

Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии

Авторы: А.П. ВОЛОСОВЕЦ, С.П. КРИВОПУСТОВ, Е.И. ЮЛИШ, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Рубрики: Педиатрия/Неонатология, Антибиотикотерапия
Разделы: Справочник специалиста

Известно, что устойчивость к антибиотикам существовала всегда. До сих пор не был (и, вероятно, едва ли когда-нибудь будет) создан антибиотик, эффективный в отношении всех патогенных бактерий.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть истинной и приобретенной. Истинная (природная) устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступностью мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны.

Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически — приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам: модификация мишени действия, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического шунта.

Причины развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам многообразны, среди них значимое место занимают нерациональность, а порой и ошибочность применения препаратов.

1. Необоснованное назначение антибактериальных средств.

Показанием для назначения антибактериального препарата является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция. Наиболее распространенная ошибка в амбулаторной практике, наблюдаемая в 30–70 % случаев, — назначение антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях.

2. Ошибки в выборе антибактериального препарата.

Антибиотик должен выбираться с учетом следующих основных критериев: спектр антимикробной активности препарата *in vitro*, региональный уровень резистентности возбудителей к антибиотику, доказанная эффективность в контролируемых клинических исследованиях.

3. Ошибки в выборе режима дозирования антибактериального препарата.

Ошибки в выборе оптимальной дозы антибактериального средства могут заключаться как в недостаточной, так и в избыточной дозе назначенного препарата, а также неправильном выборе интервалов между введениями. Если доза антибиотика недостаточна и не создает в крови и тканях дыхательных путей концентрации, превышающие минимально подавляющие концентрации основных возбудителей инфекции, что является условием эрадикации соответствующего возбудителя, то это становится не только одной из причин неэффективности

терапии, но и создает реальные предпосылки для формирования резистентности микроорганизмов.

Неправильный выбор интервалов между введениями антибактериальных препаратов обычно обусловлен не столько сложностями парентерального введения препаратов в амбулаторных условиях или негативным настроением больных, сколько неосведомленностью практических врачей о некоторых фармакодинамических и фармакокинетических особенностях препаратов, которые должны определять режим их дозирования.

4. Ошибки комбинированного назначения антибиотиков.

Одной из ошибок антибактериальной терапии внебольничных респираторных инфекций является необоснованное назначение комбинации антибиотиков. В современной ситуации при наличии широкого арсенала высокоэффективных антибактериальных препаратов широкого спектра показания к комбинированной антибактериальной терапии значительно сужены и приоритет в лечении многих инфекций остается за монотерапией.

5. Ошибки, связанные с длительностью антибактериальной терапии.

В частности, в настоящее время в некоторых случаях проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия у детей. Такая ошибочная тактика обусловлена прежде всего недостаточным пониманием цели самой антибактериальной терапии, которая сводится в первую очередь к эрадикации возбудителя или подавлению его дальнейшего роста, т.е. направлена на подавление микробной агрессии.

Кроме указанных ошибок назначения антибактериальных препаратов, развитию антибиотикорезистентности способствует социальная проблема неадекватного доступа к лекарствам, что обуславливает появление на рынке некачественных, но дешевых препаратов, быстрое развитие резистентности к ним и, как следствие, пролонгирование времени болезни.

В целом развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов связано с выработанными в ходе эволюции биохимическими механизмами. Различают следующие пути реализации антибиотикорезистентности у бактерий: модификация мишени действия антибиотика, инактивация самого антибиотика, уменьшение проницаемости внешних структур бактериальных клеток, формирование новых метаболических путей и активное выведение антибиотика из бактериальной клетки. Различным бактериям свойственны свои механизмы развития резистентности.

Устойчивость бактерий к бета-лактамам развивается при изменении нормальных пенициллинсвязывающих белков (PBP); обретении способности вырабатывать дополнительные PBP с низким сродством к бета-лактамам; чрезмерной выработке нормальных PBP (PBP-4 и -5) с более низким сродством к бета-лактамам, чем у PBP-1, -2, -3. У грамположительных микроорганизмов цитоплазматическая мембрана относительно порозна и непосредственно прилегает к пептидогликановому матриксу, в связи с чем цефалоспорины достаточно легко достигают PBP. В противоположность этому наружная мембрана грамотрицательных микроорганизмов имеет существенно более сложную конструкцию: состоит из липидов, полисахаридов и белков, что является препятствием для проникновения цефалоспоринов в периплазматическое пространство микробной клетки.

Снижение сродства PBP к бета-лактамам рассматривают как ведущий механизм формирования резистентности *Neisseria gonorrhoea* и *S. treptococcus pneumoniae* к пенициллину. Метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) продуцируют PBP-2 (PBP-2a), которые характеризуются значительным снижением аффинности к пенициллиназарезистентным пенициллинам и цефалоспоринам. Способность этих «новых» PBP-2a к замещению эссенциальных PBP (с более высоким сродством к бета-лактамам) в конце концов приводит к формированию устойчивости MRSA ко всем цефалоспоринам.

Безусловно, объективно наиболее клинически значимым механизмом развития устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспоринам является *продукция бета-лактамаз*.

Бета-лактамазы широко распространены среди грамотрицательных микроорганизмов, а также продуцируются рядом грамположительных бактерий (стафилококки). На сегодняшний день известно более 200 видов ферментов. В последнее время до 90 % резистентных

штаммов бактерий, выделенных в клинике, способны к выработке бета-лактамаз, что и определяет их резистентность.

Не так давно были открыты и так называемые бета-лактамазы расширенного спектра действия, кодируемые плазмидами (extended-spectrum beta-lactamases — ESBL). ESBL происходят из TEM-1, TEM-2 или SHV-1 вследствие точечной мутации в активном центре энзимов и продуцируются преимущественно *Klebsiella pneumoniae*. Продукция ESBL ассоциируется с высоким уровнем резистентности к азтреонаму и цефалоспорином III поколения — цефтазидиму и др.

Продукция бета-лактамаз находится под контролем хромосомных или плазмидных генов, и их выработка может быть индуцирована антибиотиками или опосредована конституциональными факторами в росте и распределении бактериальной резистентности, с которыми плазмиды переносят генетический материал. Гены, кодирующие резистентность к антибиотикам, возникают в результате мутаций либо попадают внутрь микробов извне. Например, при конъюгации устойчивой и чувствительной бактерий гены резистентности могут передаваться с помощью плазмид. Плазмиды — это мелкие генетические элементы в виде заключенных в кольцо нитей ДНК, способные переносить от одного до нескольких генов резистентности не только среди бактерий одного вида, но и среди микробов разных видов.

Помимо плазмид, гены резистентности могут попадать внутрь бактерий с помощью бактериофагов либо захватываться микробами из окружающей среды. В последнем случае носителями генов резистентности являются свободные ДНК погибших бактерий. Впрочем, занос генов резистентности с помощью бактериофагов или захват свободной ДНК, содержащей такие гены, еще не означает, что их новый хозяин стал устойчивым к антибиотикам. Для приобретения резистентности необходимо, чтобы кодирующие ее гены были инкорпорированы в плазмиды или в хромосомы бактерий.

Инактивация бета-лактаманых антибиотиков бета-лактамазой на молекулярном уровне представляется следующим образом. В бета-лактамазах есть устойчивые сочетания аминокислот. Эти группы аминокислот образуют полость, в которую бета-лактаман входит таким образом, что серин в центре перерезает бета-лактаманную связь. В результате реакции свободной гидроксильной группы аминокислоты серина, входящей в активный центр фермента, с бета-лактаманым кольцом образуется нестабильный ацилэфирный комплекс, быстро подвергающийся гидролизу. В результате гидролиза высвобождается активная молекула фермента и разрушенная молекула антибиотика.

С практической точки зрения при характеристике бета-лактамаз необходимо учитывать несколько параметров: субстратную специфичность (способность гидролизовать отдельные бета-лактаманые антибиотики), чувствительность к действию ингибиторов, локализацию гена.

Общепринятая классификация Richmond и Sykes делит бета-лактамазы на 5 классов в зависимости от воздействия на антибиотики (по данным Ю.Б. Белоусова, выделяется 6 типов). К I классу относят ферменты, расщепляющие цефалоспорины, ко II — пенициллины, к III и IV — различные антибиотики широкого спектра действия. К V классу относят энзимы, которые расщепляют изоксазолилпенициллины. Бета-лактамазы, ассоциированные с хромосомами (I, II, V), расщепляют пенициллины, цефалоспорины, а плазмидассоциированные (III и IV) — пенициллины широкого спектра. В табл. 1 приведена классификация бета-лактамаз по К. Bush.

Таблица 1. Классификация бета-лактамаз по Bush (1995)

Группа	Класс	Преимущественный субстрат	Ингибция Клав/ЭДТЭА		Типичные представители
1	C	Цефалоспорины	-	-	AmpC ферменты грамотрицательных бактерий; MIR-1
2a	A	Пенициллины	+	-	Пенициллиназы грамположительных бактерий

2b	A	Пенициллины, цефалоспорины	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	C	Пенициллины, цефалоспорины узкого и широкого спектров, монобактамы	+	-	TEM-3 – TEM-26, SHV-2 – SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	A	Пенициллины	+/-	-	TEM-30 – TEM-36, TRC-1
2c	A	Пенициллины, карбенициллин	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Пенициллины, клоксациллин	+/-	-	OXA-1 – OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	A	Цефалоспорины	+	-	Индуцибельные цефалоспориназы из <i>Proteus</i>
2f	A	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	+	-	NMC-A из <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-1 из <i>Serratia</i>
3	B	Большинство бета-лактамов, включая карбапенемы	-	+	L1 из <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA из <i>Bacteroides fragilis</i>
4	ND	Пенициллины	-	-	Пенициллиназы из <i>Pseudomonas cepacia</i>

Отдельные представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*), а также *Pseudomonas aeruginosa* демонстрируют способность к продукции индуцибельных хромосомных цефалоспориноз, характеризующихся высоким сродством к цефамицинам и цефалоспорином III поколения. Индукция или стабильное «дерепрессирование» этих хромосомных бета-лактамаз в период «давления» (применения) цефамицинов или цефалоспоринов III поколения в итоге приведет к формированию резистентности ко всем доступным цефалоспорином. Распространение данной формы резистентности увеличивается в случаях лечения инфекций, прежде всего вызываемых *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas aeruginosa*, цефалоспорином широкого спектра действия.

Хромосомные бета-лактамазы, продуцирующиеся грамотрицательными бактериями, делят на 4 группы. К 1-й группе относят хромосомные цефалоспориноз (I класс ферментов по Richmond — Sykes), 2-я группа энзимов расщепляет цефалоспорины, в частности цефуроксим (цефуроксимазы), к 3-й относят бета-лактамазы широкого спектра активности, к 4-й группе — ферменты, вырабатываемые анаэробами.

Хромосомные цефалоспориноз делятся на два подтипа. К первому относят бета-лактамазы, продуцируемые *E.coli*, *Shigella*, *P.mirabilis*; в присутствии бета-лактамов антибиотиков они не увеличивают выработку бета-лактамаз. В то же время *P.aeruginosae*, *P.rettgeri*, *Morganella morganii*, *E.cloacae*, *E.aerogenes*, *Citrobacter*, *Serratia spp.* могут продуцировать большое количество ферментов в присутствии бета-лактамов антибиотиков (второй подтип).

Для инфекции, вызванной *P.aeruginosae*, выработка бета-лактамаз не является основным механизмом резистентности, т.е. лишь 4–5 % устойчивых форм обусловлены продукцией плазмид- и хромосомноассоциированных бета-лактамаз. В основном резистентность связана с нарушением проницаемости бактериальной стенки и аномальной структурой ПСП.

Хромосомные цефуроксимазы — низкомолекулярные соединения, активны *in vitro* против цефуроксима и частично инактивируются клавулановой кислотой. Цефуроксимазы вырабатываются *P.vulgaris*, *P.cepali*, *P.pseudomallei*. Лабильные цефалоспорины первого поколения

стимулируют продукцию этого вида бета-лактамаз. Возможна индукция цефуроксимаз и стабильными цефалоспоридами. Клебсиеллы синтезируют хромосомно детерминированные бета-лактамазы IV класса, которые разрушают пенициллин, ампициллин, цефалоспорины первого поколения (бета-лактамазы широкого спектра), а также другие цефалоспорины.

Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий (*Morganella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*) более интенсивно вырабатываются в присутствии ампициллина и цефокситина. Однако их выработка и активность подавляются clavulanовой кислотой и особенно сульбактамом.

Плазмидассоциированные бета-лактамазы, вырабатываемые грамотрицательными бактериями, в первую очередь кишечной палочкой и *P.aeruginosae*, определяют подавляющее число внутригоспитальных штаммов, резистентных к современным антибиотикам. Многочисленные ферменты бета-лактамаз инактивируют не только пенициллины, но и пероральные цефалоспорины и препараты первого поколения, а также цефотетан, цефазолин и цефоперазон. Такие ферменты, как PSE-2, OXA-3, гидролизуют и определяют низкую активность цефтриаксона и цефтазидима. Описана стабильность цефокситина, цефотетана и лактамоцефа к ферментам типа SHV-2 и CTX-1.

Поскольку бета-лактамазы играют важную роль в экологии ряда микроорганизмов, они широко распространены в природе. Так, в хромосомах многих видов грамотрицательных микроорганизмов гены бета-лактамаз обнаруживаются в естественных условиях. Очевидно, что внедрение в медицинскую практику антибиотиков коренным образом изменило биологию микроорганизмов. Хотя детали этого процесса неизвестны, можно предполагать, что некоторые из хромосомных бета-лактамаз оказались мобилизованными в состав подвижных генетических элементов (плазмид и транспозонов). Селективные преимущества, которые обеспечивали микроорганизмам обладание этими ферментами, привели к быстрому распространению последних среди клинически значимых патогенов.

К наиболее распространенным ферментам с хромосомной локализацией генов относятся бета-лактамазы класса C (группа 1 по Bush). Гены этих ферментов обнаруживаются в хромосомах практически всех грамотрицательных бактерий. Для бета-лактамаз класса C с хромосомной локализацией генов характерны определенные особенности экспрессии. У некоторых микроорганизмов (например, *E.coli*) хромосомные бета-лактамазы экспрессируются постоянно, но на очень низком уровне, недостаточном даже для гидролиза ампициллина.

Для микроорганизмов группы *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella* и др. характерен индуцибельный тип экспрессии. При отсутствии в среде антибиотиков фермент практически не вырабатывается, но после контакта с некоторыми бета-лактамами скорость синтеза резко возрастает. При нарушении регуляторных механизмов возможна постоянная гиперпродукция фермента.

Несмотря на то что в настоящее время уже описано более 20 бета-лактамаз класса C, локализованных на плазидах, эти ферменты еще не получили широкого распространения, однако уже в ближайшем будущем они могут составить реальную клиническую проблему.

Хромосомные бета-лактамазы *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *C.diversus* и *P.vulgaris* относятся к классу A, для них также характерны различия в экспрессии. Однако даже в случае гиперпродукции этих ферментов микроорганизмы сохраняют чувствительность к некоторым цефалоспоридам III поколения. Хромосомные бета-лактамазы клебсиелл относят к группе 2be по Bush, а бета-лактамазы *C.diversus* и *P.vulgaris* — к группе 2e.

По не совсем понятным причинам мобилизация бета-лактамаз класса A на подвижные генетические элементы происходит эффективнее, чем ферментов класса C. Так, есть все основания предполагать, что широко распространенные среди грамотрицательных микроорганизмов плазмидные бета-лактамазы SHV1 и их производные произошли от хромосомных бета-лактамаз *K.pneumoniae*.

Исторически первыми бета-лактамазами, вызвавшими серьезные клинические проблемы, были стафилококковые бета-лактамазы (группа 2a по Bush). Эти ферменты эффективно гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, возможен также частичный гидролиз цефалоспоринов I поколения, они проявляют чувствительность к действию ингибиторов (clavulanату, сульбактаму и тазобактаму).

Гены ферментов локализируются на плазмидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение среди грамположительных микроорганизмов. Уже к середине 50-х годов в ряде регионов более 50 % штаммов стафилококков продуцировали бета-лактамазы, что привело к резкому снижению эффективности пенициллина. К концу 90-х годов частота продукции бета-лактамаз среди стафилококков практически повсеместно превосходит 70–80 %.

У грамотрицательных бактерий первая плазмидная бета-лактамаза класса А (TEM-1) была описана в начале 60-х годов, вскоре после внедрения в медицинскую практику аминопенициллинов. Благодаря плазмидной локализации генов TEM-1 и две другие бета-лактамазы класса А (TEM-2, SHV-1) в течение короткого времени распространились среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* и других грамотрицательных микроорганизмов практически повсеместно.

Перечисленные ферменты получили название бета-лактамаз широкого спектра. По классификации Bush бета-лактамазы широкого спектра относятся к группе 2b. Практически важными свойствами бета-лактамаз широкого спектра являются следующие:

- цефалоспорины III–IV поколения и карбапенемы устойчивы к ним;
- способность гидролизовать природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, частично цефоперазон и цефамандол;
- чувствительность к действию ингибиторов;
- плазмидная локализация генов.

Период с конца 60-х и до середины 80-х годов отмечен интенсивным развитием бета-лактамных антибиотиков, в практику были внедрены карбокси- и уреидопенициллины, а также цефалоспорины трех поколений. По уровню и спектру антимикробной активности, а также по фармакокинетическим характеристикам эти препараты существенно превосходили аминопенициллины. Большинство цефалоспоринов II и III поколения, кроме того, оказались устойчивыми к бета-лактамазам широкого спектра.

В течение некоторого времени после внедрения в практику цефалоспоринов II–III поколений приобретенной устойчивости к ним среди энтеробактерий практически не отмечали. Однако уже в начале 80-х годов появились первые сообщения о штаммах с плазмидной локализацией детерминант устойчивости к этим антибиотикам. Достаточно быстро было установлено, что эта устойчивость связана с продукцией микроорганизмами ферментов, генетически связанных с бета-лактамазами широкого спектра (TEM-1 и SHV-1), новые ферменты получили название бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Первым идентифицированным ферментом расширенного спектра была бета-лактамаза TEM-3. К настоящему времени известно около 100 производных фермента TEM-1. Чаще всего бета-лактамазы TEM-типа встречаются среди *E.coli* и *K.pneumoniae*, однако их обнаружение возможно практически среди всех представителей *Enterobacteriaceae* и ряда других грамотрицательных микроорганизмов.

По классификации Bush бета-лактамазы TEM- и SHV-типа относятся к группе 2be. Практически важными свойствами БЛРС являются следующие:

- способность гидролизовать цефалоспорины I–III и в меньшей степени IV поколения;
- карбапенемы устойчивы к гидролизу;
- цефамицины (цефокситин, цефотетан и цефметазол) устойчивы к гидролизу;
- чувствительность к действию ингибиторов;
- плазмидная локализация генов.

Среди бета-лактамаз TEM- и SHV-типа описаны ферменты со своеобразным фенотипом. Они не чувствительны к действию ингибиторов (клавуланата и сульбактама, но не тазобактама), однако их гидролитическая активность в отношении большинства бета-лактамов ниже, чем у ферментов-предшественников. Ферменты, получившие название «ингибиторустойчивые TEM» (inhibitor-resistant TEM — IRT), включены в группу 2br по классификации

Bush. На практике микроорганизмы, обладающие этими ферментами, проявляют высокую устойчивость к защищенным бета-лактамам, но лишь умеренно устойчивы к цефалоспорином I–II поколения и чувствительны к цефалоспорином III–IV поколения. Следует, однако, отметить, что у отдельных бета-лактамаз сочетаются устойчивость к ингибиторам и расширенный спектр гидролитической активности.

К ферментам, количество представителей которых в последние годы достаточно быстро увеличивается, относятся бета-лактамазы СТХ-типа (цефотаксимазы), которые представляют собой четко очерченную группу, отличающуюся от других ферментов класса А. Предпочтительным субстратом указанных ферментов, в отличие от TEM- и SHV-производных, является не цефтазидим или цефподоксим, а цефотаксим. Цефотаксимазы обнаруживают у различных представителей *Enterobacteriaceae* (преимущественно у *E.coli* и *Salmonella enterica*) в географически отдаленных регионах земного шара. В то же время в Восточной Европе описано распространение клонально-родственных штаммов *Salmonella typhimurium*, продуцирующих фермент СТХ-M4. По классификации Bush бета-лактамазы СТХ-типа относятся к группе 2be. Происхождение ферментов СТХ-типа неясно. Значительная степень гомологии обнаруживается с хромосомными бета-лактамазами *K.oxytoca*, *C.diversus*, *P.vulgaris*, *S.fonticola*. Недавно была установлена высокая степень гомологии с хромосомной бета-лактамазой *Kluyvera ascorbata*.

Известен также ряд редко встречающихся ферментов, относящихся к классу А и обладающих фенотипом, характерным для БЛРС (способностью гидролизовать цефалоспорины III поколения и чувствительностью к ингибиторам). Эти ферменты (BES-1, FEC-1, GES-1, CME-1, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1 и VEB-1) выделяли у ограниченного количества штаммов различных видов микроорганизмов в различных регионах мира от Южной Америки до Японии. Перечисленные ферменты различаются по предпочтительным субстратам (отдельные представители цефалоспоринов III поколения). Большинство из этих ферментов были описаны после публикации работы Bush и соавт., в связи с чем их положение в классификации не определено.

К БЛРС относят также ферменты класса D. Их предшественники, бета-лактамазы широкого спектра, гидролизующие преимущественно пенициллин и оксациллин, слабо чувствительны к ингибиторам, распространены в основном в Турции и Франции среди *P.aeruginosa*. Гены этих ферментов, как правило, локализованы на плазмидах. Большинство ферментов, демонстрирующих фенотип расширенного спектра (преимущественный гидролиз цефотаксима и цефтриаксона — OXA-11, -13, -14, -15, -16, -17, -8, -19, -28), происходят от бета-лактамазы OXA-10. По классификации Bush бета-лактамазы OXA-типа относятся к группе 2d.

Bush выделяет еще несколько групп ферментов, существенно различающихся по свойствам (в том числе и по спектру действия), но обычно не рассматриваемых как бета-лактамазы расширенного спектра. Для ферментов из группы 2с преимущественными субстратами являются пенициллины и карбенициллин, они встречаются среди *P.aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio cholerae*, *Acinetobacter calcoaceticus* и некоторых других грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, гены чаще локализованы на хромосомах.

Для ферментов группы 2e преимущественным субстратом являются цефалоспорины, в качестве типичного примера рассматривают хромосомные индуцибельные цефалоспориназы *P.vulgaris*. Бета-лактамазы этой группы описывают также у *Bacteroides fragilis* и, реже, у других микроорганизмов.

В группу 2f входят редкие ферменты класса А, способные гидролизовать большинство бета-лактамов, включая карбапенемы. Livermore относит эти ферменты к бета-лактамазам расширенного спектра, другие авторы — нет.

Кроме перечисленных бета-лактамаз необходимо упомянуть о двух последних группах ферментов, включенных в классификацию Bush. К ферментам группы 3 относятся редкие, но потенциально крайне важные металло-бета-лактамазы класса В, закономерно обнаруживаемые среди *Stenotrophomonas maltophilia* и редко встречающиеся у других микроорганизмов (*B.fragilis*, *A.hydrophila*, *P.aeruginosa* и др.). Отличительной особенностью этих ферментов является способность гидролизовать карбапенемы. В группу 4 включены плохо изученные пенициллиназы *P.aeruginosa*, подавляемые клавулановой кислотой.

Частота распространения БЛРС значительно варьирует в отдельных географических регионах. Так, по данным многоцентрового исследования MYSTIC, в Европе наибольшую частоту распространения БЛРС стабильно отмечают в России и Польше (более 30 % среди всех изученных штаммов энтеробактерий). В отдельных лечебных учреждениях РФ частота продукции БЛРС среди *Klebsiella spp.* превышает 90 %. В зависимости от специфики лечебного учреждения наиболее распространенными в нем могут быть различные механизмы устойчивости (метициллинрезистентность, устойчивость к фторхинолонам, гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз и др.).

БЛРС, как уже было сказано, обладают широким спектром активности, в той или иной степени они гидролизуют практически все бета-лактамы антибиотики, за исключением цефамицинов и карбапенемов.

Однако наличие у микроорганизма детерминанты устойчивости к какому-либо антибиотику далеко не всегда означает клиническую неудачу при лечении этим препаратом. Так, имеются сообщения о высокой эффективности цефалоспоринов III поколения при лечении инфекций, вызванных штаммами, продуцирующими БЛРС.

Во всем мире с целью повышения эффективности и безопасности антибактериальных и противовирусных средств и предотвращения развития антибиотикорезистентности создаются общества и ассоциации, принимаются декларации, разрабатываются образовательные программы по рациональной антибиотикотерапии. К важнейшим из них относятся:

— «Копенгагенские рекомендации», принятые странами Европейского Союза, 1998 г.;

— «План деятельности общественного здравоохранения по борьбе с антибиотикорезистентностью», предложенный Американским обществом микробиологов и рядом ведомств США, 2000 г.;

— «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию антибиотикорезистентности», 2001 г.

Кроме того, в Канаде (2002) была принята Всемирная декларация по борьбе с антимикробной резистентностью, в которой указывается, что резистентность к антибиотикам коррелирует с их клинической неэффективностью, она создается человеком, и только человек может решить эту проблему, а необоснованное применение антибиотиков населением, неправильные представления и недооценка проблемы резистентности врачами и фармацевтами, назначающими антибиотики, может привести к распространению резистентности.

В нашей стране в 2002 году, согласно приказу МЗ Украины № 489/111 от 24.12.2002 г., была создана комиссия по контролю за рациональным использованием антибактериальных и противовирусных средств.

Основными задачами при изучении антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности являются следующие:

— разработка локальных и региональных стандартов профилактики и терапии госпитальных и внебольничных инфекций;

— обоснование мероприятий по ограничению распространения антибиотикорезистентности в госпитальных условиях;

— выявление начальных признаков формирования новых механизмов устойчивости;

— выявление закономерностей глобального распространения отдельных детерминант резистентности и разработка мероприятий по его ограничению.

— осуществление долгосрочного прогноза распространения отдельных механизмов устойчивости и обоснование направлений разработки новых антибактериальных препаратов.

Антибиотикорезистентность и антибиотикочувствительность исследуют как «точечными» методами (в пределах одного учреждения, района, государства), так и посредством динамических наблюдений за распространением резистентности.

Достаточно сложно сравнивать данные, полученные с использованием коммерческих систем оценки антибиотикочувствительности различных изготовителей. Еще больше осложня-

ет ситуацию наличие различных национальных критериев чувствительности. Так, только среди стран Европы национальные критерии чувствительности существуют во Франции, Великобритании, Германии и ряде других. В отдельных учреждениях и лабораториях методики забора материала и оценки клинической значимости изолятов часто значительно различаются.

Однако следует заметить, что использование антибиотика не всегда ведет к антибиотикорезистентности (свидетельство тому — чувствительность *Enterococcus faecalis* к ампициллину, не изменяющаяся на протяжении десятилетий) и тем более не зависит от длительности применения (резистентность может развиваться в течение первых двух лет его применения или даже на стадии клинических испытаний).

Существует несколько путей преодоления резистентности бактерий к антибиотикам. Один из них — это защита известных антибиотиков от разрушения ферментами бактерий или от удаления из клетки посредством мембранных насосов. Так появились «защищенные» пенициллины — комбинации полусинтетических пенициллинов с ингибиторами бактериальных бета-лактамаз. Имеется целый ряд соединений, которые подавляют продукцию бета-лактамаз, часть из них нашли свое применение в клинической практике:

- клавулановая кислота;
- пенициллановые кислоты;
- сульбактам (сульфон пенициллановой кислоты);
- 6-хлорпенициллановая кислота;
- 6-йодпенициллановая кислота;
- 6-бромпенициллановая кислота;
- 6-ацетилпенициллановая кислота.

Различают два типа ингибиторов бета-лактамаз. К первой группе относят антибиотики, устойчивые к действию ферментов. Такие антибиотики помимо антибактериальной активности обладают ингибиторными свойствами в отношении бета-лактамаз, которые проявляются при высокой концентрации антибиотиков. К ним относят метициллин и изоксазолилпенициллины, моноциклические бета-лактамы типа карбапенема (тиенамицин).

Вторую группу составляют ингибиторы бета-лактамаз, проявляющие в низких концентрациях ингибиторную активность, а в высоких — обладающие антибактериальными свойствами. Примером может служить клавулановая кислота, галогенизированные пенициллановые кислоты, сульфон пенициллановой кислоты (сульбактам). Клавулановая кислота и сульбактам блокируют гидролиз пенициллина стафилококками.

Наиболее широко используют в качестве ингибиторов бета-лактамаз клавулановую кислоту и сульбактам, обладающие гидролитической активностью. Сульбактам блокирует бета-лактамазы II, III, IV и V классов, а также хромосомноопосредованный I класс цефалоспоринов. Аналогичными свойствами обладает клавулановая кислота. Различие между препаратами состоит в том, что в гораздо меньших концентрациях сульбактам блокирует образование хромосомноопосредованных бета-лактамаз, а клавулановая кислота — плазмидассоциированных ферментов. Причем на ряд лактамаз сульбактам оказывает необратимое ингибиторное воздействие. Включение в среду ингибитора бета-лактамаз клавулановой кислоты повышает чувствительность пенициллинрезистентных стафилококков с 4 до 0,12 мкг/мл.

Перспективными подходами к преодолению резистентности бактерий к антибиотикам представляются также применение комбинаций антибиотиков; проведение целевой и узконаправленной антибактериальной терапии; синтез новых соединений, относящихся к известным классам антибиотиков; поиск принципиально новых классов антибактериальных препаратов.

В целях профилактики развития устойчивости микроорганизмов к лекарственным средствам необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. Проводить терапию с применением антибактериальных препаратов в максимальных дозах до полного преодоления болезни (особенно в тяжелых случаях); предпочтительный способ введения препаратов — парентеральный (с учетом локализации процесса).
2. Периодически заменять широко применяемые препараты недавно созданными или редко назначаемыми (резервными).
3. Теоретически оправданно комбинированное использование ряда препаратов.
4. Препараты, к которым у микроорганизмов развивается устойчивость стрептомицинового типа, не следует назначать в виде монотерапии.
5. Не заменять один антибактериальный препарат на другой, к которому существует перекрестная устойчивость.
6. К антибактериальным препаратам, назначаемым профилактически или наружно (особенно в аэрозольной форме), быстрее вырабатывается устойчивость, чем при их парентеральном введении или приеме внутрь. Местное применение антибактериальных препаратов должно быть сведено к минимуму. При этом используются, как правило, агенты, не применяемые для системного лечения и с низким риском быстрого развития устойчивости к ним.
7. Проводить оценку вида антибактериального препарата (примерно один раз в год), который чаще всего применялся для лечебных целей, и анализ результатов лечения. Следует различать антибактериальные препараты, применяемые наиболее часто и в тяжелых случаях, резервные и глубокого резерва.
8. Систематизировать заболевания в зависимости от локализации очага воспаления и тяжести состояния больного; выделить антибактериальные препараты для применения в соответствующей области (органе или ткани) и для использования в исключительно тяжелых случаях, причем на их применение обязательно разрешение компетентных лиц, специально занимающихся антибактериальной терапией.
9. Оценивать периодически вид возбудителя и устойчивость штаммов микроорганизмов, циркулирующих в больничной среде, намечать меры борьбы для предупреждения внутрибольничной инфекции.
10. При бесконтрольном применении антибактериальных средств усиливается вирулентность возбудителей инфекции и возникают формы, устойчивые к лекарственным средствам.
11. Ограничить применение в пищевой промышленности и ветеринарии тех препаратов, которые используются для лечения людей.
12. В качестве способа снижения резистентности микроорганизмов рекомендуется применение препаратов с узким спектром действия.

ДЕКЛАРАЦИЯ

по борьбе с антимикробной резистентностью, принятая на Всемирном дне резистентности (16 сентября 2000 г., Торонто, Онтарио, Канада)

Мы нашли врага, и враг — это мы.

Рого

Признали:

1. Антимикробные препараты (АП) — это невозстановимые ресурсы.
2. Резистентность коррелирует с клинической неэффективностью.
3. Резистентность создается человеком, и только человек может решить эту проблему.
4. Антибиотики — это социальные препараты.
5. Избыточное применение АП населением, неправильные представления и недооценка проблемы резистентности врачами и фармацевтами, назначающими АП, ведут к распространению резистентности.

6. Применение АП в сельском хозяйстве и ветеринарии способствует накоплению резистентности в окружающей среде.

Действия:

1. Мониторинг резистентности и эпидемиологический надзор должны стать рутинными как в поликлинике, так и в стационаре.
2. Во всем мире должно быть прекращено применение антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве.
3. Рациональное применение АП является основным мероприятием по снижению резистентности.
4. Создание образовательных программ для врачей и фармацевтов, назначающих АП.
5. Разработка новых АП.

Предложения:

1. Необходимо создание специализированных институтов для внедрения новых АП и осуществления контроля за развитием резистентности.
2. Должны быть созданы комитеты по контролю за АП как во всех лечебных учреждениях, в которых назначаются АП, так и в странах и регионах для разработки и внедрения политики их применения.
3. Должны быть пересмотрены продолжительность лечения и режимы дозирования АП в соответствии со структурой резистентности.
4. Целесообразно проводить исследования для определения наиболее активного препарата в группах антибиотиков для контроля за развитием резистентности.
5. Необходимо пересмотреть подходы к применению АП с профилактической и лечебной целью в ветеринарии.
6. Рекомендуется создание биоутилизируемых АП.
7. Разработка антибиотиков, специфично действующих на патогены или тропных к различным органам и системам человеческого организма.
8. Рекомендуется рассмотреть возможность циклического применения АП.
9. Больше внимания уделять просветительской работе среди населения.

Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам

11 сентября 2001 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам. Эта программа направлена на обеспечение гарантий эффективности таких жизненно важных препаратов, как антибиотики, не только для нынешнего поколения людей, но и в будущем. Без согласованных действий всех стран многие великие открытия, сделанные учеными-медиками за последние 50 лет, могут утратить свое значение из-за распространения антибиотикорезистентности.

Антибиотики являются одним из наиболее значительных открытий XX века. Благодаря им стало возможно лечить и вылечивать те заболевания, которые ранее были смертельными (туберкулез, менингит, скарлатина, пневмония). Если человечество не сможет защитить это величайшее достижение медицинской науки, оно вступит в постантибиотическую эру.

За последние 5 лет более чем 17 млн долларов было потрачено фармацевтической промышленностью на исследования и разработку лекарственных средств, применяемых для лечения инфекционных заболеваний. Если резистентность микроорганизмов к лекарственным средствам будет развиваться быстро, большинство этих инвестиций могут быть потеряны.

Стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам касается всех, кто в той или иной мере имеет отношение к применению или назначению антианти-

ков, — от пациентов до врачей, от административных работников больниц до министров здравоохранения. Эта стратегия — результат 3-летней работы экспертов ВОЗ и сотрудничающих организаций. Она направлена на содействие разумному применению антибиотиков с целью минимизировать резистентность и дать возможность следующим поколениям применять эффективные антимикробные препараты.

Информированные пациенты смогут не оказывать давления на врачей, чтобы последние назначали им антибиотики. Образованные врачи будут назначать только те лекарственные средства, которые действительно требуются для лечения пациента. Административные работники больниц смогут проводить на местах детальное мониторинговое наблюдение эффективности лекарственных средств. Министры здравоохранения смогут сделать так, чтобы большинство действительно необходимых препаратов было доступно для использования, в то время как неэффективные препараты не применялись.

Использование антибиотиков в пищевой промышленности также способствует росту антибиотикорезистентности. На сегодняшний день 50 % всех производимых антибиотиков применяется в сельском хозяйстве не только для лечения больных животных, но и в качестве стимуляторов роста крупного рогатого скота и птиц. Устойчивые микроорганизмы могут передаваться от животных к человеку. Для предотвращения этого ВОЗ рекомендует последовательность действий, включая обязательное выписывание рецепта на все антибиотики, применяемые для лечения животных, и снятие с производства антибиотиков, используемых в качестве стимуляторов роста.

Антибиотикорезистентность — естественный биологический процесс. Сейчас мы живем в мире, где антибиотикорезистентность быстро распространяется и растет число жизненно-необходимых препаратов, которые становятся неэффективными. В настоящее время резистентность микроорганизмов зарегистрирована к антибиотикам, применяемым для лечения менингита, заболеваний, передающихся половым путем, госпитальных инфекций и даже к новому классу антиретровирусных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Во многих странах микобактерии туберкулеза резистентны как минимум к двум среди наиболее эффективных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза.

Это проблема в одинаковой степени касается как высокоразвитых и индустриальных, так и развивающихся стран. Избыточное применение антибиотиков во многих развитых странах, недостаточная продолжительность курса лечения у бедных — в конечном счете создается одинаковая угроза для человечества в целом.

Антибиотикорезистентность — глобальная проблема. Нет страны, которая могла бы позволить себе игнорировать ее, и нет страны, которая могла бы не отвечать на нее. Только одновременно проводимые действия по сдерживанию роста антибиотикорезистентности в каждой отдельной стране смогут дать положительные результаты во всем мире.

Список литературы / References

1. *Антибактериальная терапия: Практическое руководство* / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: РЦ «Фармедифо», 2000.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей*. — М., 1997.
3. Березняков И.Г. *Резистентность микробов к антибиотикам // Клиническая антибиотикотерапия*. — 1999. — № 1 (1).
4. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. *Цефалоспорины в практике современной педиатрии*. — Харьков: Прапор, 2007. — 184 с.
5. Посохова К.А., Вікторов О.П. *Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навч. посібник*. — Тернопіль: ТДМУ, 2005.
6. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: Боргес, 2002.

7. Яковлев С.В. Антимикробная химиотерапия. — М.: АО «Фармарус», 1997.
8. Bush K. Characterization of beta-lactamases // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1989. — 33.
9. Fridkin S.K., Gaynes R.P. Antimicrobial resistance in intensive care units // *Clinics in Chest Medicine.* — 1999. — 20.
10. *Guide to Antimicrobial Therapy* / J.A. Sanford et al. (Ежегодный справочник).
11. Jacoby G.A., Medeiros A.A. More extended-spectrum beta-lactamases // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1991. — 35.
12. Klugman K.P. Pneumococcal resistance to antibiotics // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1990. — V. 3.
13. Livermore D.M. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics // *J. Infect. Dis.* — 1991. — 78 (suppl.).
14. McGowan J.E.J. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use // *Rev. Infect. Dis.* — 1983. — V. 5 (6).
15. Norrby S.R. Antibiotic resistance: a self-inflicted problem // *J. Intern. Med.* — 1996. — V. 239.
16. Poole K. Bacterial multidrug resistance — emphasis on efflux mechanisms and *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1994. — 34.
17. *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases / American Academy of Pediatrics* (Ежегодное издание).
18. *The Rational Use of Drugs. Report of the Conference of Experts. Nairobi, November 25–29.* — Geneva: WHO, 1987.
19. Tipper D.J. Mode of action of beta-lactam antibiotics // *Pharmacol. Ther.* — 1985. — 27.
20. *World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition: guidelines for care at the first-referral level in developing countries.* — Geneva, 2000.