

ЛИТЕРАТУРА

1. Губина Г.И. Внутрибольничные гнойно-воспалительные осложнения после радикальных операций при раке желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1979.
2. Дмитриева Н.В., Дронова О.М., Петухова И.И. Опыт применения фторхинолонов у онкологических больных с инфекционными осложнениями. Новые подходы к оценке антибактериального эффекта // Вестн. Всесоюз. онкол. науч. центра АМН СССР. — 1991. — № 4. — С. 52—55.
3. Дронова О.И. Внутрибольничные инфекции в онкологической клинике: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991.

4. Книш В.И., Апаньев В.С. Послеоперационные осложнения у больных раком ободочной кишки // Вопр. онкол. — 1985. — № 5. — С. 42—47.
5. Харкевич Д.Д. Хеморецепторная чувствительность лимфоцитов у онкологических больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
6. Достижения антибиотиковой терапии. Ципрофлоксацин. — М., 1990.
7. The Quinolones / Ed. V.T. Andriole. — London, 1988.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Е. Н. Падейская, Т. В. Пушкина, М. В. Павлова, И. А. Гришина,
Т. П. Радкевич, О. М. Дронова, Е. Ю. Левинская, О. Н. Аракелова,
Т. Ю. Ершова, С. А. Фусова, И. С. Богатова

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ К МАКСАКВИНУ

Центр по химии лекарственных средств — Всероссийский
научно-исследовательский химико-фармацевтический институт
(ЦХЛС—ВНИХФИ), Москва

Максаквин (ломефлоксацин гидрохлорид) — один из новых препаратов в ряду фторхинолонов представляет значительный интерес для клинической практики [7,8,11]. Большое практическое значение приобретает оценка чувствительности клинических штаммов бактерий к Максаквину. К настоящему времени в различных регионах мира накоплен по этому вопросу значительный материал. В подробном обзоре A.N. Wadworth et al. на основании мирового опыта приведены данные по чувствительности к Максаквину семнадцати различных представителей Enterobacteriaceae, восьми других видов грамотрицательных бактерий, пяти представителей грамположительной кокковой флоры и пяти видов анаэробных бактерий [11].

Изучение антибактериальной активности Максаквина фирмы «Searle» в России в эксперименте и в клинике проведено параллельно с изучением чувствительности к препарату клинических штаммов условно-патогенных аэробных бактерий и некоторых представителей анаэробов. Работа выполнена в лаборатории химиотерапии инфекционных заболеваний Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института и в клинко-бактериологических лабораториях НИИ акушерства и гинекологии и перинатологии РАМН (НИИ ПАГ), Всероссийского онкологического научного центра (ВОНЦ) и Института хирургии им. А.В. Вишневского. Полученные данные позволяют дать характеристику чувствительности к Максаквину клинических штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий, выделенных у больных с различной локализацией гнойного процесса в условиях клинических стационаров Москвы. Оценка чувствительности выделенных штаммов аэробных бактерий проводилась на плотной агаризованной среде (агар Мюллер—Хинтона, фирма «Oxoid») с использованием дисков, содержащих 10 мкг Мак-

саквина. Методика оценки степени чувствительности была единой и соответствовала рекомендациям фирмы «Searle». К чувствительным относили штаммы, для которых зона задержки роста составляла ≥ 19 мм, к умеренно чувствительным (промежуточным) — 16—18 мм, к резистентным ≤ 15 мм. Стандартными контрольными высокочувствительными штаммами служили *S.aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 и *Ps.aeruginosa* ATCC 27853.

Кроме того, при оценке чувствительности к Максаквину некоторых штаммов сравнительно с другими фторхинолонами (ципрофлоксацином и пефлоксацином) использован метод с применением авто-

Т а б л и ц а 1

Чувствительность клинических штаммов условно-патогенных аэробных бактерий к Максаквину

Микроорганизмы	Всего штаммов	В том числе чувствительных к Максаквину
<i>Acinetobacter anitratus</i>	96	40 (42%)
<i>Citobacter</i> spp.	16	15
<i>Enterobacter cloacae</i>	65	63 (97%)
<i>Escherichia coli</i>	290	272 (94%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	121	115 (95%)
<i>Klebsiella</i> spp.	20	20
<i>Morganella morganii</i>	12	12
<i>Proteus</i> spp.	42	41
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	258	167 (65%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	12	10
<i>S. aureus</i>	380	353 (93%)
<i>S. epidermidis</i>	142	131 (90%)
<i>S. faecalis</i>	67	5 (7%)
Другие бактерии	38	28
В с е г о . . .	1559	1272 (81,6%)

матризированной микробиологической системы «Авантаж» (научный модуль) при величине инокулюма 1×10^5 КОЕ/мл. Методом серийных двукратных разведений на жидкой питательной среде изучали чувствительность ряда клинических штаммов сравнительно с лабораторными с точки зрения влияния величины инокулюма (1×10^6 и 1×10^8 КОЕ/мл) на показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Из обследованных 1559 штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий 1272 (81,6%) штамма были чувствительны к Максаквину (табл.1). Среди изученных культур преобладали *S. aureus* (380 штаммов), *E. coli* (290 штаммов), *Ps.aeruginosa* (258 штаммов), *S.epidermidis* (142 штамма), *Kl. pneumoniae* (121 штамм) и *Acinetobacter anitratus* (96 штаммов). Следует отметить высокую чувствительность к Максаквину штаммов *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae* (93, 90, 94 и 95% чувствительных штаммов соответственно). Высокие показатели чувствительности к Максаквину были также характерны для *Enterobacter cloacae* (97% штаммов из 63 обследованных культур). В тех случаях, когда количество выделенных штаммов того или иного вида бактерий было относительно невелико следует все-таки подчеркнуть высокую чувствительность штаммов *Citobacter* (15 из 16), штаммов различных типов клебсиелл (20 из 20), морганелл (12 из 12), протей (41 из 42) и различных псевдомонад (10 из 12). В меньшей степени были чувствительны к Максаквину штаммы *Ps. aeruginosa* (65% чувствительных), *Acinetobacter anitratus* (42% чувствительных) и наименее чувствительны — штаммы *S. faecalis* (только 7% чувствительных из 67 штаммов).

Полученные данные обосновывают назначение Максаквина для большинства случаев гнойно-вос-

палительных процессов, вызванных грамотрицательными бактериями (рода *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*) и грамположительными бактериями (*S. aureus* и *S. epidermidis*). Полученные данные в целом совпадают с опубликованными материалами по характеристике степени чувствительности штаммов аэробных бактерий в других регионах мира [1,6,11]. Специально следует подчеркнуть высокую чувствительность к Максаквину штаммов *S. aureus*, выделенных в трех стационарах Москвы. Относительно невелика была чувствительность штаммов *Ps. aeruginosa*, что следует учитывать при назначении Максаквина больным с гнойно-воспалительными процессами этой этиологии.

Представляет интерес оценка диапазона МПК (метод серийных разведений) для отдельных представителей клинических штаммов, кроме штаммов, представленных в табл.1. Среди этих 38 штаммов аэробных бактерий наряду с высокочувствительными к Максаквину штаммами (МПК — ≤ 1 мкг/мл) были выделены и достаточно устойчивые (МПК 8—32 мкг/мл). В числе устойчивых чаще выделяются штаммы *Ps. aeruginosa*, *S.aureus*. Следует указать, что в случае *S. aureus* из четырнадцати штаммов устойчивы к Максаквину были только два с МПК 16 мкг/мл и 32 мкг/мл. Чувствительность остальных 12 находилась в пределах 0,5—1,0 мкг/мл, т.е. на уровне концентраций в 2—3 раза меньших, чем максимальная концентрация Максак-

Т а б л и ц а 3

Активность Максаквина *in vitro* (МПК, мкг/мл) в отношении аэробных бактерий в зависимости от величины инокулюма (метод серийных разведений на жидкой питательной среде, диапазон колебаний МПК по результатам 4—6 определений)

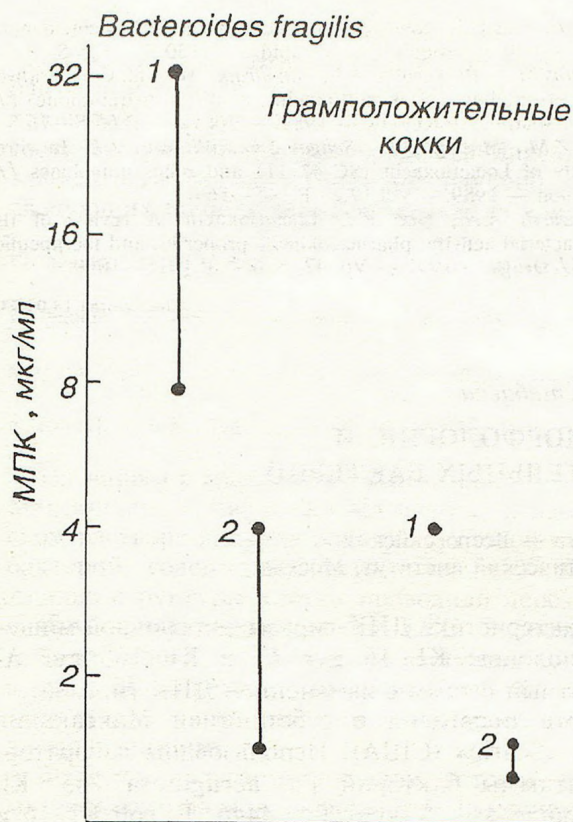
Микроорганизм, штамм	Принадлежность штамма	Величина инокулюма		
		1×10^6 КОЕ/мл	1×10^8 КОЕ/мл	
<i>Ps.aeruginosa</i>	165	Лабораторный	1,95—3,9	3,9—7,8
	5044	Клинический	1,95—3,9	1,95—3,9
	7474	—	1,95—3,9	3,9—7,8
	7469	—	1,95—3,9	7,8
	7486	—	3,9	7,8
<i>Proteus</i>	№1	Лабораторный	3,9	3,9—7,8
	7501	Клинический	1,95—3,9	1,95—3,9
<i>E. coli</i>	905	—	0,5—1,0	0,5—1,0
	5146	—	0,125	1,95
<i>Kl. pneumoniae</i>	М—	Лабораторный	3,9—7,8	3,9—7,8
	17	—	0,03—0,06	0,125
	335	—	0,015—0,03	0,25
<i>S. aureus</i>	444	—	1,95—3,9	1,95—3,9
	178	—	0,5—1,0	1,95
	191	—	1,95—3,9	3,9—7,8
186	—	1,95—3,9	3,9—7,8	

Т а б л и ц а 2

Сравнительная активность Максаквина, ципрофлоксацина (ЦФЛ) и пefлоксацина (ПФЛ) в отношении клинических штаммов аэробных бактерий

Микроорганизм, (число штаммов)	Препарат	МПК, мкг/мл		
		Диапазон	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Ps. aeruginosa</i> (13)	Максаквин	1—16	4	16
	ЦФЛ	0,12—4	0,5	2
	ПФЛ	1—32	4	16
<i>P. mirabilis</i> (8)	Максаквин	0,25—16	0,5	16
	ЦФЛ	$\leq 0,06$ —2	$\leq 0,06$	0,5
	ПФЛ	0,12—8	0,25	2
<i>S. aureus</i> (4)	Максаквин	0,25—16	0,5	16
	ЦФЛ	$\leq 0,06$ —2	0,25	1
	ПФЛ	$\leq 0,06$ —8	0,12	4

П р и м е ч а н и е. Определение МПК в системе «Abbott».



Колебания МПК Максаквина в отношении изученных клинических штаммов неспорогенных анаэробов (1 — МПК, по данным литературы; 2 — МПК, по результатам собственных исследований).

вина в сыворотке после назначения дозы 400 мг per os однократно. Из десяти штаммов *Ps. aeruginosa* у трех МПК составляла 4—8 мкг/мл, для остальных эта величина была на уровне 1,0—2,0 мкг/мл.

Сравнение активности Максаквина *in vitro* с активностью широко применяющихся в клинике монофторхинолонов ципрофлоксацина и пефлоксацина (табл.2) показывает, что Максаквин в отношении *Ps. aeruginosa* был менее активен, чем ципрофлоксацин, и сопоставим по активности с пефлоксацином. В опытах с *P. mirabilis* большинство штаммов были высоко чувствительны к ципрофлоксацину; активность Максаквина и пефлоксацина была ниже, с некоторым преимуществом у пефлоксацина. Та же оценка касается и результатов опытов со стафилококком.

Дополнительные данные по характеристике чувствительности аэробных бактерий к Максаквину представлены в табл.3. Увеличение микробной нагрузки в 100 раз существенно не изменяло активность препарата, хотя в отношении некоторых штаммов имело место повышение МПК при инокуляте 1×10^8 КОЕ/мл.

Анаэробные и особенно смешанные аэробно-анаэробные инфекции представляют одну из значительных категорий гнойно-воспалительных заболеваний у человека [2—5,9—11]. В наших наблюдениях активность Максаквина, синтезированного фирмой «Searle», изучена в отношении нескольких клинических штаммов неспорогенных анаэробов,

выделенных от больных находившихся на лечении в институте хирургии им. А.В.Вишневского РАМН. Всего было исследовано пять клинических штаммов *Bacteroides fragilis* и три штамма грамположительных кокков. Чувствительность неспорогенных анаэробных бактерий к Максаквину исследовали методом серийных разведений в агаре. Двукратные серийные разведения вещества готовили путем растворения в стерильной дистиллированной воде и затем вносили в объеме 2 мл в плотную питательную среду Wilkins—Chalgren с лизированной кровью человека. Культуры неспорогенных анаэробов наносили на поверхность среды в количестве 10^8 микробных клеток/мл. Учет результатов проводили через 48 часов инкубации в микроанаэросторах при 37°C. Полученные результаты показывают, что Максаквин *in vitro* проявляет активность в отношении клинических штаммов *B. fragilis*. МПК Максаквина в отношении пяти клинических штаммов *B. fragilis* колебалась в пределах от 2 до 4 мкг/мл. Чувствительность к препарату грамположительных кокков была несколько выше: МПК составляла 0,5—1 мкг/мл. В литературе имеются данные о чувствительности Максаквина в отношении ряда *Bacteroides* (МПК 8—32 мкг/мл) и грамположительных кокков (МПК 4 мкг/мл) [2—5,9—11]. Изученные нами клинические штаммы анаэробов были более чувствительны к Максаквину (рисунок).

З а к л ю ч е н и е

Проведенные исследования показывают высокую активность Максаквина фирмы «Searle» в отношении большинства аэробных бактерий — возбудителей гнойно-воспалительных процессов. Анализ данных литературы и собственные наблюдения показывают, что по активности *in vitro* Максаквин сопоставим с хорошо апробированными в клинике монофторхинолонами офлоксацином и пефлоксацином. Ципрофлоксацин несколько более активен *in vitro*. Высокая чувствительность клинических штаммов аэробных бактерий к Максаквину обосновывает назначение препарата при гнойных бактериальных заболеваниях различной локализации. В случае выделения анаэробной флоры, с учетом данных по чувствительности штаммов, обоснована комбинированная терапия с включением препаратов, активных в отношении анаэробной флоры — метронидазола или диоксидаина. Максаквин — новый дифторхинолон — представляет несомненный интерес для клинической практики.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- 1 Aldridge K.E., Henderberg A., Sanders K.V. Lomefloxacin (SC-47111, NY-198), a new difluorinated quinolone: comparison of the *in vitro* activity with other broad spectrum antimicrobials // *Diagn. Microbiol. and Infect. Dis.* — 1989. — Vol.12. — P.15—6S.
- 2 Chin N.X., Novelli A., Neu H.C. *In vitro* activity of lomefloxacin, a difluoroquinolone 3-carboxylic acid, compared with those of other quinolones // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1988. — Vol.32. — P.656—662.
- 3 Clarke A.M., Zencov S.I.V. Comparative *in vitro* activity of lomefloxacin: a new difluoroquinolone // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1989. — Vol.8. — P.164—169.

- 4 Hirose T., Okezaki E., Kato H. et al. In vitro and in vivo activity of NY-198, a new difluorinated quinolone // Antimicrob. Agents Chemother. — 1987. — Vol. 31. — P. 854—859.
- 5 Holt A., Bywater M.J., Revers D.S. Comparative in vitro activity of lomefloxacin and other agents against clinical bacterial isolates // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol. 11, Suppl. 5. — P. S 933—S 934.
- 6 Jones R.N. Fluoroquinolone (Lomefloxacin) international surveillance trial: a report of 30 months of monitoring in vitro activity // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 92, N 4 A. — P. 52 S—58 S.
- 7 Neu H.C. Summary Lomefloxacin: development of a once-a-day quinolone // Ibid. — P. 136 S—137 S.
- 8 Rizk E. The U.S. clinical experience with lomefloxacin, a new once-daily fluoroquinolone // Ibid. — P. 130 S—135 S.
- 9 Robbins M.J., Baskerville A.J., Sanghrajka M. et al. Comparative in vitro activity of lomefloxacin, a difluoro-quinolone // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1989. — Vol. 12. — P. 65 S—76 S.
- 10 Sun Z.M., Maskell J.P., Sehgal S.C., Williams J.D. In vitro activity of Lomefloxacin (SC-47111) and other quinolones // Infection. — 1989. — Vol. 17. — P. 165—169.
- 11 Wadwarth A.N., Goa K.L. Lomefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs. — 1991. — Vol. 42, N 6. — P. 1018—1060.

Поступила 14.07.93.

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Е. Н. Падейская, Л. Ф. Стебаева

ВЛИЯНИЕ МАКСАКВИНА НА МОРФОЛОГИЮ И УЛЬТРАСТРУКТУРУ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Центр по химии лекарственных средств — Всероссийский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, Москва

Изучение вопросов механизма действия антибактериальных препаратов на морфологическом уровне (в дополнении к биохимическим исследованиям) представляет большой интерес [1,6]. Электронно-микроскопические исследования позволяют определить повреждения структуры нуклеоида. В этом случае регистрируется дезинтеграция нуклеоида, формирование розеткообразных структур, хлопьевидной ядерной субстанции и др. Изменения в структуре клеточной стенки, в мембране клеточной стенки (разрывы мембраны) и в цитоплазме (отек, плазморексис, гомогенизация) позволяют определить степень повреждающего действия препарата и степень чувствительности клеточных структур в зависимости от вида бактерий. Механизм антибактериального действия фторхинолонов интенсивно изучается, и определены многие стороны этого процесса [2,4,5,7]. Морфологические исследования в этом направлении касаются ряда препаратов. Достаточно подробно охарактеризованы изменения в клетках *E. coli* под действием ципрофлоксацина [3]. Морфологические и ультраструктурные изменения в клетках под действием Максаквина практически не изучены.

Задачей настоящей работы было изучение морфологических изменений в клетках грамотрицательных бактерий под действием Максаквина. В качестве объектов исследования были взяты различные по своим свойствам бактерии: *Kl. pneumoniae* (как представитель капсульных бактерий), *S. typhi* и *E. coli*. Сравнительный аспект исследований представляет особый интерес. Штаммы *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *S. typhi* были чувствительны к Максаквину и высоковирулентны для животных. В опытах *in vivo* на моделях экспериментальных инфекций, воспроизводимых этими штаммами, Максаквин оказывал высокий химиотерапевтический эффект. Штаммы *E. coli* KL 16 и KL 166 также были чувствительны к Максаквину (МПК методом серийных разведений на мясопептонном бульоне 0,125—0,25 мкг/мл соответственно). Штаммы различались

по характеристике ДНК-гиразы — основной мишени хинолонов: KL 16 gyr A^+ и KL 166 gyr A^- (мутантный штамм с измененной ДНК-гиразой).

Работа проведена с субстанцией Максаквина фирмы «Searle» (США). Использованы лабораторные штаммы бактерий *Ps. aeruginosa* 165, *Kl. pneumoniae* 444, *S. typhi* Ty2 4446, *E. coli* KL 16 и KL 166 и клинический штамм *Ps. aeruginosa* 5044. Характеристика штаммов по степени чувствительности к Максаквину и по активности Максаквина на модельных инфекциях, вызванных *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae* и *S. typhi*, представлена в табл. 1

Опыты проводили на плотной агаризованной среде, в которую вносили различные концентрации Максаквина. Диапазон концентраций определялся

Т а б л и ц а 1

Характеристика антибактериальной активности (*in vitro* и *in vivo*) штаммов, использованных в эксперименте

Микроорганизм, штаммы	МПК, мкг/мл, на мясопептонном бульоне, инокулом — 1×10^6 КОЕ/мл	ЭД ₅₀ , мг/кг, per os на модели септикопиемии мышей; инфицирующая доза — 1LD ₁₀₀ внутрибрюшинно
<i>Ps. aeruginosa</i> 165	1,95—3,9	27,3 (18,9÷39,4)
<i>Ps. aeruginosa</i> 5044	1,95—3,9	56,23 (42,38÷70,08)
<i>Kl. pneumoniae</i> 444	0,015—0,03	17,5 (11,3÷27,3)
<i>S. typhi</i> 4446	0,03—0,06	0,37 (0,23÷0,6)
<i>E. coli</i> KL 16	0,125—0,25	активность <i>in vivo</i> не изучали
<i>E. coli</i> KL 166	0,5	активность <i>in vivo</i> не изучали

П р и м е ч а н и е. По данным Е.Н. Падейской, Л.Д. Шипиловой, В.Э. Мнацаканяна, диапазон МПК по результатам 4—6 экспериментов, в опытах при расчете ЭД₅₀ — 20—30 мышей в группе.