

Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности и эпидемиологический надзор за устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Э.В. Жукова, эпидемиолог высшей квалификационной категории, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ

Часть 1

Антибактериальные препараты с момента внедрения в медицинскую практику продолжают оставаться основными средствами терапии бактериальных инфекций и профилактики послеоперационных осложнений. Это связано с достаточно быстрым наступлением терапевтического эффекта, отсутствием рецидивов при лечении тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний, высокой эффективностью антибиотиков. Их применяют, в отличие от других групп лекарственных средств, у больных с самого раннего возраста до глубокой старости.

В общем объеме выпускаемых на Земном шаре лекарственных средств на долю антибиотиков приходится более 30 % с варьированием в структуре потребления в зависимости от специфики регионов от 15% до 40 %. Они применяются практически у всех хирургических больных, включая детей, у 80–90 % урологических больных, 50–70 % пациентов клиник внутренних болезней, включая педиатрические (1, 2).

В свое время открытие антибиотиков ознаменовало начало новой эпохи в борьбе с инфекционными болезнями. Однако их массовое внедрение в медицинскую практику значительно изменило биологию микроорганизмов, и довольно быстро проявились побочные явления широкого и часто бесконтрольного применения антибиотиков.

Эпохе антибиотиков, начавшейся в 40-х годах прошлого века, немногим более 70-ти лет. Открытие в 1928 г. Александром Флемингом пенициллина позволило человечеству поверить в победу над возбудителями тяжелых инфекционных заболеваний.

Хорошо известно, что стечение довольно странных и во многом случайных обстоятельств предшествовало открытию пенициллина Флемингом 3 сентября 1928 г. (3, 4). Не отличаясь особой аккуратностью, он, в отличие от многих его коллег, уничтожавших бактериальные посевы после завершения лабораторной работы, по нескольку недель их не выбрасывал. Когда лабораторный стол, за которым он работал, был загроможден, Флеминг начал уборку, просматривая чашки Петри с культурами, чтобы не пропустить что-то важное. Именно таким образом, к своему величайшему удивлению, он обнаружил в одной из чашек Петри плесень, которая подавляла изолированную культуру стафилококка (3, 4).

Флеминг заметил, что среда, на которой разрастается плесень (*Penicillium notatum*), приобретает «отчетливо выраженную способность угнетать рост микроорганизмов, а также бактерицидные и бактериологические свойства по отношению ко многим

распространенным патогенным бактериям» (Цит. по Мору А. Собрание сочинений в 10-ти тт. Т.8. Жизнь Александра Флеминга; 2001),

К сожалению, Флемингу не удалось получить пенициллин в кристаллическом виде. Только через 10 лет эта задача была решена учеными Оксфорда под руководством Хоурда Флори и Эрнста Чейна. За открытие антибиотиков ученые Флеминг, Флори и Чейн были награждены в 1945 году Нобелевской премией.

В 1942 году пенициллин, спасший многие тысячи жизней в годы Великой Отечественной войны, получен советским микробиологом З.В. Ермольевой. Целый ряд заболеваний, считавшихся ранее неизлечимыми, с получением пенициллина стал успешно лечиться. Началась новая эра в развитии медицины – эпоха антибиотиков.

Однако необходимо отметить, что уже сам Александр Флеминг в результате серии опытов заметил, что бактериальные патогены могут быть устойчивы к пенициллину при его применении в течение слишком короткого времени или в низких дозах. Еще до начала клинического применения пенициллина, в 1940 году появились первые сведения об обнаружении штамма кишечной палочки, устойчивой к пенициллину. Уже тогда стало известно, что причиной ее резистентности является способность к образованию ферментов, разрушающих пенициллин (5). Одними из первых информировали об устойчивости бактерий к антимикробным препаратам С.Н. Rammelkamp, Т. Maxon (1942), W.W. Spink, V. Ferris (1947), M. Barber (1961).

J.W. James уже в 1957 г. назвал угрозу стафилококковой инфекции в больницах и родильных домах «стафилококковой чумой», а в конце 1960-х годов в одной из публикаций «*Illustrated London News*» появилось мнение, что «медицина может лишиться плодов своей победы в результате неправильного приме-

ния антибиотиков, которое приводит к инфекционно передаваемой микробами сопротивляемости лекарствам». На смену эйфории в отношении безупречного антимикробного действия антибиотиков 1940–1950-х годов пришло скептическое отношение к антибиотикотерапии, а позднее – определенное разочарование.

Сегодня проблема антибиотикорезистентности чрезвычайно актуальна во всем мире. Возникновение устойчивости микрофлоры к антибиотикам и широкое распространение множественноустойчивых и панрезистентных штаммов микроорганизмов значительно снижают эффективность антибактериальной терапии. Антибиотикорезистентные бактерии различных видов являются основными возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и способны к эпидемическому распространению, что влечет за собой резкое повышение заболеваемости внутрибольничными инфекциями и рост числа внутрибольничных вспышек инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (7, 8, 9).

Постоянное внедрение в клиническую практику новых групп антибактериальных средств не решает проблему или ослабляет ее только на короткий промежуток времени. Этот процесс постоянно сопровождается селекцией устойчивых микроорганизмов уже к новым группам антибактериальных препаратов, возникновением и выявлением новых механизмов резистентности к антибиотикам как ответной реакции бактерий на негативное воздействие среды обитания (6, 7). Таким образом, антибиотики действуют в качестве селективных агентов и способствуют отбору и распространению полирезистентных и панрезистентных штаммов бактерий, включению в число возбудителей инфекций условно-патогенной флоры и сапрофитов. Имеются сведения, что сверхвысокие концентрации антимикробных препаратов критически ускоряют процесс отбора резистентных штаммов бактерий (8).

Многолетние динамические наблюдения наглядно демонстрируют, что устойчивость микроорганизмов к антимикробным средствам становится все более и более актуальной и серьезной проблемой здравоохранения, препятствующей эффективному лечению больных с инфекциями бактериальной этиологии и предупреждению распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (8, 9, 10). С 2001 г. отмечено возрастание резистентности пневмококков к макролидам, которое в некоторых регионах Земного шара достигло 30 % (5, 6). В соответствии с данными глобального микробиологического мониторинга (1997 г.) от 10,4 до 38,6 % внебольничных и госпитальных штаммов пневмококков устойчивы к макролидам (6).

На рубеже II и III тысячелетий стремительное распространение антибиотикостойчивости достигло огромных масштабов. По сообщению Центрального разведывательного управления США (*Central Intelligence Agency – CIA; 1999*), данная проблема вышла за пределы сугубо медицинской и представляет «угрозу политической стабильности и национальной безопасности некоторых регионов мира».

Рассматривая антибиотикостойчивость бактериальных патогенов как естественную для всех живых ор-

ганизмов приспособительную реакцию на изменяющиеся условия среды обитания, необходимо осознавать, что противодействие этому явлению возможно лишь при активном участии человека, положившего начало его развитию. Иначе человечество в самом ближайшем будущем останется без эффективных антимикробных препаратов, необходимых для этиотропной терапии многих инфекционных заболеваний.

Отрадно, что сегодня мировое медицинское (научное и практическое) сообщество в полной мере ощутило абсолютную бесперспективность пассивного отношения к таким явлениям, как быстрый рост количества антибиотикорезистентных, в т.ч. панрезистентных штаммов, широкое территориальное распространение устойчивости инфекционных патогенов к антимикробным препаратам, поскольку они с высокой долей вероятности могут вернуть практическую медицину в доантибиотическую эпоху и привести к проигрышу человечества в борьбе с возбудителями тяжелых заболеваний. Ситуация требует активного участия специалистов, организаторов здравоохранения, ученых во всем мире в проблеме противодействия росту антибиотикорезистентности.

Наиболее действенным для сдерживания распространения антибиотикостойчивости, с нашей точки зрения, является эпидемиологический надзор за устойчивостью клинически значимых микроорганизмов к антибактериальным препаратам, чему и посвящена настоящая статья.

Эпидемиологический надзор за антибиотикорезистентностью – это постоянный процесс сбора и анализа данных с целью количественной оценки распространенности устойчивости клинически значимой микрофлоры к антимикробным препаратам и ее временной динамики. Он позволяет получить информацию, необходимую для разработки и внедрения более эффективных подходов к антибиотикотерапии, сдерживанию возникновения и распространения антибиотикостойчивости на локальном (в пределах медицинского учреждения), региональном, национальном и международном уровнях. Знание локальных или региональных данных по антибиотикочувствительности наиболее широко распространенных патогенов дает возможность адекватно назначать антимикробные препараты в тех случаях, когда терапия является эмпирической, т.е. до получения результатов микробиологического исследования и определения чувствительности выделенного клинически значимого микроорганизма к антибиотикам.

В зависимости от уровня проведения эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью его результаты предоставляются для внутренней информации администрации и клиницистам конкретного ЛПУ, как информация для учреждений системы здравоохранения регионального (районного, окружного, городского и т.д.) звена, в качестве методических рекомендаций, пособий, стандартов, публикаций в стране (национальный уровень), а также с целью интеграции их в международные системы слежения за антимикробной резистентностью.

Как отмечено выше, в целом развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов связано с выработанными в ходе эволюции биохимическими механизмами. Формирование устойчивости во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов. Следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам на сегодняшний день достаточно хорошо известны: 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 (8, 9, 10).

Наиболее клинически важным механизмом развития бактериальной резистентности является биосинтез бактериальной клеткой энзимов бета-лактамаз. В настоящее время известно более 200 видов таких энзимов (9, 10, 11). Они получили чрезвычайно широкое распространение среди грамотрицательных бактерий, но также синтезируются и грамположительными микроорганизмами, например, стафилококками. По нашим данным до 70 % клинически значимых резистентных штаммов проявляют способность к биосинтезу данных ферментов, определяющих устойчивость к антибиотикам (11, 12).

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 до конца еще не изучены, можно предполагать, что некоторые из хромосомных бета-лактамаз оказались мобилизованными в состав подвижных генетических элементов. Селективные преимущества, которые обеспечивали микроорганизмам обладание этими ферментами, привели к быстрому распространению последних среди клинически значимых патогенов (10, 13).

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 — мелких генетических элементов в виде заключенных в кольцо нитей ДНК, способных переносить от одного до нескольких генов резистентности среди бактерий как одного, так и разных видов бактерий (13, 14, 15).

Исторически первыми известными энзимами бета-лактамазами, вызвавшими серьезные клинические проблемы, стали стафилококковые бета-лактамазы (15, 16). Они вызывают гидролиз природных и полусинтетических пенициллинов, частичный гидролиз цефалоспоринов I поколения, чувствительны к действию клавуланата, сульбактама и тазобактама.

Гены этих энзимов локализируются на плаزمиде, с чем и связано их быстрое внутри- и межвидовое распро-

странение среди грамположительных бактерий. На ряде территорий уже к середине 50-х годов более 50 % штаммов стафилококков синтезировали бета-лактамазы, что и повлекло за собой резкое снижение терапевтической эффективности пенициллина. В конце 90-х годов частота бета-лактамазапродуцирующих штаммов стафилококков повсеместно превосходит 70–80 % (11, 15, 16).

Среди грамотрицательных бактерий первые плазмидные бета-лактамазы описаны в начале 60-х годов, вскоре после широкого внедрения аминопенициллинов. Они также быстро распространились среди представителей семейства Enterobacteriaceae и других грамотрицательных микроорганизмов в разных регионах мира (17, 18).

Выше перечисленные энзимы получили название бета-лактамаз широкого спектра. Практически важными свойствами бета-лактамаз широкого спектра являются :

- ✓ устойчивость к ним цефалоспоринов III–IV поколения и карбапенемов;
- ✓ способность гидролизовать природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, частично цефоперазон и цефамандол;
- ✓ чувствительность к действию ингибиторов.

Здесь необходимо отметить, что существует несколько путей преодоления резистентности бактерий к антибиотикам. Один из них — защита известных антибиотиков от разрушения ферментами бактерий или от удаления из клетки посредством мембранных насосов. Так появились комбинации полусинтетических пенициллинов с ингибиторами бактериальных бета-лактамаз — «защищенные» пенициллины (16, 17, 18). Нашедшие применение в клинической практике соединения, которые являются ингибиторами, т.е. подавляют продукцию бета-лактамаз:

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

Известны два типа ингибиторов бета-лактамаз (15, 16, 17). Первая группа включает антибиотики, устойчивые к действию ферментов. Они помимо антибактериальной активности обладают ингибиторными свойствами в отношении бета-лактамаз, проявляющимися при высокой концентрации антибиотиков. К ним относят метициллин и изоксазолилпенициллины, моноциклические бета-лактамы типа карбапенема (тиенамицин).

Вторая группа включает ингибиторы бета-лактамаз, проявляющие в низких концентрациях ингибиторную активность, а в высоких — обладающие антибактериальными свойствами. Это клавулановая кислота, галогенизированные пенициллановые кислоты, сульфон пенициллановой кислоты (сульбактам).

Наиболее широко применяются в качестве ингибиторов бета-лактамаз клавулановая кислота и сульбактам, обладающие гидролитической активностью. Различие между препаратами состоит в том, что в гораздо мень-

ших концентрациях сульбактам блокирует образование хромосомноопосредованных бета-лактамаз, а клавулановая кислота — плазмидассоциированных ферментов. Причем на ряд ферментов сульбактам оказывает необратимое ингибиторное воздействие. Включение в среду ингибитора бета-лактамаз клавулановой кислоты повышает чувствительность пенициллин-резистентных стафилококков с 4 до 0,12 мкг/мл (18, 19).

С конца 60-х и до середины 80-х годов прошлого века наблюдалось активное развитие бета-лактамных антибиотиков, в медицинскую практику внедряются карбокси- и уреидопенициллины, цефалоспорины трех поколений. По уровню и спектру антимикробной активности, фармакокинетическим свойствам они значительно превосходили аминопенициллины. Большинство цефалоспоринов II и III поколения проявили резистентность к бета-лактамазам широкого спектра.

Однако уже в начале 80-х годов появились первые сообщения о штаммах с плазмидной локализацией детерминант устойчивости к этим антибиотикам (15, 16, 17). Было вскоре установлено, что такая резистентность связана с биосинтезом бактериями энзимов, генетически связанных с бета-лактамазами широкого спектра. Новые ферменты получили название бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС, extended-spectrum beta-lactamases — ESBL). Их происхождение ряд исследователей связывают с точечными мутациями в активном центре ферментов бета-лактамаз широкого спектра действия (16, 17).

Практически важными свойствами БЛРС являются :

- ✓ способность гидролизовать цефалоспорины I–III и в меньшей степени IV поколения;
- ✓ устойчивость к гидролизу карбапенемов и цефамицинов (цефокситин, цефотетан и цефмезазол);
- ✓ чувствительность к действию ингибиторов.

К ферментам, количество представителей которых в последние годы достаточно быстро увеличивается, относятся бета-лактамазы цефотаксимазы, которые представляют собой четко очерченную группу, отличающуюся от других ферментов БЛРС. Предпочтительным субстратом указанных ферментов является цефотаксим. Цефотаксимазы обнаруживают у различных представителей Enterobacteriaceae (преимущественно у *E. coli* и *Salmonella enteritidis*) в географически отдаленных регионах земного шара. В то же время в Восточной Европе описано распространение клонально-родственных штаммов *Salmonella typhimurium*, продуцирующих такой фермент (18, 19).

К БЛРС относят также ферменты, предшественниками которых были бета-лактамазы широкого спектра, гидролизующие преимущественно пенициллин и оксациллин, слабо чувствительные к ингибиторам, распространенные в основном в Турции и Франции среди *Paeruginosa*. К БЛРС относятся и редкие, но потенциально крайне важные металло-бета-лактамазы, обнаруживаемые среди *Stenotrophomonas maltophilia* и иногда встречающиеся у других микроорганизмов (*B. fragilis*, *A. hydrophila*, *Paeruginosa* и др.). Отличительной особенностью этих ферментов является способность гидролизовать карбапенемы (19, 20, 21).

Недостаточно изученные пенициллиназы *Paeruginosa*, подавляемые клавулановой кислотой, также ассоциируются с БЛРС. В настоящее время всего уже описано более 20 БЛРС, локализованных на плазмидах. Частота их распространения 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 %. (21, 22). В зависимости от специфики лечебного учреждения наиболее распространенными в нем могут быть различные механизмы устойчивости (метициллинрезистентность, устойчивость к фторхинолонам, гиперпродукция БЛРС и др.).

Т.о., БЛРС, как уже было сказано, обладают широким спектром активности, в той или иной степени они гидролизуют практически все бета-лактамные антибиотики, за исключением цефамицинов и карбапенемов. Способность к биосинтезу у бактерий ESBL ассоциируется с высокой их устойчивостью к цефалоспорином III поколения (цефтазидиму и др.) и азтреонаму. С практической точки зрения при характеристике бета-лактамаз необходимо учитывать несколько параметров: субстратную специфичность (способность гидролизовать отдельные бета-лактамные антибиотики), чувствительность к действию ингибиторов, локализацию гена.

Необходимо отметить, что 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 (23, 24).

Некоторые бактерии семейства Enterobacteriaceae (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*), а также *Pseudomonas aeruginosa* способны к биосинтезу индуцибельных хромосомных цефалоспориноз, имеющих высокую степень сродства к цефамицинам и цефалоспорином III поколения. Индукция или стабильное «дерепрессирование» данных бета-лактамаз во время «давления» (применения) цефамицинов или цефалоспоринов III поколения приведет в результате к возникновению устойчивости ко всем доступным цефалоспорином. Широкое распространение такой формы устойчивости возрастает в случаях антибиотикотерапии заболеваний, прежде всего вызываемых *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas aeruginosa*, цефалоспорином широкого спектра действия (24, 25, 26).

Однако для инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, продукция бета-лактамаз не является главным механизмом устойчивости. Только 4–5 % случаев их устойчивых форм связаны с продукцией плазмид- и хромосомассоциированных бета-лактамаз. Чаще резистентность синегнойной палочки обусловлена нарушением проницаемости бактериальной стенки и аномальной структурой пенициллинсвязывающих белков (26, 27, 28).

Продолжение читайте в следующем номере