

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Н.А. Ковтун^{1,2*}, Х.А. Бигвава¹, Ю.Ю. Титарова^{1,2}, М.Б. Базарова², В.В. Бояринцев²

¹ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

²ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

MINIMAL SUPPRESSIVE CONCENTRATIONS OF ANTIBIOTICS IN SURGICAL INFECTION

N.A. Kovtun^{1,2*}, H.A. Bigvava¹, Yu.Yu. Titarova^{1,2}, M.B. Bazarova², V.V. Boyarintsev²

¹Clinical Hospital No1 of Department of President Affairs, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: kovtun.na@mail.ru

Аннотация

Важным параметром, характеризующим взаимоотношения между микроорганизмом и антибиотиком, является величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата. Определение МПК в современных условиях особенно актуально в связи с неуклонным ростом и распространением антибиотикорезистентности среди микроорганизмов различных видов. МПК – это минимальная концентрация антибиотика, подавляющая видимый рост микроорганизма. **Цель исследования** – изучить МПК антибактериальных препаратов для возбудителей хирургических инфекций.

Ключевые слова: минимальная подавляющая концентрация, ванкомицин, амикацин, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Annotation

The minimal inhibitory concentration (MIC) of antibiotic preparation is a parameter characterizing its relationship with microorganisms. Currently, calculation of MIC value is particularly important due to the steady growth and spread of antibiotic resistance among microorganisms of various species. The minimal inhibitory concentration is the lowest concentration of antibiotic preparation that prevents visible growth of microorganisms. **Purpose.** To find out MIC of antibacterial drugs for suppressing pathogens which cause surgical infections.

Keywords: minimal inhibitory concentration, vancomycin, amikacin, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Ссылка для цитирования: Ковтун Н.А., Бигвава Х.А., Титарова Ю.Ю., Базарова М.Б., Бояринцев В.В. Определение минимальной подавляющей концентрации антибиотиков для возбудителей хирургических инфекций. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 3: 26–28.

Введение

Основными возбудителями хирургических инфекций являются стафилококки, энтеробактерии и псевдомонады, характеризующиеся множественной устойчивостью к антибиотикам и антисептикам. Проведение рациональной антибактериальной терапии подразумевает соблюдение базовых принципов, определяющих максимально возможную обоснованность при выборе антибактериального препарата: клинического, эпидемиологического, фармакологического и микробиологического. Эффективность и безопасность при назначении антибиотика определяются адекватностью режима его дозирования с учетом индивидуальных особенностей пациента, так как это оказывает существенное влияние на параметры фармакокинетики. Важнейшим принципом является микробиологический, позволяющий выбрать наиболее оптимальный антибактериальный препарат в конкретной клинической ситуации на основании определения чувствительности культуры возбудителя к различным антибиотикам, а результаты микробиологических исследований с уточнением минимальной подавляющей концентрации (МПК) позволяют скорректировать выбор

и режим дозирования препарата. Методика определения МПК антибиотиков позволяет наиболее точно охарактеризовать степень чувствительности микроорганизма к антибиотику: чем ниже МПК препарата, тем выше чувствительность к нему патогена. Для проведения исследования выбраны часто встречающиеся возбудители инфекционных процессов в хирургической практике: золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) [1].

S. aureus – грамположительная бактерия, вызывающая широкий спектр инфекционных процессов. Наиболее агрессивным представителем своего рода является метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), который является значимой причиной внутригоспитальных инфекций. Ванкомицин – гликопептидный антибиотик, ингибитор синтеза бактериальной клеточной стенки, высокоактивный в отношении грамположительных микроорганизмов [2, 3]. В настоящее время отмечается повышение риска неэффективности лечения ванкомицином MRSA-инфекций, вероятно обусловленного высокими значениями МПК ванкомицина, в связи с чем остается актуальным повышение

потребности в проведении мониторинга уровня ванкомицина и МПК, оценке взаимосвязи между его клинической эффективностью и индивидуальным режимом дозирования [4–6].

P. aeruginosa стабильно занимает лидирующие позиции среди возбудителей нозокомиальных инфекций в Российской Федерации, увеличение частоты панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* представляет собой серьезную проблему [7]. Амикацин является полусинтетическим антибактериальным средством из группы аминогликозидов III поколения, обладает бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе отличается высокой природной активностью в отношении *P. aeruginosa*, что обуславливает его применение при лечении инфекционных процессов, вызванных данным возбудителем. Оптимальная антибактериальная активность достигается, когда пиковые концентрации в сыворотке достигают как минимум 8–10-кратного превышения МПК возбудителя [8].

Материалы и методы

Исследование проведено на 45 клинических изолятах, среди которых выделено 25 штаммов *S. aureus* и 20 штаммов *P. aeruginosa*. Клинические изоляты выделены из раневого отделяемого, промывных вод бронхов пациентов, находящихся на лечении в хирургических отделениях многопрофильного стационара. Микробиологическое исследование методом посева проводили в клиничко-диагностической лаборатории в соответствии с общепринятыми стандартными микробиологическими методиками. Для выделения чистой культуры в работе использовали питательные среды: 5%-ный кровяной агар, шоколадный агар, маннит-солевой агар, агар Мюллера – Хинтона, Эндо, Сабуро и тиогликолевую. Набор питательных сред зависел от вида исследуемого клинического биоматериала. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии (VactoSCREEN, Россия).

Первичную оценку антибиотикочувствительности выполняли диско-диффузионным методом к 18 антибактериальным препаратам (амикацин, амоксицилин, амоксициллин, ванкомицин, имипенем, левофлоксацин, линезолид, меропенем, моксифлоксацин, оксациллин, цефепим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, ципрофлоксацин, тигециклин, пиперациллин + тазобактам).

МПК антибактериальных препаратов ванкомицина и амикацина определяли методом градиентной диффузии в агаре Мюллера – Хинтона с помощью тест-системы MIC Test Strip (Liofilchem, Италия), которая представляет собой тонкие бумажные полоски с нанесенной шкалой значений МПК в мкг/мл и градиент концентраций препарата в сухом, стабилизированном виде. Тест-полоска накладывается на поверхность агара, предварительно инокулированного тестируемой культурой микроорганизма, происходит высвобождение препарата и формирование стабильного и непрерывного градиента его концентрации в агаре. Через 18–24 часа инкубации вдоль тест-полоски формируется эллипсоидная зона подавления роста. МПК считывали непосредственно со шкалы в мкг/мл в точке, где узкий край эллипса ингибирования

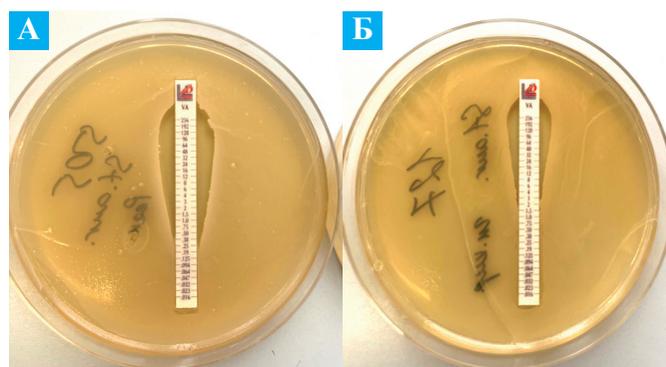


Рис. 1. МПК ванкомицина: А – 0,25 мкг/мл; Б – 1,5 мкг/мл

пересекает минимальное значение шкалы на поверхности тест-полоски. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности EUCSAT (2023 г., v.13.0) [9].

Результаты и обсуждение

При исследовании 45 клинических изолятов было выделено 25 штаммов *S. aureus* и 20 штаммов *P. aeruginosa*. При выполнении мониторинга антибиотикорезистентности штаммы были разделены на две группы: чувствительные и резистентные. МПК ванкомицина изолятов *S. aureus* варьировала от 0.25 до 1 мкг/мл для 19 изолятов, что составляет 76% и от 1.5 до 2 мкг/мл для шести изолятов, что составляет 24%. Самая низкая МПК ванкомицина составила 0.25 мг/мл (рис. 1, А), а 2 мкг/мл – самая высокая (рис. 1, Б).

Применение ванкомицина возможно у пациентов при значениях МПК ≤ 1 мкг/мл. В нашем исследовании чувствительными к ванкомицину оказались 76% штаммов. Назначение ванкомицина для лечения инфекций, вызванных штаммами MRSA со значением МПК ванкомицина > 1 мкг/мл, снижает эффективность использования данного препарата. В литературе приведены многочисленные данные о том, что уже при МПК 2 мкг/мл повышается вероятность неэффективной терапии ванкомицином [10].

Таким образом, данные, полученные в ходе исследования, подтверждают необходимость определения МПК ванкомицина в рутинной практике в связи с возможностью неэффективности терапии даже в тех случаях, когда по результатам бактериологического исследования выделенная культура MRSA обладает чувствительностью к ванкомицину. Определение МПК уже на начальных этапах лечения позволяет выбрать оптимальный дозовый режим либо произвести смену антибактериальной терапии. Смена антибиотика может быть обусловлена как неэффективностью лечения, так и высокой нефротоксичностью ванкомицина, ограничивающей применение высоких доз препарата у отдельных категорий пациентов.

МПК амикацина изолятов *P. aeruginosa* варьировала от 1 до 2 мкг/мл для 16 изолятов, что составляет 80% и от 8 до 16 мкг/мл для четырех изолятов, что составляет 20%. На рис. 2 представлен устойчивый изолят, МПК амикацина составила 16 мкг/мл. В условиях количественного определения антибиотикочувствительности с установлением значения МПК воз-

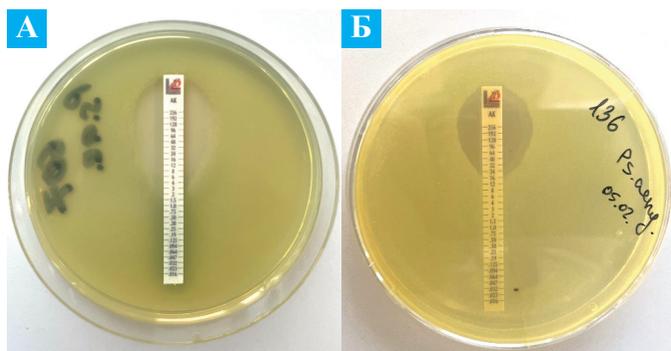


Рис. 2. Результаты определения МПК амикацина для *P. aeruginosa*: А – 2 мкг/мл; Б – 16 мкг/мл

можен прогноз эффективности избранного режима антибиотикотерапии.

Важность определения МПК амикацина для *P. aeruginosa* при использовании его в клинической практике обусловлена как ростом резистентности возбудителей инфекции, так и высокой токсичностью самого препарата. Определение МПК расширяет возможности использования амикацина. Согласно результатам проведенного исследования, для значительной части выделенных изолятов (80%) МПК оставалась в низких значениях, что позволяет осуществлять индивидуальное дозирование препарата в рамках терапевтического окна, предупреждая развитие неблагоприятных побочных реакций.

Заключение

Выбор оптимального антибактериального препарата для лечения инфекции у пациентов хирургического профиля не может ограничиваться отдельными разработанными схемами и является динамичным процессом. Наше исследование свидетельствует о различной чувствительности к антибиотикам и необходимости определения МПК. Несмотря на трудоемкость и длительность выполнения исследования, результаты микробиологических исследований с уточнением МПК антибиотика позволяют скорректировать выбор и режим дозирования препарата. При назначении антибиотиков для лечения стафилококковой и синегнойной инфекции необходимо выбрать оптимальные режим и комбинации препаратов, исключая возможность формирования резистентности к ним в процессе лечения.

Несомненным достоинством диффузионных методов является простота тестирования и доступность выполнения в каждой бактериологической лаборатории. С учетом высокой стоимости тест-системы MIC Test Strip для рутинной работы обычно используют диско-диффузионный метод. Определение антимикробной активности антибиотиков *in vitro* имеет существенное значение для клинической медицины, внося значительный вклад в определение исхода заболевания. Стандартизация и унификация позволяют повысить воспроизводимость данных методов, что имеет важное значение в клинической практике.

Литература

1. Козлова Н.С. и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, цир-

кулирующих в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 58–62. [Kozlova N.S. and others. Sensitivity to antibacterial drugs of staphylococci circulating in a multidisciplinary hospital // Problems of medical mycology. – 2015. – Т. 17. – No 4. – P. 58–62. In Russian].

2. Van Hal S.J. et al. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. – 2012. – V. 54. – No 6. – P. 755–771.
3. Vandecasteele S.J. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – V. 68. – No 4. – P. 743–748.
4. Holland T.L. et al. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: pearl or pellet? // J. Inf. Dis. – 2011. – V. 204. – No 3. – P. 329–331.
5. Sahraei Z. et al. Evaluation of vancomycin pharmacokinetics in patients with augmented renal clearances: A randomized clinical trial // Front. Pharmacol. – 2022. – V. 13. – P. 1041152.
6. Van Der Heggen T. et al. Vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices: guidelines versus real-life // Int. J. Clin. Pharm. – 2021. – V. 43. – No 5. – P. 1394–1403.
7. Эйдельштейн М.В. и др. Устойчивость к антибиотикам, продукция карбапенемаз и генотипы внутрибольничных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в российских больницах: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016» // Клиническая микробиология и антимикробная гемотерапия. – 2019. – V. 21. – No 2. – P. 160–170. [Eidelshtein M.V. et al. Antibiotic resistance, carbapenemase production and genotypes of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study «Marathon 2015–2016» // Clinical microbiology and antimicrobial hemotherapy. – 2019. – V. 21 – No 2. – P. 160–170].
8. Jurado-Martín I. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – V. 22. – No 6. – P. 3128.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. www.eucast.org.
10. Черненко Т.В. и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам метициллин-резистентных стафилококков, выделенных от пациентов стационара скорой медицинской помощи // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 7. – С. 32–35. [Chernenkaya T.V. et al. Sensitivity to antibacterial drugs of methicillin-resistant staphylococci isolated from patients in an emergency hospital // Medical alphabet. – 2017. – Т. 1. – No 7. – P. 32–35. In Russian].