

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГАМИ, ИНФИЦИРОВАННЫМИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2);
Санкт-Петербургский государственный университет
(Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9)

Ежегодно в мире происходят 7–8 млн пожаров, в которых погибают не менее 70–80 тыс. человек. В 2013 г. в 152,9 тыс. зарегистрированных пожарах в России погибли 10 548 и получили травмы 11 076 человек. Одна из частых причин поражения при пожарах – ожоги кожи и дыхательных путей разной степени тяжести. Длительное лечение пациентов с ожогами связано с развитием осложнений инфекционного характера: нозокомиальные пневмонии, циститы, инфицирование раневых поверхностей. Возбудителями инфекционного процесса являются полирезистентные грамотрицательные бактерии. Одним из основных механизмов резистентности грамотрицательных микроорганизмов к антимикробным препаратам является ферментативный гидролиз бета-лактамазами (так называемые бета-лактамазы расширенного спектра и металл-бета-лактамазы). Поиск путей усиления действия карбапенемов возможен за счет сочетанного их применения с препаратами, ингибирующими действие бета-лактамаз, независимо от генотипа ферментов и их локализации (например, среди антисептиков и комплексонов, разрешенных для применения в клинике). Впервые в наших исследованиях показано, что сочетанное применение меропенема или имипенема с суббактерицидными концентрациями антисептика «Пронтосан®», комплексонов бисфосфонатов «Ксидифона» и «Бонефоса» усиливает действие соответствующего антибиотика от 128 до 512 раз. Данный эффект выявлен у лекарственных препаратов, разрешенных для применения в практике, но в дозах, значительно меньше клинических. Сочетанное применение антисептика местного действия, антибиотика и комплексонов системного действия позволит клиницистам добиться эффективной терапии тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными высокорезистентными к карбапенемам бактериями, независимо от генотипа их карбапенемаз плазмидной или хромосомной локализации.

Ключевые слова: пожары, медицина катастроф, ожоги, инфицированные раневые поверхности, карбапенемы, бета-лактамазы, бисфосфонаты, бигуанидины.

Введение

По данным Международной ассоциации пожарно-спасательных служб (International Association of Fire and Rescue Services, CTIF), объединяющим сведения из 77 стран мира (4,6 млрд, или $\frac{3}{4}$ человек всего населения мира), ежегодно в мире происходят 7–8 млн пожаров, в которых погибают 70–80 тыс. человек. В 2013 г. в 152,9 тыс. зарегистрированных пожарах в России погибли 10 548 и получили травмы 11 076 человек [1]. Одна из частых причин поражений при пожарах – ожоги кожи и дыхательных путей разной степени тяжести.

В настоящее время у пациентов с ожогами, находящихся на стационарном лечении, увеличивается доля грамотрица-

тельных аэробных бактерий как возбудителей инфекций (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.) [6]. Эти микроорганизмы, как правило, обладают низкой чувствительностью к различным классам антибиотиков, а также способностью приобретать резистентность в процессе лечения, что представляет существенные проблемы при проведении антибактериальной терапии, а именно, резко ограничивает арсенал применяемых для лечения больных антибактериальных препаратов, в том числе и препаратов резерва – карбапенемов. Приобретенная устойчивость к карбапенемам распространена практически только среди *Pseudomonas aeruginosa*. Устой-

Ворошилова Татьяна Михайловна – зав. лаб. бактериол. исслед. Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 190044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2); e-mail: pettana@rambler.ru;

Родионов Геннадий Георгиевич – д-р мед. наук доц., зав. науч.-исслед. лаб. токсикологии и лекарствен. мониторинга науч.-исслед. отд. биоиндикации Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 190044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2); e-mail: rodgengeor@yandex.ru;

Филиппова Юлия Николаевна – канд. биол. наук, зав. науч.-исслед. лаб. молекулярно-генетич. диагностики инфекций Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 190044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2); e-mail: junifi@yandex.ru;

Афиногенова Анна Геннадьевна – д-р биол. наук проф., каф. челюстно-лицевой хирургии и хирургич. стоматологии Санкт-Петербург. гос. ун-та (Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9); e-mail: spbtestcenter@mail.ru.

чивость среди Enterobacteriaceae обусловлена комбинацией нескольких механизмов, например, гиперпродукцией бета-лактамаз и снижением проницаемости внешней мембраны микробной клетки (обычно это связано с утратой пориновых белков). Все известные в настоящее время бета-лактамазы делят на 4 молекулярных класса, в пределах которых ферменты характеризуются общностью свойств и определенной аминокислотной гомологией. Бета-лактамазы классов А, С, D относятся к ферментам «серинового» типа (по аминокислоте, находящейся в активном центре фермента). Ферменты класса В относятся к металло-бета-лактамазам, поскольку в качестве ко-энзима в них присутствует цинк (Zn^{2+}). Среди этих ферментов особое внимание в настоящее время уделяется бета-лактамазам широкого и расширенного спектра (БЛРС). Как следует из названий, эти ферменты различаются по способности разрушать отдельные бета-лактамы антибиотики. Если ферменты широкого спектра гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, то БЛРС – природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III и частично IV поколения [4].

Ранее были проведены исследования по детекции БЛРС и металло-бета-лактамазам у грамотрицательных бактерий с помощью препарата этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) [6]. Этот тест показывает способность ЭДТА ингибировать БЛРС и металло-бета-лактамазы у грамотрицательных бактерий, что проявляется в расширении зон задержки роста вокруг диска с карбапенемом и свидетельствует о влиянии ЭДТА на усиление действия антибиотика. Следует отметить, что тест является качественным, ориентировочным и нестандартным, так как зависит от многих факторов, влияющих на вышеописанный эффект усиления действия антибиотиков (качество питательной среды, pH, дисков и т.д.). При этом параллельно не проводили изучение усиления действия антибиотиков с помощью количественного суспензионного теста, являющегося мировым стандартом по определению минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации. Кроме того, ЭДТА не разрешена для применения в клинической практике, и авторы не предприняли попытки использовать свойство ЭДТА в сочетании с другими препаратами, влияющими на механизмы реализации антибиотикорезистентности, для усиления действия антибиотиков в отношении грамотрицательных бактерий.

Сочетанное применение антибиотика, антисептика и комплексонов повышает проницаемость клеточных мембран и инактивирует металло-бета-лактамазы и БЛРС. По нашему мнению, поиск путей усиления действия антибиотика возможен за счет обнаружения других препаратов, связывающих металлы в ферменте и увеличивающих выведение катионов Mg^{2+} и Zn^{2+} из металлосодержащих энзимов микроорганизмов, а также повышающих проницаемость клеточных мембран (например, среди комплексонов системного действия и антисептиков местного действия, разрешенных для применения в клинике).

Цель исследования – разработать способ преодоления антибиотикорезистентности к карбапенемам у грамотрицательных бактерий при использовании антибиотика, антисептика и комплексонов, выделенных у пациентов с ожогами.

Материалы и методы

Обследованы 23 пациента – мужчины с ожогами (Т31.0–Т31.5 по МКБ-10). Возраст пораженных составил от 23 до 47 лет. Преобладали ожоги пламенем. По локализации преобладали ожоги верхних конечностей, лица, шеи, груди, а также поражения органов дыхания. Преобладала площадь ожогов 30–50 %, при этом глубина поражения оценивалась как II–III степени.

Стандартными методами [3, 4] были выделены 40 изолятов грамотрицательных микроорганизмов из клинического материала (кровь, ликвор, мокрота, раневое отделяемое, моча) у пациентов, получавшим лечение в клинике № 2 Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. Идентификацию проводили на бактериологическом анализаторе «VITEK2» (фирмы «Биомерье», Франция). Уровень резистентности 37 выделенных изолятов выявляли на анализаторе «VITEK2», диско-диффузионным методом (агар Мюллера–Хинтона, фирмы «OXOID», Великобритания), диски с антибиотиками OXOID (Великобритания), Е-тестами (M.I.C.E.-полосками OXOID) и методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона (OXOID) [2].

Методом полимеразной цепной реакции проводили генотипирование карбапенемаз у 24 штаммов грамотрицательных микроорганизмов с использованием аппаратуры «Rotor-Gene 6000» (фирмы «Corbett Research», Австралия), «CFX96» (фирмы «Bio-Rad», США) и наборов реагентов для выделения генов карбапенемаз «АмплиСенс», которые были

предоставлены Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии Роспотребнадзора. Методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона выявляли МИК антисептика «Пронтосан®» из группы полигексаметиленбигуанидинов (фирмы «B. Braun Medical AG», Швейцария) и комплексов бифосфонатов «Ксидифон» (ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко) и «Бонефос» (фирмы «Байер Ой», Финляндия) в отношении грамотрицательных изолятов.

На ридере «ELx 800» (фирма «Bio-Tek Instruments Inc.») выявляли время появления логарифмической фазы роста тест-культур и уровень стационарной фазы, при этом был показан эффект действия суббактерицидной концентрации антисептика и бифосфонатов, а также их сочетаний с карбапенемами. Микробные нагрузки тест-штаммов составили 107 КОЕ/мл с экспозицией 24 ч.

Полученные результаты по 5 повторам каждого опыта подвергали математической обработке с расчетом средних величин, стандартного отклонения и стандартной ошибки средней арифметической величины и доверительного интервала.

Результаты и их анализ

При исследовании биологического материала, полученного от пациентов с ожогами, были выделены полирезистентные штаммы грамотрицательных микроорганизмов, которые послужили объектами данного исследования.

Диско-диффузионный метод позволил определить наличие резистентности выделенных у спасателей изолятов к тестируемым карбапенемам, при этом данным методом невозможно было оценить уровень устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. При решении задачи по выявлению уровня резистентности установлено, что анализатор «VITEK2» и E-тесты (M.I.C.E.-полоски) не позволяют показать истинный уровень резистентности микроорганизмов к карбапенемам, так как предельное значение МИК по приборам равно 16 и 32 мкг/мл соответственно, в то же время, методом серийных разведений возможно выявить истинные значения МИК. Полученные результаты при генотипировании карбапенемаз

тест-культур и значения МИК тестируемых препаратов представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, все выделенные изоляты обладали высоким уровнем резистентности к карбапенемам. Так, у *Acinetobacter baumannii* он составил от 16 до 256 мкг/мл к меропенему, от 8 до 256 мкг/мл – к имипенему. Основными генотипами карбапенемаз у *Acinetobacter baumannii* являлись OXA-51, OXA-40, OXA-23. По данным литературы [5], группа ферментов OXA-51 кодируется на хромосоме и видоспецифична для *Acinetobacter baumannii*; OXA-40 и OXA-23 имеют плазмидную локализацию и также преимущественно характерны для *Acinetobacter baumannii*. Уровень резистентности изолятов *Pseudomonas aeruginosa* составил от 16 мкг/мл до 512 мкг/мл к меропенему и имипенему. Ферменты группы VIM являются одними из наиболее значимых среди металло-бета-лак-

Таблица 1
Уровень резистентности к карбапенемам у грамотрицательных микроорганизмов в зависимости от генотипа карбапенемаз

Штамм	Тест-микро-организм	МИК антибиотика, мкг/мл		Генотип карбапенемазы
		Меропенем	Имипенем	
346/14	<i>A. baumannii</i>	128	256	OXA-51, OXA-40
947/12	То же	64	128	OXA-51, OXA-40
468/12	- " -	16	16	OXA-51
2847	- " -	128	32	OXA-51, OXA-40
57/14	- " -	64	32	OXA-51
4459/13	- " -	32	32	OXA-51, OXA-23
598/13	- " -	64	32	OXA-51, OXA-40
798/12	- " -	128	128	OXA-51, OXA-40
965/12	- " -	16	16	OXA-51, OXA-23
807/12	- " -	32	64	OXA-51, OXA-40
944/12	- " -	32	64	OXA-51, OXA-40
792/12	- " -	64	64	OXA-51, OXA-40
4459/13	- " -	16	32	OXA-51, OXA-23
266	- " -	32	32	*
965/12	- " -	32	32	*
397	- " -	256	256	*
535/14	- " -	64	64	*
376	- " -	16	128	*
778/12	- " -	32	64	OXA-51
193	- " -	16	8	OXA-51, OXA-23
2474/14	- " -	32	32	OXA-51, OXA-40
2266	- " -	32	32	*
2107/14	- " -	64	64	*
1559	- " -	32	64	*
810	- " -	128	128	*
532/14	<i>P. aeruginosa</i>	512	512	VIM
53/14	То же	512	512	VIM
827	- " -	32	128	VIM
2314	- " -	16	16	VIM
330	- " -	32	32	*
399	- " -	512	256	*
2365/14	- " -	32	128	VIM
835	- " -	32	32	*
886	<i>K. pneumoniae</i>	16	8	NDM
4058/13	То же	128	128	NDM
2849	- " -	128	128	*
2374/14	- " -	32	32	*

* Генотип карбапенемаз не определяли.

Таблица 2
Значения МИК антисептика и комплексонов у высокорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий с характерным генотипом карбапенемаз (n = 5, мкг/мл)

Штамм	Тест-микро-организм	Бисфосфонат		Антисептик «Пронтосан®»
		«Бонефос»	«Ксидифон»	
346/14	<i>A. baumannii</i>	18,0 ± 2,8	15,0 ± 2,4	9,6 ± 1,5
532/14	<i>P. aeruginosa</i>	18,0 ± 2,8	30,0 ± 4,8	19,2 ± 3,1
4058/13	<i>K. pneumoniae</i>	15,0 ± 2,4	18,0 ± 2,8	9,6 ± 1,5

тамаз группы В, описанных у *P. aeruginosa* [8]. Они гидролизуют все бета-лактамы. Уровень резистентности изолятов *K. pneumoniae* составил от 16 до 128 мкг/мл к меропенему и от 8 до 128 мкг/мл – к имипенему. Ферменты группы NDM (New Delhi Metallo-beta-lactamase) также являются значимыми среди металло-бета-лактамаз группы В.

Методом серийных разведений определяли МИК антисептика и бисфосфонатов в отношении 3 изолятов грамотрицательных микроорганизмов с характерным генотипом карбапенемаз и высоким уровнем резистентности к карбапенемам. Данные из табл. 2 свидетельствуют о наличии выраженного бактерицидного действия антисептика «Пронтосан®» в отношении резистентных тест-штаммов микроорганизмов по сравнению с эффектом комплексонов «Ксидифон» и «Бонефос», которые при этом обладают собственной антимикробной активностью.

В дальнейших исследованиях в отношении тест-микроорганизмов использовали суббактерицидные ($1/2$ МИК) концентрации пронтосана®, ксидифона и бонефоса, которые не подавляли рост тест-культур по сравнению с контролем. В опытах методом серийных разведений оценивали величины минимальных ингибирующих концентраций карбапенемов в их сочетаниях с антисептиком и бисфосфонатами. Таким образом, мы оценивали истинное усиление действия каждого антибиотика в присутствии антисептика (АС), бонефоса (Б), антисептика и бонефоса (АС + Б), ксидифона (К), антисептика и ксидифона (АС + К). Контролем служила величина МИК соответствующего антибиотика (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что в отношении штамма *A. baumannii* действие антибиотика меропенема в присутствии суббактерицидных концентраций пронтосана достоверно усиливается в 8 раз, бонефоса – в 7 раз, ксидифона – в 5 раз по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При добавлении к антибиотику смеси суббактерицидных концентраций антисептика и соответствующего бисфосфоната наблюдали усиление действия меропенема в 128 раз. В опытах по усилению действия имипенема в отношении штамма *A. baumannii* наблюдали усиление действия антибиотика в $2^{1/2}$ –3 раза при использовании суббактерицидных концентраций пронтосана, бонефоса, ксидифона, при этом сочетанное применение антисептика с каждым из бисфосфонатов приводило к достоверному увеличению активности антибиотика в 256 раз ($p < 0,05$).

В отношении штамма *P. aeruginosa* действие антибиотика меропенема достоверно усиливалось в сочетаниях с суббактерицидными концентрациями антисептика пронтосана в 27 раз, ксидифона – в 13 раз, бонефоса – в 11 раз ($p < 0,05$). В присутствии смеси антисептика с каждым из комплексонов действие антибиотика достоверно усиливалось в 512 раз ($p < 0,05$). В опытах с имипенемом наблюдали усиление его активности в присутствии антисептиков ксидифона, бонефоса или пронтосана в 5–7 раз. Введение смеси суббактерицидных концентраций антисептика и каждого из бисфосфонатов достоверно усиливало эффект антибиотика в 512 раз ($p < 0,05$).

В отношении штамма *K. pneumoniae* действие антибиотика меропенема достоверно усиливалось в сочетаниях с суббактерицидными концентрациями антисептика пронтосана, ксидифона и бонефоса от 2 до 4 раз ($p < 0,05$). В присутствии смеси антисептика с каждым из комплексонов действие антибиотика достоверно усиливалось в 128 раз ($p < 0,05$). В опытах с имипенемом наблюдали усиление его активности в присутствии суббактерицид-

Таблица 3
Уровень резистентности грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам в присутствии суббактерицидных концентраций антисептика и бисфосфонатов (n = 5, мкг/мл)

Тест-микроорганизм	Антибиотик	Контроль	Опыт				
			АС	Б	АС + Б	К	АС + К
<i>A. baumannii</i> , штамм 346/14	Меропенем	128	16,0 ± 0,0	19,2 ± 3,08	0,9 ± 0,1	25,6 ± 3,08	1,0 ± 0
	Имипенем	256	76,8 ± 12,3	89,6 ± 12,3	0,9 ± 0,1	102,4 ± 12,3	0,9 ± 0,1
<i>P. aeruginosa</i> , штамм 532/14	Меропенем	512	19,2 ± 3,08	38,4 ± 6,2	0,9 ± 0,1	44,8 ± 6,2	0,9 ± 0,1
	Имипенем	512	76,8 ± 12,3	89,6 ± 12,3	0,9 ± 0,1	102,4 ± 12,3	0,9 ± 0,1
<i>K. pneumoniae</i> , штамм 4058/13	Меропенем	128	57,6 ± 6,2	51,2 ± 6,2	1,0 ± 0,0	28,8 ± 3,08	0,9 ± 0,1
	Имипенем	128	19,2 ± 3,08	32,0 ± 0,0	0,9 ± 0,1	22,4 ± 3,08	0,9 ± 0,1

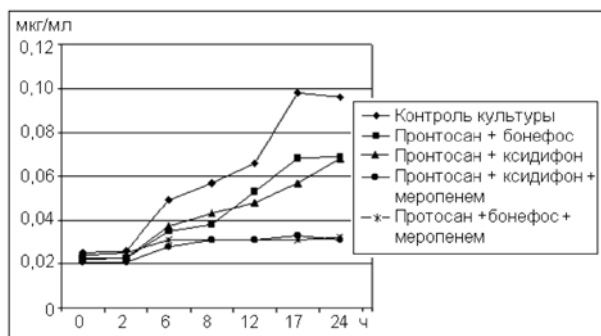


Рис 1. Показатель роста штамма 346/14 *A. baumannii* при сочетании антисептика с бисфосфонатами и меропенемом.

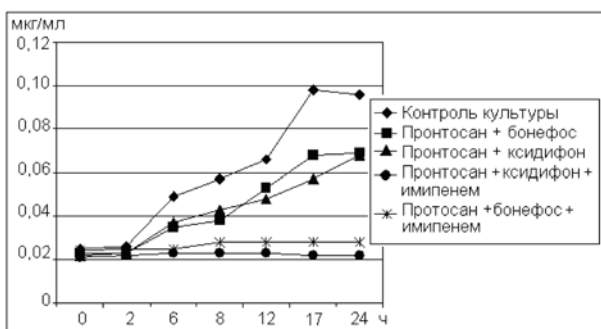


Рис 2. Показатель роста штамма 346/14 *A. baumannii* при сочетании антисептика с бисфосфонатами и имипенемом.

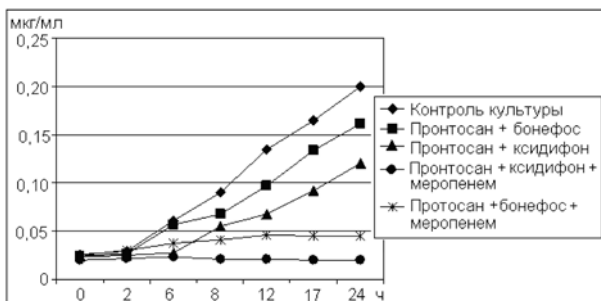


Рис 3. Показатель роста штамма 532/14 *P. aeruginosa* при сочетании антисептика с бисфосфонатами и меропенемом.

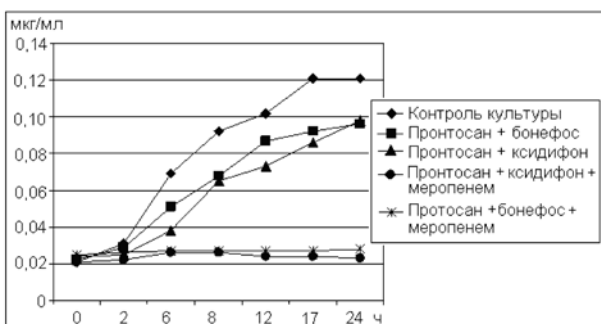


Рис 4. Показатель роста штамма 4058 *K. pneumoniae* при сочетании антисептика с бисфосфонатами и меропенемом.

ных концентраций каждого из препаратов от 4 до 7 раз. Введение смеси суббактерицидных концентраций антисептика и каждого из комплексонов достоверно усиливало эффект имипенема в 128 раз в каждом случае ($p < 0,05$). Следует отметить, что полученные эффекты не зависели от генотипа карбапенемаз микроорганизмов.

Полученные закономерности были подтверждены в опытах на ридере (рис. 1–4).

Как видно на рис. 1 и 2, тест-штамм *A. baumannii* в контроле формировал логарифмическую фазу роста через 2 ч от начала культивирования, а стационарную фазу роста – через 17 ч. Присутствие в среде сочетания антисептика с бисфосфонатами задерживало формирование логарифмической фазы роста микроорганизма до 6 ч и тормозило появление стационарной фазы роста после 17 ч экспозиции. Сочетанное применение антисептика, каждого из комплексонов (ксидифона или бонефоса) и антибиотика (меропенема или имипенема соответственно) ингибировало рост тест-культуры на протяжении всего опыта.

Как видно на рис. 3 и 4, тест-штаммы *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* в контроле формировали логарифмическую фазу роста через 2 ч от начала культивирования, а стационарную фазу роста штамм *K. pneumoniae* – через 17 ч, тогда как штамм *P. aeruginosa* – более чем через 24 ч от начала опыта. Присутствие в среде сочетания антисептика с каждым из бисфосфонатов задерживало формирование логарифмической фазы роста обоих микроорганизмов до 6 ч и тормозило появление стационарной фазы роста после 17 ч экспозиции. Сочетанное применение антисептика, комплексонов (ксидифона или бонефоса) и антибиотика (меропенема или имипенема соответственно) ингибировало рост тест-культур *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* на протяжении всего опыта.

Заключение

Выделенные у пациентов с ожогами клинические изоляты грамотрицательных микроорганизмов обладали высоким уровнем резистентности к карбапенемам, содержали различные генотипы карбапенемаз, в том числе бета-лактамаз широкого и расширенного спектра и металло-бета-лактамаз.

Метод серийных разведений является оптимальным для выявления уровня устойчивости тест-микроорганизмов к антибактериальным препаратам по сравнению с диско-диффузионным методом, E-тестами и аппаратным методом на приборе «VITEK2».

Впервые в наших исследованиях показано, что сочетанное применение меропенема или имипенема с суббактерицидными концентрациями антисептика «Пронтосан®», комплексов «Ксидифона» и «Бонефоса» усиливает действие соответствующего антибиотика от 128 до 512 раз. Данный эффект выявлен у лекарственных препаратов, разрешенных для применения в практике, но в дозах, значительно меньше клинических. Известно, что бактерицидное действие карбапенемов зависит не от максимальной концентрации их в сыворотке крови, а от длительности периода поддержания уровня концентрации выше уровня минимальной ингибирующей концентрации для данного возбудителя. Поэтому для получения антибактериального эффекта достаточно поддержания максимальной концентрации на уровне 2–4-кратных значений минимальной ингибирующей концентрации [5, 7].

Сочетанное применение антисептика местного действия, антибиотика и комплексов системного действия позволит клиницистам добиться более эффективной терапии у пострадавших с тяжелыми инфекциями, вызванными грамотрицательными высокорезистентными к карбапенемам бактериями, независимо от генотипа их карбапенемаз плазмидной или хромосомной локализации.

Литература

1. Государственный доклад о состоянии защиты населения и территорий Российской Федерации от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в 2013 г. / МЧС России. М., 2014. 343 с.
2. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : метод. указания : МУК 4.2.1890-04. М., 2004. 74 с.
3. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений : приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535 . М., 1985. 78 с.
4. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология / под ред. Лабинской А.С., Волиной Е.Г. М. : БИНОМ, 2008. Кн. 1. 1080 с.
5. Сидоренко С.В., Партина И.В., Агеев В.А. Имипенем: 30 лет терапии // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58, № 5/6. С. 55–61.
6. Шевченко О.В., Эдельштейн М.В., Степанова М.Н. Металло-бета-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия (КМАХ). 2007. Т. 9, № 3. С. 211–219.
7. Mouton J.W., Touw D.J., Horrevorts A.M. [et al.]. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications // Clin. Pharmacokinet. 2000. N 39. P. 185–201.
8. Watanabe M., Iyobe S., Inoue M., Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* // Antimicrob. Agents Chemother. 1991. N 35. P. 147–151.

Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2015. N 1. P. 71–77.

Voroshilova T.M., Rodionov G.G., Filippova Y.N., Afinogenova A.G. Razrabotka sposoba lecheniya patsientov s ozhogami, infitsirovannymi polirezistentnymi gramotritsatel'nymi mikroorganizmami [Elaboration of Treatment Modality for Patients with Burns infected with Multiresistant Gram-Negative Microorganisms]

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia
(Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academic Lebedev Str., 4/2);
Saint-Petersburg State University (Russia, 199034, Saint-Petersburg, University emb., 7/9)

Voroshilova Tat'yana Mikhailovna – head of the Laboratory of Bacteriologic Studies, the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Russia, 194044, St.-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2); e-mail: pettana@rambler.ru;

Rodionov Gennadii Georgievich – Dr. Med. Sci., associate professor, head of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Russia, 194044, St.-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2); e-mail: rodgengeor@yandex.ru;

Filippova Yuliya Nikolaevna – PhD Biol. Sci., head of the Research Laboratory of Molecular-Genetic Diagnostics of Infections, the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Russia, 194044, St.-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2); e-mail: junifi@yandex.ru;

Afinogenova Anna Gennad'evna – Dr. Biol. Sci. Prof., Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Odontology, the Saint-Petersburg State University (Russia, 199034, St.-Petersburg, University str. 7/9); e-mail: spbstestcenter@mail.ru.

Abstract. About 7–8 million fires occur annually where over 70–80 thousand people die. 10,548 people died and 11,076 people were injured in 152.9 thousand registered fires in Russia in 2013. One of the most frequent causes of injuries during fires is skin and airway burns of various severity. Long-term treatment of patients with burns is associated with infections, i.e. hospital-acquired pneumonias, cystitis, ingress of infection into the wound surface. Infectious agents are multiresistant Gram-negative bacteria. One of the main mechanisms of antibiotic resistance in Gram-negative microorganisms is enzymatic

hydrolysis with beta-lactamases (so-call beta-lactamases of an expanded range and metal-beta-lactamases). Strengthening carbapenem activity is possible via combination with beta-lactamase inhibitors, irrespective of enzyme genotype or localization (for example, among antiseptics and complexones allowed for clinical application). For the first time, our research has shown that meropenem or imipenem combined with subbactericidal concentrations of an antiseptic "Prontosan®" or biphosphonates "Xydifon" and "Bonefos" has 128- to 512-fold higher activity. This effect is revealed for medicinal preparations allowed for practical application, but at doses much less than clinical ones. The combined application of local antiseptics, antibiotics and systemic complexones will allow clinicians to effectively treat severe infections caused by Gram-negative bacteria with high resistance against carbapenems, irrespective of genotypes of their plasmid or chromosomal carbapenemases.

Keywords: fires, disaster medicine, burns, infected wound surfaces, carbapenems, beta-lactamases, biphosphonates, biguanides.

References

1. Gosudarstvennyi doklad o sostoyanii zashchity naseleniya i territorii Rossiiskoi Federatsii ot chrezvychainykh situatsii prirodnogo i tekhnogennogo kharaktera v 2013. MChS Rossii [State Report on Protection of Population and Territory of the Russian Federation from Natural Disasters and Industrial Accidents in 2013. EMERCOM of Russia]. Moskva. 2014. 343 p. (In Russ.)
2. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparata : metodicheskie ukazaniya N 4.2.1890-04 [Determining Microorganisms Sensitivity to Antibacterial medications: Recommended Practices N 4.2.1890-04]. Moskva. 2004. 74 p. (In Russ.)
3. Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenii : prikaz Minzdrava SSSR ot 22.04.1985 N 535 [About Unification of Microbiological (Bacteriological) Tests in Clinical and Diagnostic Laboratories of Medical Centers: Order of Ministry of Health Care of the USSR dated April 22, 1985 N 535]. Moskva. 1985. 78 p. (In Russ.)
4. Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Obshchaya i sanitarnaya mikrobiologiya [Textbook on Medical Microbiology. General and Sanitary Microbiology]. Eds.: Labinskaya A.S., Volina E.G. Moskva. 2008. Bk. 1. 1080 p. (In Russ.)
5. Sidorenko S.V., Partina I.V., Ageevets V.A. Imipenem: 30 let terapii [Imipenem: 30 Years of Therapy]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy]. 2013. Vol. 58, N 5/6. Pp. 55–61. (In Russ.)
6. Shevchenko O.V., Edel'shtein M.V., Stepanova M.N. Metallo-beta-laktamazy: znachenie i metody vyyavleniya u gramotritsatel'nykh nefermentiruyushchikh bakterii [Metal-beta-lactamases: Significance and Methods of Detection in Non-Fermenting Gram-Negative Bacteria]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2007. Vol. 9, N 3. Pp. 211–219. (In Russ.)
7. Mouton J.W., Touw D.J., Horrevorts A.M. [et al.]. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 2000. N 39. Pp. 185–201.
8. Watanabe M., Iyobe S., Inoue M., Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991. N 35. Pp. 147–151.

Received 07.10.2014