, H5, H6 и H8. Среди участников, которые контактировали с домашней птицей, наблюдалось повышение количества антител только к вирусу птичьего гриппа подтипа H7. Контакт с другими видами птиц не оказывал существенного влияния на иммунную систему.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что контакт с птицами не оказывает значительного влияния на иммунитет. При этом сезонные вакцины для профилактики гриппа повышают иммунитет не только к тем подтипам вируса, антигены которых содержат, но и к ряду других подтипов.

Oshansky C.M. et al. Seasonal Influenza Vaccination Is the Strongest Correlate of Cross-Reactive Antibody Responses in Migratory Bird Handlers. MBio, 2014 Dec 9; 5 (6).

Влияние вакцинации на заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией в раннем детском возрасте

Среди ВИЧ-инфицированных детей наблюдается непропорционально высокая распространенность инвазивной пневмококковой инфекции. Эффективная профилактика указанной инфекции в раннем детском возрасте особенно актуальна в регионах с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции, таких как ЮАР. Одним из наиболее эффективных методов профилактики инфекций является вакцинация, которая к тому же способна замедлить развитие резистентности к антибиотикам.

В 2009 г. в ЮАР стартовала программа по использованию 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины PCV7 в раннем детском возрасте. Вакцинация проводилась в 3 этапа: в возрасте 6, 14 и 36 нед. В 2011 г. PCV7 заменили на 13-валентную вакцину PCV13. По состоянию на 2012 год около 81% детей в возрасте 12 мес получили все 3 дозы вакцины.

Исследователи из США провели оценку эффективности данной программы иммунизации. В качестве критериев эффективности использовались изменения в заболеваемости между периодами до вакцинации (2005-2008 гг.) и после нее (2011-2012 гг.) в группах с высоким риском развития инфекции.

В ходе исследования было выявлено в общей сложности 35 192 случая инвазивной пневмококковой инфекции. В период с 2005 по 2012 год уровень заболеваемости у детей в возрасте до 2 лет снизился с 54,8 до 17 случаев на 100 тыс. пациенто-лет. Кроме того, наблюдалось снижение частоты заболеваний, вызванных серотипами пневмококка, которые были включены в PCV7, с 32,1 до 3,4 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Среди детей, не инфицированных ВИЧ, распространенность инфекционных заболеваний, вызванных серотипами пневмококка, которые были включены в PCV7, снизилась на 85%. При этом распространенность заболеваний, вызванных не включенными серотипами, напротив, возросла на 33%. Среди взрослого населения в возрасте 25-44 лет распространенность инфекций, вызванных PCV7-серотипами, снизилась на 57% (с 3,7 до 1,6 случая на 100 тыс. пациенто-лет).

На основании результатов наблюдения можно сделать вывод о том, что заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией к 2012 г. существенно снизилась. Пневмококковая вакцина показала свою эффективность у детей как с ВИЧ-инфекцией, так и без нее. Снижение распространенности инфекций, вызванных PCV7-серотипами, как среди детей, так и среди взрослых скорее всего отражает непрямой эффект вакцинации, связанный с популяционным иммунитетом.

Von Gottberg A. et al. Effects of Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in South Africa. N Engl J Med 2014; 371: 1889-1899; November 13, 2014.

Новый метод определения вирулентности МРЗС

По всему миру наблюдается увеличение частоты инфекционных заболеваний, вызванных мультирезистентным золотистым стафилококком (МРЗС), что стало серьезной проблемой для здравоохранения. Лечение пациентов с МРЗС является непростой задачей, поскольку выбор оптимального курса антибиотикотерапии может быть затруднен. Способность таких патогенов, как МРЗС, вызывать заболевание связана в первую очередь с их токсичностью, или способностью бактериальных клеток повреждать ткани организма хозяина.

Стандартный подход к определению токсичности МРЗС основан на изучении небольшого количества определенных генов и белков, которые входят в состав бактериальной клетки. Однако такая методика не всегда приносит успех, поскольку токсичность является комплексной особенностью возбудителя, которая кодируется во множестве участков ДНК. Исследователи из Университета Бата (Великобритания) изучили все геномные последовательности в 90 различных культурах МРЗС и определили более 100 локусов, связанных с токсичностью. Хотя все культуры принадлежали к одному клону ST239, уровень токсичности в них существенно варьировал. Несмотря на высокую сложность кодирования токсичности, в ходе исследования выяснилось, что для высокотоксичных культур МРЗС были характерны сходные генетические признаки, которые могут быть использованы в диагностических целях. С помощью таких «генетических подписей» ученым удалось определить токсичность той или иной культуры, а также спрогнозировать степень тяжести инфекции в эксперименте на животных.

По мнению исследователей, на фоне снижения стоимости и повышения скорости методики определения геномной последовательности возбудителя целесообразность ее применения в клинической практике повышается. Диагностика токсичности МРЗС с помощью генетических методов в клинических условиях поможет выбрать наиболее подходящую терапию для конкретного пациента. Так, при высокой токсичности возбудителя целесообразными будут назначение более агрессивной антибиотикотерапии, а также применение определенных типов препаратов, способных снизить токсичность возбудителя. Кроме того, такой подход позволит вести усиленный мониторинг пациентов с высокотоксичным МРЗС, назначать оптимальную терапию при осложнениях, а также проводить своевременную изоляцию больных для предотвращения передачи резистентных штаммов, что улучшит контроль роста резистентности в целом.

В данном исследовании было выявлено множество новых генетических признаков, которые кодируют токсичность МРЗС, однако их влияние на течение инфекционных заболеваний только предстоит выяснить. Дальнейшая работа ученых будет также направлена на адаптацию данной методологии для изучения других патогенных микроорганизмов.

Laabei M. et al. Predicting the virulence of MRSA from its genome sequence. Genome Research, 2014 May; 24 (5): 839-849.

Подготовил **Игорь Кравченко**