

Проблемы резистентности бактерий к антибиотикам и пути их решения в урологической практике

И. Г. Березняков

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Внедрение антибиотиков в клиническую практику в середине XX века позволило, по разным оценкам, увеличить продолжительность жизни людей на 9–13 лет [1]. Однако немногим более полувека спустя человечество рискует вернуться в «доантибиотическую эру». Причиной тому – повсеместное распространение резистентности (устойчивости) бактерий к антибиотикам. Почему так происходит и что можно и нужно сделать?

Отличие антибиотиков от других медикаментов

Подавляющее большинство лекарств действуют на различные компоненты клеток человека. Напротив, мишенью для действия антибиотиков являются бактерии. Но, к сожалению, не только возбудители того или иного заболевания, а все, чувствительные к выбранному препарату. Для того чтобы выжить в изменившихся условиях, бактерии были вынуждены вырабатывать, сохранять и передавать «потомкам» разнообразные и эффективные механизмы ускользания от пагубных эффектов антибиотиков.

Что такое антибиотикорезистентность?

Различают природную и приобретенную резистентность. О природной резистентности говорят в тех случаях, когда тот или иной вид бактерий изначально («от природы») нечувствителен к определенному классу антибиотиков. **Природная резистентность** обычно связана с отсутствием у микроорганизмов мишени для действия антибиотика или низким сродством медикамента к имеющейся мишени, либо с недоступностью мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. Например, микоплазмы отличаются природной резистентностью к β -лактамам. Причина заключается в том, что микоплазмы лишены наружной стенки бактериальной клетки, а мишенью для действия β -лактамовых антибиотиков как раз являются ферменты, участвующие в формировании этой наружной стенки. То есть, у микоплазм попросту нет мишеней для действия β -лактамов. Если некий вид бактерий от природы нечувствителен к какому-то антибиотику, он не упоминается в информации о спектре активности препарата.

Напротив, приобретенная резистентность возникает в процессе использования антибиотиков. **Приобретенная резистентность** – это свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые ранее подавляли основную часть микробной популяции [2]. Проблема осложняется тем, что устойчивость может возникнуть не к какому-либо одному, а к нескольким классам антибиотиков. Множественно устойчивые (MDR, multidrug-resistant) бактерии обнаруживают уже не только в стационарах, но и во внебольничной среде. И происходит это на фоне стремительного сокращения выведения на рынок новых классов антибиотиков на протяжении последних десятилетий.

Под MDR понимают резистентность к трем и более классам антибактериальных средств, к которым бактерии не обладали природной (первичной) устойчивостью. Термины «обширная» и «панрезистентность» (PDR) используют для характеристики микроорганизмов, устойчивых к большинству («обширная») или ко всем (PDR) классам антимикробных препаратов, к которым соответствующие (под)виды бактерий не проявляли природной устойчивости [3].

или ко всем (PDR) классам антимикробных препаратов, к которым соответствующие (под)виды бактерий не проявляли природной устойчивости [3].

Возбудители внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМП)

В подавляющем большинстве случаев внебольничные ИМП представляют собой моноинфекции, вызванные эндогенной микрофлорой. В связи с отсутствием отечественных эпидемиологических исследований, посвященных изучению этиологической структуры возбудителей ИМП и их чувствительности к антибиотикам, ниже будут представлены основные результаты недавнего российского исследования «ДАРМИС», представляющие интерес для врачей Украины. В структуре возбудителей доминируют представители семейства Enterobacteriaceae, ключевым из которых является *E.coli*. На долю энтеробактерий приходится порядка 80% всех случаев ИМП. Грамположительные кокки (стафило- и энтерококки) вызывают немногим более 10% случаев заболеваний. Этиологическая значимость неферментирующих бактерий (*P.aeruginosa*) и других микроорганизмов невелика (рис. 1) [4].

Чувствительность возбудителей внебольничных ИМП к антибиотикам

Из препаратов для применения внутрь наибольшей активностью в отношении энтеробактерий обладают фосфомицин, нитрофурантоин и цефалоспорины III поколения (цефтибутен и, в меньшей степени, цефиксим). Тревогу вызывает распространение устойчивости среди представителей семейства Enterobacteriaceae к фторхинолонам (чуть больше 21%, ципрофлоксацин > левофлоксацин), ко-тримоксазолу (примерно 27%), амоксициллину/клавуланату (почти 44%) [4].

Среди антибиотиков для парентерального введения наиболее активными в отношении энтеробактерий оказались карбапенемы – меропенем (к нему вообще не было выявлено ни одного

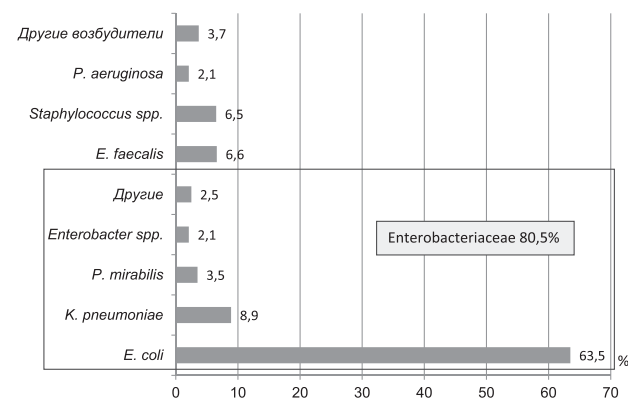


Рис. 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП у взрослых (Россия, 2010–2011 гг., n=518)

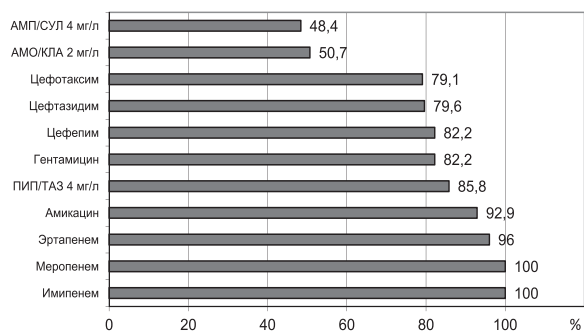


Рис. 2. Чувствительность штаммов Enterobacteriaceae согласно критериям EUCAST, выделенных от взрослых пациентов с осложненными внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг.

Примечание: АМП/СУЛ – ампициллин/сульбактам, АМО/КЛА – амоксициллин/клавуланат, ПИП/ТАЗ – пиперациллин/тазобактам

резистентного штамма) и имипенем. Чувствительность возбудителей осложненных ИМП к антибиотикам была ниже, чем у возбудителей неосложненных ИМП. Результаты определения чувствительности возбудителей осложненных ИМП (всех энтеробактерий и, для сравнения, *E.coli*) к антибиотикам для парентерального введения, представлены на рис. 2, 3 [5]. Чувствительность к антибиотикам определяли в соответствии с критериями, принятыми Европейским Советом по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST) [6].

Механизмы антибиотикорезистентности

К основным механизмам устойчивости бактерий к антибиотикам относятся:

- деструкция или инактивация антибиотика; изменение мишени действия антибиотика;
- активное удаление антибиотика из микробной клетки посредством мембранных насосов (эффлюкс);
- уменьшение проницаемости клеточной стенки или блокада механизмов транспортировки антибиотика внутрь бактериальной клетки;
- приобретение нового метаболического пути взамен того, который подавляется антибиотиком [2].

Гидролиз β-лактамовых антибиотиков с помощью β-лактамаз – ключевой механизм устойчивости к этому классу антимикробных средств у клинически значимых грамотрицательных бактерий. В основе предлагавшихся в разные годы классификаций β-лактамаз лежало разделение их в зависимости от 1) субстратного профиля, 2) молекулярной структуры, 3) функциональных характеристик. Наиболее простой и наименее противоречивой является структурная классификация β-лактамаз, в соответствии с которой различают сериновые β-лактамазы (то есть содержащие аминокислоту серин в активном центре), которые относятся к классам А, С и D, и металл-β-лактамазы (класс В), с ионом цинка в активном центре [7].

Функциональная классификация базируется на субстратной специфичности ферментов (от пенициллиназ и цефалоспоринов с узким спектром активности до β-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и карбапенемаз) и их чувствительности к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму). Хотя функциональная группировка β-лактамаз может быть более субъективной, нежели разделение на структурные классы. Она помогает клиницистам и микробиологам соотносить свойства конкретного фермента с микробиологическим профилем резистентности у данного клинического изолята. Наибольшей популярностью в настоящее время пользуется классификация Bush K. и соавторов, в

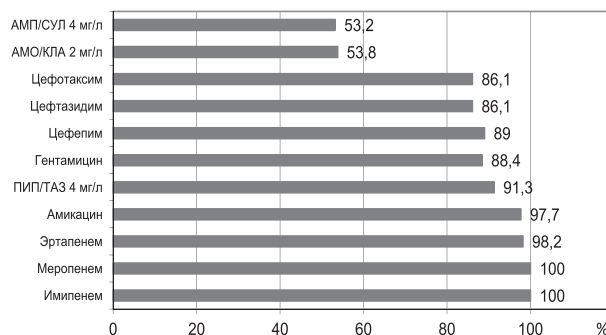


Рис. 3. Чувствительность штаммов E.coli согласно критериям EUCAST, выделенных от взрослых пациентов с осложненными внебольничными ИМП в России в 2010–2011 гг.

Примечание: АМП/СУЛ – ампициллин/сульбактам, АМО/КЛА – амоксициллин/клавуланат, ПИП/ТАЗ – пиперациллин/тазобактам

которой учитываются и функциональные, и структурные особенности β-лактамаз [8].

Ингибиторы β-лактамаз

Наибольшее распространение в клинике получили 3 ингибитора β-лактамаз: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Все они – вещества β-лактамовой природы с минимальной (за некоторыми исключениями) собственной антибактериальной активностью, но способные необратимо связываться в бактериальных β-лактамазами, «обезоруживая» бактерии и давая возможность антибиотикам проявить свое действие.

Сульбактам имеет ряд преимуществ перед другими ингибиторами. Во-первых, сульбактам в меньшей степени индуцирует продукцию хромосомных β-лактамаз, в связи с чем рост резистентности микроорганизмов происходит медленнее. Во-вторых, сульбактам обладает природной бактерицидной активностью в отношении *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Что касается других инфекционных агентов, то собственная активность ингибиторов β-лактамаз минимальна и сопоставима между собой. В-третьих, сульбактам обладает значительно большей, чем клавуланат или тазобактам, устойчивостью к изменению pH раствора. На практике это означает, что в условиях обычного инфекционно-воспалительного процесса, протекающего со значительными вариациями кислотности среды, сульбактам активнее проникает в ткани. В-четвертых, сульбактам, в отличие от клавулановой кислоты, устойчив к метаболизму и выводится преимущественно в неизменном виде, что определяет минимальную вероятность возникновения нежелательных реакций со стороны печени и желчевыводящих путей, а его устойчивость в водных растворах обуславливает возможность длительного хранения [9].

«Проблемные» продуценты β-лактамаз:

- бактерии, вырабатывающие большие количества β-лактамаз класса С;

- продуценты БЛРС;

- бактерии, вырабатывающие карбапенемазы.

1. Способность к гиперпродукции β-лактамаз класса С (цефалоспоринов группы 1, по классификации Bush K. и соавторов) описана у представителей разных родов – *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia* и других. Гены, кодирующие выработку этих ферментов, локализованы на хромосомах и, реже, на плазмидах. У многих видов бактерий, включая *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* и *Pseudomonas aeruginosa*, экспрессия этих β-лактамаз низкая, но индуцируется при экспозиции к некоторым β-лактамам, таким как амоксициллин, ампициллин, имипенем и клавулановая кислота [10]. Бета-

Факторы риска инфекций, вызванных продуцентами БЛРС

Внебольничные инфекции	Нозокомиальные инфекции
Недавнее лечение цефалоспоридами III поколения	Недавнее лечение цефалоспоридами III поколения
Недавнее лечение цефалоспоридами II поколения	Недавнее лечение цефалоспоридами II поколения
Госпитализация в предшествующие 3 мес	Ожоги
Лечение АБ других классов (пенициллины, фторхинолоны)	Почечная недостаточность
Возраст > 60 лет	Постоянный мочевой катетер
Сахарный диабет	Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии
	Парентеральное питание

лактамазы класса С гидролизуют цефалоспорины I–III поколений и не чувствительны к ингибиторам. Если вырабатываются в больших количествах, эти ферменты способны обусловить резистентность к карбапенемам, в особенности эртапенему [11].

Представители подгруппы 1с представляют собой варианты ферментов группы 1с повышенной активностью в отношении цефтазида и других оксимино-β-лактамов. Они получили название AmpC-β-лактамазы расширенного спектра (ESAC). AmpC-β-лактамазы отличаются повышенной активностью в отношении имипенема [12]. Клиническое значение резистентности приобретает, как правило, при сочетании выработки β-лактамаз с мутациями пориновых белков [13].

С учетом изложенного выше, наиболее активным β-лактамым антибиотиком при инфекциях, вызванных гиперпродуцентами β-лактамаз класса С является меропенем.

2. Сериновые БЛРС относятся к подгруппе 2be. Они гидролизуют оксимино-цефалоспорины (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефуроксим и цефепим) и монобактамы (азтреонам), но не карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем и эртапенем) [14]. Эти ферменты ингибируются «классическими» ингибиторами β-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам).

БЛРС обычно локализируются на крупных плаزمиде, где нередко располагаются и гены, кодирующие резистентность к другим классам антибиотиков – аминогликозидам и ко-тримоксазолу [15].

Хотя способность вырабатывать БЛРС задокументирована у многих представителей семейства Enterobacteriaceae и *P.aeruginosa*, в конце прошлого века выработка БЛРС чаще всего отмечалась у *Klebsiella* spp. С начала этого тысячелетия среди продуцентов БЛРС все большее значение стала приобретать *E.coli*. В настоящее время можно говорить о том, что среди бактерий-продуцентов БЛРС *Klebsiella* spp. вызывают по преимуществу нозокомиальные инфекции, в то время как *E.coli* – инфекции внебольничные [16].

Наиболее значимыми факторами риска инфекций, вызванных продуцентами БЛРС – как внебольничных, так и нозокомиальных – является недавнее лечение цефалоспоридами III и II поколений (табл. 1) [17].

Инфекции с бактериемией, вызванной энтеробактериями, вырабатывающими БЛРС, ассоциируются со статистически значимым повышением риска смертности (относительный риск (ОР) 1,85; 95% ДИ 1,39–2,47) и задержкой с началом эффективной антибактериальной терапии (ОР 5,36; 95% ДИ 2,73–10,53) [18].

Трудности антибактериальной терапии инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, обусловлены следующими обстоятельствами:

- такие бактерии нередко характеризуются устойчивостью ко многим классам антибиотиков (включая аминогликозиды и фторхинолоны);
- выбор антибиотиков, активных в отношении возбудителей *in vitro*, не всегда гарантирует клиническую эффективность *in vivo* [19].

Последнее связывают с так называемым «инокулом–эф-

фектом», который проявляется повышением минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика (и, соответственно, снижением/утратой его активности) при увеличении объема инокулома (или количества) тестируемых бактерий. Этот феномен описан при тестировании цефалоспоринов, ингибиторозащищенных β-лактамов (пиперациллина/тазобактама, меньше – амоксициллина/клавуланата) и, в меньшей степени, фторхинолонов [20, 21].

Карбапенемы (меропенем и другие) отличаются высокой стабильностью к гидролизу БЛРС, создают высокие тканевые концентрации и не подвержены инокулом–эффекту [22], в связи с чем рассматриваются в качестве препаратов выбора при лечении тяжелых инфекций, вызванных вырабатывающими БЛРС *Enterobacteriaceae*.

Альтернативой карбапенемам при лечении инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, могут быть комбинации β-лактамных антибиотиков с ингибиторами β-лактамаз, например цефоперазон/сульбактам. Полагают, такая альтернатива оправдана в трех клинических ситуациях:

- 1) ИМП, в том числе с бактериемией;
- 2) инфекции других локализаций, когда выделенный изолят чувствителен к низкой МПК комбинированного антибиотика;
- 3) в случаях адекватного контроля над очагом инфекции [21].

Сопоставимая эффективность карбапенемов и комбинаций β-лактама с ингибитором β-лактамаз продемонстрирована в некоторых исследованиях и обзорах [23, 24]. Тем не менее, истинную роль комбинаций β-лактама с ингибитором β-лактамаз в терапии урологических инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, еще предстоит изучить [25].

3. Описанные до настоящего времени карбапенемазы принадлежат к 3 из 4 классов β-лактамаз (А, В, D) и, несмотря на название, инактивируют не только карбапенемы, но гидролизуют β-лактамные антибиотики всех классов [26]. Смертность при инфекциях, вызванных резистентными к карбапенемам энтеробактериями, составляет 40–50% [27]. Примеры распространенных продуцентов карбапенемаз представлены в табл. 2 [28].

Лечение инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам *Enterobacteriaceae*, представляет исключительные трудности. Данные недавних исследований свидетельствуют, что монотерапия полимиксинами ассоциируется с худшими клиническими исходами, нежели при использовании комбинации антибиотиков [29]. В подобных случаях рекомендуется использовать комбинацию двух и более антибиотиков, например колистин (полимиксин Е) ± тигециклин ± карбапенем ± аминогликозид; фосфомидин динатрия ± колистин ± гентамицин ± тигециклин; комбинация двух карбапенемов (меропенем + эртапенем). При этом карбапенемы не следует применять при МПК возбудителя >4–8 мг/л [28].

С другой стороны, в мета-анализе 12 ретроспективных когортных исследований или серий случаев, 2 проспективных обсервационных исследований и 2 рандомизированных клинических исследований не выявлено различия в смертности между пациентами, получавшими монотерапию колистином или же комбинацию колистина с карбапенемом [30]. В настоящее вре-

Распространенные бактерии – продуценты карбапенемаз

Класс	Примеры	Бактерии	Эпидемиология	Фенотип резистентности
A	KPC-2 KPC-3	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Эндемичны в США, Колумбии, Бразилии, Аргентине, Польше, Италии, Греции, Израиле, Китае	Все β-лактамы, часто – фторхинолоны и аминогликозиды
B	NDM-1	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Индия, Пакистан, Средний Восток, Балканы, Швеция, США	Все β-лактамы, аминогликозиды, макролиды, рифампицин, ко-тримоксазол
D	OXA-48	<i>K. pneumoniae</i>	Турция, затем – по всему миру	Все β-лактамы

Примечание: KPC – карбапенемаза *K.pneumoniae*, NDM – Нью Дели металло-β-лактамаза, OXA – чаще всего обнаруживаются у *Acinetobacter spp.*

мя продолжается несколько клинических исследований, посвященных поиску оптимальных методов лечения инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз. До того как удастся получить искомые ответы, представляется важным сосредоточить внимание на таких вопросах, как зависимость эффективности лечения от фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) параметров [31].

ФК/ФД дозирование антибиотиков

Фармакокинетика (ФК) занимается изучением с количественной и качественной стороны закономерностей прохождения и превращения лекарственных препаратов в организме. Применительно к антибиотикам наибольшее значение имеют следующие параметры ФК:

- объем распределения (Vd);
- клиренс;
- максимальная концентрация в плазме при введении одной дозы (C_{max});
- период полувыведения из плазмы крови (T_{1/2});
- площадь под фармакокинетической кривой (ПФК).

Фармакодинамика (ФД) связывает ФК показатели с фармакологическим эффектом. Эффективность антибактериальной терапии наиболее точно можно предсказать с помощью ФК/ФД параметров. В экспериментальных условиях установлено, что скорость и выраженность антимикробной активности антибиотиков зависит от сложных взаимодействий между концентрациями препарата в очаге инфекции, бактериальной нагрузкой, фазой бактериального роста и МПК возбудителя. Изменение любого из этих факторов будет влиять на ФК/ФД профиль антибиотика в отношении конкретного возбудителя и, вероятно, исхода лечения.

Для предсказания эффективности того или иного класса антибиотиков или отдельного антибактериального средства используют следующие ФК/ФД параметры:

- C_{max}/МПК;
- ПФК/МПК;
- [(T > МПК)/ИД] · 100% (рис. 4).

Характер действия и, соответственно, эффективность β-лактамов антибиотиков зависит от отношения продолжительности времени, когда концентрация препарата в плазме крови превышает МПК возбудителя, к длительности промежутка времени между введением очередных доз антибиотика (интервала дозирования) (табл. 3) [32–34].

Цели ФК/ФД дозирования антибиотиков:

- максимальная эрадикация возбудителей;
- предупреждение появления антибиотикорезистентности;
- клиническая эффективность [35, 36].

У больных в критическом состоянии достижение ФК/ФД целей может быть затруднено из-за патофизиологических изменений и инфицирования более резистентными бактериями. Тем не менее, в мета-анализе клинических исследований у больных в критическом состоянии было продемонстрировано, что введение карбапенемов (но не цефалоспоринов!) в виде продленных и/или постоянных инфузий ассоциируется со снижением смертности у больных в критическом состоянии по сравнению с

Таблица 3

Минимальные величины { [(T > МПК)/ИД] · 100% } – фармакодинамического параметра, позволяющего предсказать эффективность β-лактамов

Группа антибиотиков	Бактериостатическое действие	Бактерицидное действие
Пенициллины	30%	50%
Цефалоспорины	35-40%	60-70%
Карбапенемы	20%	40%

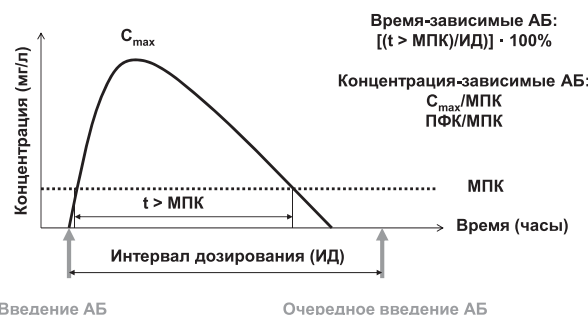


Рис. 4. Фармакодинамика антибиотиков

традиционным (болюсным) введением тех же антибиотиков в тех же дозах (рис. 5) [37].

Сопутствующий (косвенный) ущерб

Поскольку антибиотики действуют не только на возбудителей заболеваний, но и на все виды чувствительных к ним микроорганизмов, даже успешное использование этих лекарств может сопровождаться возникновением сопутствующего (косвенного) ущерба (англ. collateral damage). Он проявляется:

- селекцией резистентности у представителей нормальной микрофлоры;
- возникновением антибиотико-ассоциированной диареи, вызванной *C. difficile*;
- колонизацией или инфекцией множественно устойчивыми возбудителями, такими как продуценты БЛРС, метициллинорезистентные золотистые стафилококки (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки, неферментирующие бактерии – продуценты метало-β-лактамаз [38].

Так, по данным анализа результатов 76 исследований (всего 24 230 пациентов), предшествующий прием антибиотиков разных классов ассоциируется увеличением риска развития инфекции, вызванной MRSA, примерно в 1,8 раза, причем особенно значительно в случае использования фторхинолонов (в 3,1 раза) и гликопептидов (в 2,9 раза) [39].

Селективное давление антибиотиков

Резистентность бактерий к антибиотикам может повышаться под воздействием многих факторов. Одним из них является

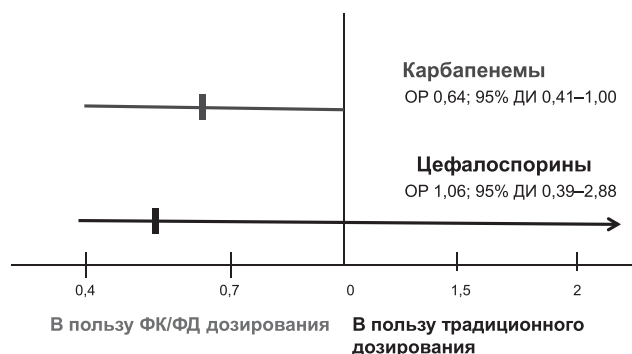


Рис. 5. Продленные/постоянные инфузии антибиотиков разных классов по сравнению с традиционным дозированием у больных в критическом состоянии: влияние на смертность

селективное давление антибиотиков, когда антибиотикочувствительные бактерии погибают, а резистентные – выживают и распространяются. Очевидным (хотя и не абсолютным) решением этой проблемы является рациональное использование антибиотиков. Какое-то количество резистентных штаммов, вероятно, будет появляться при каждом случае использования антибиотиков, однако такая цена будет разумной только тогда, когда успешно решена основная задача – выздоровление больного.

Однако переоценивать значимость селективного давления антибиотиков не следует. Во многих исследованиях последних лет не подтверждается наличие прямой связи между употреблением конкретного антибиотика и резистентностью к нему бактерий и не прямой связи между потреблением одного антибиотика и резистентностью бактерий к другим антибиотикам. На рис. 6 представлена динамика распространения резистентности четырех бактерий к гентамицину за 10-летний период в крупном 1000-коечном госпитале в Чехии. Если изменение резистентности *K.pneumoniae* к гентамицину примерно совпадало с колебаниями потребления аминогликозидов, то резистентность *E.coli* за указанный промежуток времени оставалась стабильной, а *P.mirabilis* – снизилась [40].

Другими словами, помимо селективного давления антибиотиков при объяснении распространения резистентности следует учитывать, насколько адекватной была терапия (использовались ли научно обоснованные разовые дозы, интервалы между введениями очередных доз, правильно ли были выбраны путь введения препарата и длительность антибактериальной терапии, применялась ли комбинация антибиотиков), а также какова была приверженность больного к лечению (комплаентность).

Другие причины распространения резистентности

С клональным распространением резистентных штаммов можно бороться, соблюдая общепринятые гигиенические и эпидемиологические принципы. Пока неизвестно, можно ли что-то противопоставить перемещению между бактериями (при конъюгации и т.д.) мобильных элементов (плазмиды и др.), содержащих гены, кодирующие резистентность к антибиотикам.

Возбудители катетер-ассоциированных ИМП

У больных, у которых катетеры в мочевыводящих путях устанавливаются на непродолжительное время, наиболее частыми возбудителями инфекций являются *E.coli* и другие типичные госпитальные патогены – *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., коагулазо-негативные стафилококки, энтерококки, грибы рода *Candida*. Если катетеры устанавливаются на длительное время, инфекции обычно бывают полимикробными; помимо перечисленных выше возбудителей, нередко обнаруживают *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. [41].

В отличие от свободно живущих бактерий, вызывающих

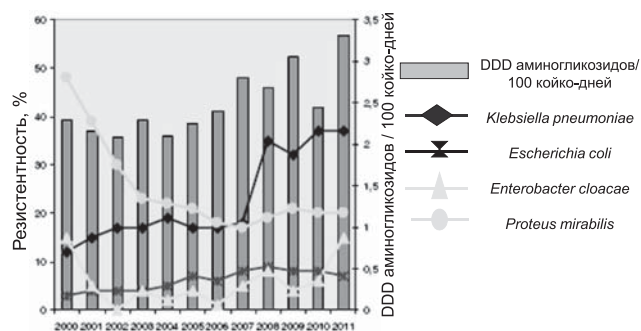


Рис. 6. Распространение резистентности энтеробактерий к гентамицину и потребление аминогликозидов (1000-коечный госпиталь в Оломоуце, Чехия, 2000–2011 гг.)

«классические» ИМП, возбудители катетер-ассоциированных ИМП обычно находятся в составе биопленок.

Бактерии в биопленках

Под бактериальными биопленками понимают сложноорганизованную форму существования адгезированных бактерий, продуцирующих внеклеточный матрикс, находящихся в разной степени дифференцировки по физиологическим, морфологическим, генетическим признакам, жизнедеятельность которых регулируется межклеточными сигнальными молекулами [42]. Нахождение бактерий в составе биопленок обуславливает ограниченную доступность возбудителей как для клеточных факторов защиты макроорганизма (агрегация бактерий в объемной структуре затрудняет фагоцитоз), так и для гуморальных факторов (антигены бактерий «прикрываются» от антител внеклеточным матриксом) [43].

Чувствительность к антибиотикам бактерий, находящихся в биопленках, трудно изучать и интерпретировать. Можно ожидать, что она выше, чем у свободноживущих микроорганизмов, вследствие:

- барьерной функции матрикса (что нарушает диффузию антибиотиков);
- изменения условий внутри микробного сообщества, в частности, концентрации кислорода и величины pH в глубинных слоях биопленки (что обуславливает, с одной стороны, появление медленно растущих бактерий, с другой – изменение соотношения ионизированной и неионизированной форм антибиотика);
- возникновения клеток-персистеров с пониженной чувствительностью к антибиотикам, которые ценой отказа от быстрого размножения обеспечивают выживания общей популяции бактерий;
- экспрессии специализированных генов, отвечающих за резистентность к антибиотикам, которые не экспрессируются у планктонных форм бактерий;
- присутствия внутри биопленки популяции бактерий с разными защитными свойствами, дополняющими друг друга [42, 44].

Несмотря на наличие нескольких теоретических путей решения проблемы биопленок (поиск ингибиторов феномена кооперативной чувствительности (quorum sensing), при помощи которого бактерии «договариваются» друг с другом; ингибиторов, реализующих эффекты не через систему quorum sensing; применение антибиотиков, влияющих на адгезию бактерий), единственным надежным (хотя и не всегда удобным) подходом остается механическое (физическое) воздействие.

ВЫВОДЫ

Распространение резистентности возбудителей ИМП к антибиотикам затрудняет эффективное лечение урологических больных. Наибольшую проблему в настоящее время представ-

ляет продукция БЛРС многими энтеробактериями – ключевыми возбудителями ИМП (*E. coli*, *Klebsiella* spp. и др.). Трудность лабораторной идентификации данного механизма устойчивости (необходимость подтверждающих тестов и др.) требует от врачей внимания к факторам риска инфицирования продуцентами БЛРС, главным из которых является недавнее лечение антибиотиками.

Препаратами выбора в терапии инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, остаются карбапенемы, прежде всего, меропенем. Высокое качество, доказанная эффективность, доступность отечественного меропенема – Мепенема производства Корпорации Артериум – позволяет рекомендовать

его для первоочередного использования для лечения «проблемных» больных в урологии. Альтернативой Мепенему у подобных пациентов может быть Гепацеф Комби (цефоперазон/сульбактам производства Корпорации Артериум). Эффективность этого β-лактама в комбинации с ингибитором β-лактамаз была неоднократно подтверждена при лечении инфекции разных локализаций с включением больных с ИМП [45–47].

При ИМП, вызванных гиперпродуцентами цефалоспоринов класса C, антибиотиком выбора остается меропенем (Мепенем). Если заболевание вызвано продуцентами карбапенемаз, может использоваться комбинация Мепенема с колистином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amyes S.G.B. Antimicrobial Chemotherapy. New York: Oxford University Press, 2010.
2. Березняков И.Г. Краткий справочник по эмпирическому использованию антибиотиков с лечебной и профилактической целью. Киев: Корпорация Артериум, 2014. 200 с.
3. Schultzs C., Geerlings S. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae. Changing landscape and implications for therapy. *Drugs* 2012; 72 (1): 1–16.
4. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2012; 14 (4): 280–302.
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др., исследовательская группа «ДАРМИС». Осложненные внебольничные инфекции мочевых путей у взрослых пациентов в России. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2014; 16 (1): 39–56.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0, 2013. (<http://www.eucast.org>).
7. Ambler R.P., Meadway R.J. Chemical structure of bacterial penicillinases. *Nature* 1969; 222: 24–6.
8. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of β-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (3): 969–76.
9. Зайцев А.А., Колобанова Е.В., Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: место «защищенных» аминопенициллинов. *Леч. врач* 2008; (5): 75–79.
10. Jacoby G.A. AmpC β-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22: 161–182.
11. Jacoby G.A., Mills D.M., Chow N. Role of β-lactamases and porins in resistance to ertapenem and other β-lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 3203–3206.
12. Rodriguez-Martinez J.M., Poirel L., Nordmann P. Extended-spectrum cephalosporinases in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53: 1766–1771.
13. Mammeri H., Nordmann P., Berkani A., Eb F. Contribution of extended-spectrum AmpC (ESAC) β-lactamases to carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2008; (282): 238–240.
14. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18 (4): 657–86.
15. Pitout J.D.D. Infections with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70 (3): 313–333.
16. Pitout J.D., Nordmann P., Laupland K.B., et al. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) in the community. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56 (1): 52–9.
17. Livermore D.M., Patterson D.L. Pocket guide to extended-spectrum β-lactamases in resistance. London: Current Medicine Group Ltd., 2006.
18. Schwaber M.J., Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60 (5): 913–20.
19. Березняков И.Г. Клиническое значение выработки β-лактамаз и подходы к решению проблемы. *Болезни и антибиотики* 2012; (1): 31–46.
20. Thomson K.S., Moland E.S. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45 (12): 3548–54.
21. Harris P.N., Tambyah P.A., Paterson D.L. β-Lactam and β-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15: 475–85.
22. Paterson D.L. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases (ESBLs). *Clin. Microbiol. Infect.* 2000; 6 (9): 460–3.
23. Rodriguez-Bano J., Navarro M.D., Retamar P., et al. β-Lactam/β-lactamase inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 167–74.
24. Chaubey V.P., Pitout J.D., Dalton B., et al. Clinical outcome of empiric antimicrobial therapy of bacteremia due to extended-spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Res. Notes* 2010; 3: 116.
25. Lim Y.K., Lee M.-K., Kim T.-H. Management of extended-spectrum β-lactamase-positive gram-negative bacterial urologic infections. *Urogenit. Tract. Infect.* 2015; 10 (2): 84–91.
26. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20: 440–58.
27. Patel G., Huprikar S., Factor S.H., et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect. Contr. Hosp. Epidemiol* 2008; 29 (12): 1099–1106.
28. Yamamoto M., Pop-Vicas A.E. Treatment for infections with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: what options do we still have? *Crit. Care* 2014; 18: 229.
29. Hirsch E.B., Tam V.H. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65: 1119–25.
30. Paul M., Carmeli Y., Durante-Mangoni E., et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69: 2305–9.
31. Karam G., Chastre J., Wilcox M.H., et al. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit. Care* 2016; 20: 136.
32. Craig W.A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2003; 17: 479–501.
33. Drusano G.L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2: 289–300.
34. McKinnon P.S., Paladino J.A., Schentag J.J. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T > MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 31: 345–351.
35. Tam V.H., Schilling A.N., Neshat S., et al. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 4920–4927.
36. Roberts J.A., Kruger P., Paterson D.L., et al. Antibiotic resistance – what's dosing got to do with it? *Crit. Care Med.* 2008; 36: 2433–2440.
37. Chant C., Leung A., Friedrich J.O. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* 2013; 17: R279.
38. Bodmann K.-F., Grabein B., Expert Commission of the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy e.V. Recommendations for empiric parenteral initial antibiotic therapy of bacterial diseases in adults: Update 2010. *GMS Infect. Dis.* 2014; 2: 1–101.
39. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61: 26–38.
40. Sedláková M.H., Urbánek K., Vojtová V., et al. Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae. *BMC Research Notes* 2014; 7: 454.
41. Nicolle L.E. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging.* 2005; 22: 627–39.
42. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными пленками. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2012; 14 (4): 268–275.
43. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2012; 14 (1): 23–29.
44. Чеботарь И.В., Мясный А.Н., Кончакова Е.Д., и др. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2012; 14 (1): 51–8.
45. Oyabu Y. [Clinical study on sulbactam/cefoperazone in urinary tract infections in elderly patients]. *Jpn. J. Antibiot.* 1996; 49 (3): 250–5.
46. Nakamura A., Himi K., Matsumura C., et al. [Clinical studies of sulbactam/cefoperazone therapy in pediatric bacterial infections]. *Jpn. J. Antibiot.* 1984; 37 (10): 1793–800.
47. Строчунский Л.С., Галкин Д.В., Козлов Р.С., исследовательская группа ИРИС. Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС». *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (4): 318–328.

Статья поступила в редакцию 19.12.2016