

Ренессанс фосфомицина в лечении инфекций мочевых путей на фоне повсеместного роста резистентности уропатогенов: системный анализ

М.В. Шостак, Ф.И. Костев, Р.В. Савчук

Одесский национальный медицинский университет

Несмотря на сравнительно длинный жизненный цикл, спустя 40 лет после внедрения в клиническую практику, фосфомицин остается эффективным средством антибактериальной терапии инфекций мочевых путей (ИМП) со стабильно низкими клиническими паттернами резистентности, прежде всего в среде *Enterobacteriaceae*. Формирование резистентности уропатогенов к фосфомицину – основной вопрос относительно перспектив его клинического применения в урологии. Мы провели системный анализ доступных доказательных данных относительно частоты и механизмов мутационной резистентности уропатогенов к фосфомицину. Биологическая цена приобретения патогенами резистентности к фосфомицину – снижение адгезионных свойств к уротелию, уменьшение клеточной активности и ограничение пролиферации клеток. Полученные новые данные о снижении вирулентности патогенов при приобретении мутационной резистентности, синергии препарата с другими антибактериальными средствами, об уникальном механизме действия фосфомицина определяют несомненные научные и практические интересы его использования в дальнейшем, в том числе в отношении мультирезистентных бактериальных штаммов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, фосфомицин, уропатоген, инфекция мочевой системы, полирезистентные штаммы, *E.coli*, цистит.

Инфекции мочевых путей (ИМП) – воспалительный процесс инфекционной природы, локализующийся в различных отделах мочевыделительной системы, относятся к наиболее социально значимым и затратным инфекционным заболеваниям у человека. В структуре инфекционной заболеваемости ИМП занимают второе место, уступая лишь респираторным инфекциям. В структуре внутрибольничных инфекций доля ИМП может достигать 40%, известно, что только в США на долю ИМП приходится более 7 млн визитов к врачу в год, из которых более 2 млн связаны с циститом [1, 2].

В настоящее время установлено, что ИМП занимают первое место среди заболеваний, антибактериальная терапия которых формирует резистентные формы микроорганизмов. Высокая распространенность, устойчивость к лечению и склонность к частому рецидивированию ИМП определяют факт, что более 15% всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков, общей стоимостью более 1 млрд долларов, выписываются по поводу ИМП, а прямые и косвенные затраты, связанные с амбулаторными ИМП, только в США превышают 2,5 млрд долларов в год [3]. В то же время подсчитано, что эпизод внутрибольничной бактериурии увеличивает стоимость лечения больного на 600–1000\$ [2]. Часторецидивирующие ИМП являются источником крайне негативного качества жизни пациентов, снижения самооценки, дезадаптации, социальной изоляции, а ведение пациентов с

этой патологией зачастую требует задействования специалистов – психологов, психиатров и невропатологов.

Рациональная антибактериальная терапия остается ядром современной стратегии лечения ИМП, арсенал, доступность и эффективность антибиотиков и уроантисептиков – ключевым средством ее осуществления.

Одна из главных проблем эффективного лечения ИМП в настоящее время – ежегодный рост резистентности уропатогенов и создание их полирезистентных штаммов [4]

Суть проблемы микробной резистентности

Растущая распространенность госпитальных и внебольничных инфекций мочевой системы, вызванных резистентными бактериальными патогенами, прежде всего семейства *Enterobacteriaceae*, в настоящее время – один из главных факторов, лимитирующих эффективность антибактериальной терапии [5, 6]. Нозокомиальные ИМП сегодня, пожалуй, наибольший источник и резервуар госпитальных антибиотикорезистентных патогенов [2]. К сожалению, динамика распространения антимикробной резистентности патогенных микроорганизмов значительно опережает темпы разработки новых антимикробных субстанций. Резистентность зачастую носит характер перекрестной и межгрупповой, ферменты, продуцируемые микроорганизмами для инактивации субстанции антибиотика, все чаще имеют широкий и расширенный спектр, а существующие клинические стратегии назначения антимикробных препаратов нередко определяют повышенную селекцию резистентных мутантов [6].

Существенный рост числа случаев инфекций, вызванных резистентными грамотрицательными бактериями, за последние десятилетия определяется во всем мире. Большинство микробактериальных изолятов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* в 2012 году, по данным Европейской сети наблюдения за антимикробной резистентностью (EARS-Net), было резистентно, как минимум, к одному из протестированных антибиотиков, а многие имели комбинированную резистентность к цефалоспорином III поколения, фторхинолонам, аминогликозидам [7, 8].

Основную лепту в формирование резистентности уропатогенов вносит распространение β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) среди изолятов *Enterobacteriaceae* как внутрибольничных, так и нозокомиальных ИМП [5, 9]. Выработка этих ферментов обеспечивает устойчивость бактерий к цефалоспорином III и IV поколений, монобактамам и ко-резистентность к другим классам антибактериальных препаратов, в том числе фторхинолонам, ко-тримоксазолу, тетрациклинам и аминогликозидам [5, 9, 10]. Кроме того, определен и существенный рост других типов β -лактамаз, обеспечивающих резистентность изолятов *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином расширенного спектра и карбапенемам, таких, как AmpC β -лактамаз, сериновых карбапенемаз, металло- β -лактамаз [5].

Между тем, за последние несколько лет в клиническую практику введено всего несколько антибактериальных

средств с достаточной активностью в отношении полирезистентных изолятов Enterobacteriaceae, в частности, тигециклин – первый коммерчески доступный антибиотик класса глицилциклинов с высокой активностью в отношении БЛРС-продуцирующих изолятов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, а также патогенов с полирезистентным фенотипом [6]. Существенные сложности, с которыми сталкиваются сегодня производители новейших эффективных антибактериальных субстанций, их дороговизна и ограниченная доступность, не дают надежды на то, что арсенал современных антимикробных средств в ближайшее время сможет эффективно противостоять драматическому росту распространенности полирезистентных бактериальных уропатогенных штаммов [5]. Все это определяет целесообразность пересмотра действующих стратегий антимикробной терапии. Значительное число публикаций в научной периодике последних лет отражает растущий интерес клиницистов и микробиологов к рациональному применению «старых» антибиотиков в качестве действенной альтернативы стратегии лечения заболеваний, вызванных полирезистентными микроорганизмами [11]. Пример полимиксинов показывает, что «старые» препараты, исключенные из стандартов лечения и рутинной клинической практики, могут обладать значительной активностью по отношению к полирезистентным изолятам [6]. Подобная стратегия позволяет не только оптимизировать оснащенность антибиотиками, но и сохранить высокую эффективность новых субстанций, избегать назначения молекул с известным высоким риском развития резистентности, прежде всего фторхинолонов.

Характеристика и особенности фосфомицина

Фосфомицин – известный на протяжении более 40 лет антибактериальный препарат природного происхождения – в настоящее время внесен в качестве препарата первой линии для лечения и антимикробной профилактики инфекций нижних мочевых путей в рекомендации многих профессиональных ассоциаций, включая Американскую ассоциацию акушеров и гинекологов, Американскую ассоциацию по антимикробной терапии, Европейскую и Американскую ассоциацию урологов. Фосфомицин обладает уникальным механизмом антимикробного действия за счет ингибции UDP-N-ацетилглюкозамин-энолпирувилтрансферазы – фермента, катализирующего инициальный этап синтеза бактериальной стенки [12]. Являясь антиметаболическим ингибитором, препарат препятствует формированию N-ацетилмурамовой кислоты, необходимого прекурсора пептидогликановой цепи клеточной стенки бактерии [13].

В целом, применение соединений фосфомицина в лечении инфекций, в частности при внутривенном введении, отличается подтвержденная клиническая эффективность. При инфекциях нижних мочевых путей достаточно документированной является эффективность перорального приема соединений фосфомицина. Биодоступность фосфомицина при приеме внутрь в форме фосфомицина трометамол составляет 34–65% в зависимости от приема пищи. Быстрый эффект препарата опосредован тем, что С_{max} фосфомицина в сыворотке достигается через 2–2,5 ч, а высокие концентрации в моче создаются в течение 4 ч и остаются высокими (>128 мг/л) до 48 ч после однократного приема 3 г препарата, период полувыведения 5,7 ч [14]. Препарат не связывается с белками плазмы крови. Средний объем распределения составляет 136 л. До 95% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 ч, около 5% дозы выводится с желчью. Медиана времени достижения пиковой концентрации (T_{max}) составляет 4 ч (400 мг). Пиковые концентрации в тканях достигаются позднее, чем в сыворотке, T_{max} для тканей составляет 6 ч, в то же время у пациентов с нарушениями

ми функции почек при клиренсе креатинина от 20 до 40 мл/мин T_{1/2} увеличивается до 6,4 ч, при клиренсе 5–10 мл/мин – до 11,5 ч [6].

Фосфомицин впервые идентифицирован в Испании в 1969 году в ферментативных бульонах нескольких штаммов *Streptomyces* [13] и имеет широкий спектр антибактериальной активности, а также весьма быстрый бактерицидный эффект в отношении многих грамотрицательных (прежде всего, Enterobacteriaceae и *Pseudomonas aeruginosa*, однако исключая *Acinetobacter baumannii*) и грампозитивных (таких, как *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*) аэробных бактерий [15]. В отличие от прямых конкурентов, прием соединений фосфомицина в целом отличается весьма хорошей переносимостью, минимальная токсичность [6]. Среди нежелательных реакций наиболее значимым является транзиторное повышение активности трансаминаз и диспепсические явления, проходящие вскоре после отмены препарата и не требующие специфической терапии. В целом фосфомицин является одним из наиболее безопасных и хорошо переносимых антибактериальных препаратов [16].

Около двадцати лет широкого использования фосфомицина в конечном счете привели к его вытеснению фторхинолонами в 90-х годах XX ст., растущая популярность и широкое представительство которых в качестве средств системной терапии постепенно привело к существенному сокращению назначений фосфомицина в клинической практике в начале 2000-х годов [17]. Между тем, необычайные темпы формирования резистентности уропатогенов к фторхинолонам в Европе, повсеместный рост частоты полирезистентной флоры, драматическая стагнация разработки новых антибиотиков в начале нового тысячелетия и последовательное уменьшение арсенала эффективных средств антибактериальной терапии диктуют необходимость переоценки возможностей широкого применения этого препарата в практике лечения ИМП сегодня [13].

Несмотря на продолжительный жизненный цикл, приобретенная резистентность к фосфомицину грамотрицательных палочек, особенно *E. coli*, в настоящее время встречается сравнительно редко. По этому параметру препарат соизмерим с цефтазидимом и существенно превосходит неантисинтетические цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные аминопенициллины и фторхинолоны [18].

Природную устойчивость к препарату имеют неферментирующие грамотрицательные палочки, в частности *P. aeruginosa*, внутриклеточные возбудители, а также анаэробы. В силу того, что фосфомицин не относится к какой-либо группе антибиотиков, а стоит особняком, он не имеет перекрестной резистентности с другими антибактериальными препаратами, поэтому к препарату могут оказаться чувствительными госпитальные полирезистентные штаммы, включая VRE (ванкомицинрезистентный энтерококк) [16, 18]. Научные работы последних лет демонстрируют возобновление интереса к фосфомицину как в качестве препарата для лечения ИМП, так и при системных инфекциях, в том числе вызванных мультирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий, прежде всего Enterobacteriaceae, в связи с его активностью среди значительного процента этих штаммов [6]. Между тем, клинические и экспериментальные данные относительно использования препарата при таких инфекциях во многом разрознены, а количество их в настоящее время все еще недостаточно.

Систематизация современных научных данных относительно механизмов и частот бактериальной резистентности к фосфомицину, исследований потенциала формирования резистентности и селекции устойчивых мутантных штаммов является ключевым моментом для определения дальнейших перспектив этого препарата в клинической практике, а также

несет в себе возможность улучшения перспектив лечения и качества жизни больных с ИМП в свете широкого распространения БЛРС-продуцирующих изолятов [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы методы семантической оценки и системного анализа научной литературы по проблеме частоты, структуры, механизмов и биологической цены формирования бактериальной резистентности к фосфомицину, а также эффективности фосфомицина в лечении ИМП. Поиск данных проводили с использованием электронных баз данных NIH-NCBI, PubMed [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фосфомицин обладает достаточной доказательной базой применения, включая значительное количество клинических (76 начиная с 1973 г.) и *in vitro* исследований. Одно из первых системных клинических исследований широкого применения фосфомицина в Испании выявило формирование резистентности в 3% из 959 случаев его применения, в том числе в 10% из 86 случаев заболеваний, вызванных *P. aeruginosa*. Именно такие частоты резистентности микроорганизмов сохранялись стабильными в течение десятилетий приема фосфомицина в странах Западной Европы [11, 20].

Сравнительная клиническая эффективность фосфомицина в лечении инфекций нижних мочевых путей

За время применения в клинической практике проведено порядка 30 контролируемых клинических исследований применения пероральной формы фосфомицина при остром цистите, а также опубликованы результаты трех мета-анализов по данной проблеме [6, 15, 18, 21–47]. Прием разовой дозы 3 г препарата оценивали в сопоставлении с хинолонами и фторхинолонами – норфлоксацином [21, 24, 29, 30, 33, 34, 39], ципрофлоксацином [38, 48], офлоксацином [26], пефлоксацином [37], пипемидовой кислотой [34], аминопенициллинами [25] и аминогликозидами [23], а также триметопримом [28] и сочетанием сульфаметоксазола/триметоприма [27]. Исследования проводили как в сопоставлении с режимом однократного приема препаратов групп сравнения – офлоксацина [26], норфлоксацина [33], триметоприма [28] и амикацина [23], так и при их системном приеме в течение 3–7 сут, раздельно при ИМП в группах пременопаузальных женщин, в постменопаузе, среди девочек-подростков и даже среди мужчин [21–23]. Также существуют пять контролируемых исследований применения фосфомицина у беременных, в том числе при асимптомной бактериурии [41–45].

В мета-анализе М.Е. Falagas, Е.К. Vouloumanou с соавторами, проведенном в 2010 г. и обобщившем результаты 27 контролируемых рандомизированных исследований, включая изучение эффективности фосфомицина в различных клинических ситуациях, авторами подтверждена высокая клиническая и микробиологическая эффективность препарата и сделан вывод о целесообразности и перспективности применения фосфомицина в качестве препарата первого ряда при лечении острого цистита, в том числе у детей и беременных [47].

К.Б. Колонтарев, А.В. Зайцев, Д.Ю. Пушкарь в недавнем мета-анализе и при сравнительной оценке методов лечения острого цистита, отмечают соизмеримую эффективность и более высокую безопасность фосфомицина в сравнении с фторхинолонами, цефалоспоридами и аминогликозидами [18].

В целом, в результате всех клинических исследований применения фосфомицина при ИМП подтверждена его вы-

сокая клиническая и лабораторная эффективность, независимо от давности исследования, клиническое и лабораторное выздоровление достигало в среднем 96%, статистически более высокая излечиваемость достигалась по отношению к группам, принимавшим триметоприм и пипемидовую кислоту [28, 47].

Другим выводом на основании данных всех исследований стала подобная либо лучшая переносимость фосфомицина по отношению к группам, принимающим препараты сравнения, более высокий профиль его безопасности, возможность использования у беременных и в педиатрической практике, а также, несомненно, более высокое удобство приема. Кроме того, достигнута сопоставимая с конкурентами или более высокая (практически во всех случаях однократного приема препаратов групп сравнения) эрадикация возбудителей при неосложненном остром цистите.

Помимо антибактериальной терапии, другой общепризнанной нишей фосфомицина является антибактериальная профилактика, в том числе продолжительная антибактериальная профилактика при рецидивирующих ИМП и антибактериальная профилактика при инвазивных исследованиях и эндоскопических операциях на нижних мочевых путях. Работ, посвященные этой проблеме, все еще ограниченное количество. Значительный опыт однократного приема 3 г фосфомицина при цистоскопии и эндоскопических оперативных вмешательствах накоплен в Японии, в клинике Токійского университета и медицинского колледжа Киото. Авторами проведен ретроспективный сравнительный анализ приема фосфомицина перед эндоскопическими и открытыми операциями на нижних мочевых путях с учетом данных культуральных исследований мочи и бактериологического контроля раневой инфекции после операций и сделан вывод о высокой эффективности однократного предоперационного приема антибиотика [49–51]. Целесообразность такого подхода при проведении комплексного уродинамического исследования и эндоскопических оперативных вмешательствах подтверждена и в исследованиях авторов из России с клинической эффективностью 85–92,3% [16, 52].

Определяя перспективу применения фосфомицина в терапии ИМП, критически важно рассмотреть существующие данные по частоте и механизмам формирования бактериальной антибиотикорезистентности к клинически значимым уропатогенам.

Механизмы формирования резистентности к фосфомицину

Описано несколько механизмов формирования резистентности к фосфомицину, включая уменьшение поглощения, модификацию целевой зоны и инактивацию антибиотика.

Исследование Suárez и Mendoza в отношении резистентности фосфомицина, опубликованное в 1991 году, показало, что в большинстве бактериальных видов устойчивость вызвана генами, опосредованными плазмидами [53]. В настоящее время плазмидная резистентность к фосфомицину определена в качестве основной причины устойчивости к препарату *Escherichia coli* (*fosA*, *fosA3*, *fosC*), *Enterobacter cloacae* (*fosA2*), *Klebsiella pneumoniae* (*fosA*, *fosA3*), *Staphylococcus* spp. (*fosB*) и *Enterococcus faecium* (*fosB3*) [46, 54, 55]. Другим изученным фактором, определяющим устойчивость микроорганизмов к фосфомицину, является формирование хромосомно-резистентных мутантов [53]. Хромосомные мутации могут влиять на функцию мембранных транспортных систем, вызывая существенное снижение внутриклеточной концентрации препарата. У *Escherichia coli* описано наличие двух различных транспортных систем усвоения фосфомицина, глицерол-3-фосфатного (GlpT) транспорта и гексозо-фосфатного транспорта (UhpT). Мутации, действующие экс-

Динамика резистентности к фосфомицину в Европейских контролируемых исследованиях

Исследование, страна и годы проведения	Тип и характеристика изолятов уропатогенов	Процент изолятов, резистентных к фосфомицину		
		Начало исследования	Конец исследования	Динамика резистентных изолятов
Damaso et al., 1977 [63] Испания, 1973-1975	5329 изолятов (77% гр-; 23% гр+)	Гр+: 37% Гр-: 64%	Гр+: 42,5% Гр-: 67,4%	Гр+: 5,5% Гр-: 3,4%
Philippon et al., 1996 [64] Франция, 1991-1995	11816 изолятов E.coli из одной больницы (90,5% изоляты мочи, 9,5% крови)	2%	1%	1%
Bert et al., 1997 [65] Франция, 1989-1996	3876 изолятов P.aeruginosa из одной больницы (изоляты различной локализации, всего 17,6% уропатогенов)	72%	67%	5%
Schito, 2003 [66] 19 Италия, 1990 и 2000гг.	Изоляты E.coli	1%	1%	0
Gobernado, 2003 [61] Испания, 1973, 1977, 1981, 1985, 1992 и 2002 гг.	Более 15 000 изолятов различных уропатогенов (точное число не указано)	S.aureus: 12% E.faecalis: 10% Klebsiella spp.: 21% Enterobacter spp.: 56% S.marcescens: 3% Salmonella spp.: 1% P.mirabilis: 18% M.morganii: 60% P.aeruginosa: 29% E.coli: 1%	S.aureus: 6% E.faecalis: 11% Klebsiella spp.: 13% Enterobacter spp.: 32% S.marcescens: 13% Salmonella spp.: 1% P.mirabilis: 13% M.morganii: 63% P.aeruginosa: 23 % E.coli: 1%	S.aureus: -6% E.faecalis: 1% Klebsiella spp.: -8% Enterobacter spp.: -24% S.marcescens: 10% Salmonella spp.: 0 P.mirabilis: -5% M.morganii: -3% P.aeruginosa: -6% E.coli: -15%
Rodríguez Lopez et al., 2005 [67] Испания, 1997-2003гг.	Различные изоляты внебольничных уропатогенов больных с ИМП	592 гр- изолятов: 4,2% 479 E.coli: 1% 51 P.mirabilis: 6% 42 K.pneumoniae: 7% 20 P.aeruginosa: 71%	1519 гр- изолятов: 7,1% 1210 E.coli: 2% 140 P.mirabilis: 12% 118 K.pneumoniae: 28% 51 P.aeruginosa: 67%	Все гр- изоляты: 2,9% E.coli: 1% P.mirabilis: 6% K.pneumoniae: 21% P.aeruginosa: +4%
Lorente Garán et al., 2005 [68] Испания, 1997-2001	Различные изоляты внебольничных уропатогенов больных с ИМП	1184 E.coli: 0,6% 31 P.mirabilis: 19,3% 63 K.pneumoniae: 11,1%	1289 E.coli: 1,3% 61 P.mirabilis: 9,2% 93 K.pneumoniae: 15,1%	E.coli: 0,7% P.mirabilis: -9,5% K.pneumoniae: 4%
Junquera et al., 2005 [69] Испания, 1994-2001	14319 изолятов уропатогенных штаммов E.coli в одном госпитале	1056 всего E.coli: 2,4%, в том числе 192 E.coli внебольничных изолятов: 2,6% 1842 E.coli нозокомиальных изолятов: 1,0%	1666 всего E.coli: 1,6%, в том числе 586 E.coli внебольничных изолятов: 2,4% 1080 E.coli нозокомиальных изолятов: 1,2%	Всего E.coli: -0,8%, в том числе E.coli внебольничные изоляты: -0,2% E.coli нозокомиальные изоляты: 0,2%
Honderlick et al., 2006 [70] Франция, 2000-2005	17176 изолятов в одном госпитале: 87,6% Enterobacteriaceae 8,6% Staphylococcus spp., 3,9% Enterococcus spp.	4633 изолятов: 11,5% 2248 Enterobacteriaceae: 5,7% (в том числе 1675 E.coli: 1%) 265 Staphylococcus spp.: 24%	4859 изолятов: 7,2% 2415 Enterobacteriaceae: 10,6% (в том числе 1657 E.coli: 1,3%) 218 Staphylococcus spp.: 38%	Все изоляты: -4,3% Enterobacteriaceae: 4,9% (в том числе E.coli: 0,3%) Staphylococcus spp.: 14%
Gamero Delgado et al., 2007 [71] Испания, 2000-2005	3019 изолятов P. aeruginosa (2532 от стационарных и 487 от амбулаторных пациентов) в одной больнице	57%	61%	4%
Andreu et al., 2008 [72] Испания, 2000 г. и 2006 г.	Изоляты внебольничных возбудителей ИМП (15 лабораторий в 9 регионах)	745 изолятов E.coli: 0,6%	2189 изолятов E.coli: 1,7%	1,1%
Oteo et al., 2009 [73] Испания, 2003-2008	17602 изолятов E.coli, в том числе 575 – продуцирующие БЛРС	Все изоляты E.coli: 1,6% БЛРС-продуцирующие E.coli: 2,2%	Все изоляты E.coli: 3,8% БЛРС-продуцирующие E.coli: 21,7%	Все изоляты E.coli: 2,2% БЛРС-продуцирующие E.coli: 19,5%

прессию этих систем, формируют резистентность патогенов к фосфомицину. К тому же результату ведет повреждение биологических систем, регулирующих экспрессию этих транспортов, снижение внутриклеточного уровня цАМФ как результат специфической мутации гена *ptsI* и нарушение активации *uhpT* в ответ на специфическую стимуляцию как результат мутаций гена *uhpA* [56].

Другой механизм формирования резистентности к фосфомицину подразумевает модификацию структуры бактериального фермента *MurA* *E.coli*, к цистеин-115-остатку которого ковалентно соединяется фосфомицин. Замена цистеина в целевой зоне действия препарата на аспарат результируется в стойкой резистентности к антибиотикам, сходные нарушения структуры *MurA* существуют у микроорганизмов с естественной резистентностью к фосфомицину, например *Vibrio fischeri*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Chlamydia trachomatis*. Замена других аминокислот фермента *MurA* *E. coli* (*Asp369Asn* and *Leu370Ile*), а также нарушение его экспрессии могут также быть причинами формирования фосфомицин-резистентного фенотипа [56].

Кроме того, резистентность к фосфомицину может быть результатом присутствия ферментов, инактивирующих антибиотик посредством добавления аминокислотных остатков или H_2O в его окисланное кольцо. Описано три основных гена, кодирующих эти ферменты: *fosA* кодирует глутатион-S-трансферазу, *fosB* – L-цистеиниолтрансферазу и *fosX* – эпоксидгидролазу, гены *fosA* и *fosB* находятся в бактериальных плазмидах, *fosX* – хромосомальный ген *Listeria monocytogenes* [57].

У некоторых уропатогенов, в частности, *P. aeruginosa*, определена АТФ-зависимая резистентность к фосфомицину [58]. Механизм ее формирования все еще не изучен, предполагается, что ферментная деградация фосфомицина в этих случаях может быть обусловлена присутствием фосфомицинкаиназ – специфических ферментов, инактивирующих антибиотик, которые достоверно присутствуют у фосфомицин-продуцирующих бактерий, в частности *Streptomyces* spp. (*FomA* и *FomB*) и *Pseudomonas syringae* (*FosC*), и защищают клеточный состав самих клеток-производителей фосфомицина от его разрушающего воздействия [59]. *FomA* катализирует фосфорилицию фосфомицина в неактивный монофосфат, *FomB* – в дифосфат, *FosC* по структуре и действию подобна *FomA*. Все эти реакции энергозависимы и проходят в присутствии АТФ [60].

Частота формирования резистентности

Резистентные к фосфомицину мутантные изоляты *in vitro* формируются достаточно быстро. По данным серии исследований, проведенных во Франции в 1974–1975 гг., только 7,3% изолятов госпитальных уропатогенов не развивают приспособительных мутаций к фосфомицину, в то время как более 50% изолятов имеют частоту мутаций от 1×10^{-7} до 1×10^{-6} клеток [61]. Частота формирования резистентных мутантов к *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* существенно выше, чем по отношению к *E.coli*. Сопоставление частот формирования резистентности *in vitro* и *in vivo*, используя модель легочной инфекции с *P. aeruginosa* выявило сопоставимые цифры частот мутаций (около 1×10^{-7}) [62].

В то же время, клинические данные рандомизированных контролируемых исследований относительно формирования резистентных к фосфомицину мутантов, основанные на использовании фосфомицина трометамола при однократном приеме больными с инфекциями нижних мочевых путей, показывают весьма низкие частоты резистентности уропатогенов даже при повторных курсах терапии [4] (таблица). Недавний мета-анализ серии исследований, проведенный в 2010 г. М.Е. Falagas, Е.К. Vouloumanou, не выявил формирования резистентности уропатогенов во всех включенных клиничес-

ких исследованиях с фосфомицином, в ходе которых такая оценка проводилась [47]. Данные десяти более ранних других клинических исследований, проведенных с 1976 по 1992 г. и оценивающих развитие резистентности к фосфомицину в ходе лечения, представили формирование устойчивости у уропатогенов при ИМП в 0–1%, а бактериальной флоры при инфекциях другой локализации (остеомиелит, респираторные инфекции, острый отит) в 2,3–% случаев [62]. Интересно, что даже при эстраурологической патологии, формирование резистентности по данным всех клинических исследований происходило по отношению к *P.aeruginosa*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp, при этом развитие резистентных штаммов существенно чаще происходило по отношению к *P.aeruginosa*. Drosos E. Karageorgopoulos, Rui Wang и соавторы, авторы масштабного системного анализа резистентности к фосфомицину, в котором проанализированы данные всех опубликованных на 2012 г. исследований устойчивости к этому антибиотику, не выявили клинических данных формирования резистентности уропатогенных штаммов *E.coli* [62]. Данный факт особенно важен исходя из структуры этиологии неосложненных ИМП, где представители *Enterobacteriaceae* занимают львиную долю – до 95%, включая *E.coli* от 77% до 89% по данным исследований ARESA (2003–2006) и EARS (2002–2009) [4, 7].

Исследования воздействия фосфомицина на фекальную флору выявили некоторое изменение соотношения микроорганизмов-колонизаторов в пользу изолятов *Klebsiella* и *Enterobacter* с последующей реверсией этих изменений в течение 28 дней после окончания приема антибиотика [62]. Сравнительные исследования приема фосфомицина (3 г однократно), цiproфлоксацина (250 мг 2 раза в день – 3 сут), нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день – 7 сут), не выявили спустя 28–40 сут резистентных штаммов фекальной *E.coli* в группе фосфомицина и нитрофурантоина, в то время, как цiproфлоксацин-резистентные бактерии определялись у 8% пациентов, принимавших цiproфлоксацин [48].

Интересно, что развитие резистентности к фосфомицину в бактериальной популяции совершенно не коррелирует с мутационной частотой популяции. Гипермутабельные штаммы имеют выше вероятность развития вредных мутаций, но не тех, которые ассоциированы с фосфомицин-резистентностью. Развивающиеся мутации не могут влиять на пролиферацию антибиотикорезистентных штаммов [62].

Несмотря на давность и широкое внедрение в клиническую практику, сравнительно высокую частоту формирования резистентности *in vitro*, чувствительность патогенной флоры к фосфомицину не претерпела существенных изменений с момента начала применения препарата. В Японии, где фосфомицин широко использовался для лечения системных инфекций, результаты двух масштабных исследований свидетельствуют об отсутствии изменений чувствительности изолятов к препарату за почти 25 лет его применения [14]. Системный анализ данных 12 европейских исследований, отражающих динамику чувствительности к препарату среди различных патогенов, несмотря на широкое пероральное и парентеральное применение фосфомицина в странах-участницах исследований (Испания, Италия, Франция), не показал существенной разницы чувствительности к фосфомицину среди всех патогенных микроорганизмов, оценка которых проводилась с начала до конца наблюдений, начиная с внедрения препарата в 1977 году [74]. Ни в одном из указанных исследований, затрагивающих весь период применения препарата, чувствительность *E.coli* к препарату не уменьшалась более чем на 2,2% [62]. Относительно *P.aeruginosa*, одно из исследований показало снижение чувствительности на 4% за 5 лет, в то время как остальные три исследования напротив указали на некоторое повышение чувствительности к препарату со временем [58]. Часть исследова-

телей отмечают взаимосвязь низкой резистентности к препарату со значительным снижением его потребления в начале 2000 гг. из-за растущей популярности фторхинолонов и нитрофуранов. С другой стороны, масштабные исследования резистентности к препарату в Испании в 1973–1975 гг. никак не подтвердили формирования устойчивости уропатогенов в зависимости от потребления препарата в рамках одного учреждения или целой страны [14].

Биологическая цена резистентности к фосфомицину

Отсутствие корреляции данных о резистентности к фосфомицину *in vitro* и клинических результатов, существенные отличия интерпретации значительно более низкой устойчивости в клинических исследованиях, на сегодняшний день интерпретируется как биологическая цена бактериальной мутационной резистентности к фосфомицину [75]. Современные исследования биологической цены резистентности к фосфомицину патогенных штаммов *Enterobacteriaceae* выявили интересную закономерность: мутантные резистентные изоляты имеют существенно более низкую скорость роста, чем их фосфомицин-чувствительные родительские штаммы [75]. Такую закономерность неоднократно описывали в отношении *E. coli*, а также *K. pneumoniae* и *Proteus mirabilis* [76]. Две группы исследователей также указывают на сниженную способность к адгезии фосфомицин-резистентных уропатогенных мутантов на уротелиальные клетки мочевого тракта. Предпринятые экспериментальные и клинические исследования для подтверждения таких данных подтвердили первоначальные результаты: два фосфомицин-резистентных штамма в эксперименте были существенно менее вирулентны к мышам, чем их фосфомицин-чувствительные родители, а клиническое многоцентровое рандомизированное исследование фосфомицина в сравнении с доксициклином в качестве антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургической практике показало, что продолжительный системный прием фосфомицина, хотя и вызывает некоторый рост резистентности фекальных культур (с 9% до 17%), но в конечном счете число резистентных штаммов в послеоперационной ране остается стабильно первоначальным вследствие существенного снижения их вирулентности и способности вызывать инфицирование [62]. Суммируя полученные данные, можно сделать вывод, что приобретение фосфомицин-резистентности уропатогенами *Enterobacteriaceae* существенно влияет на их вирулентность по отношению к органам мочевой системы, так как скорость роста и способность к адгезии на уротелии – ключевые моменты, обеспечивающие их персистенцию в мочевом тракте [57, 62].

Другой интересный факт, относящийся к резистентным формам *P.aeruginosa*, заключается в том, что приобретение патогенным штаммом любого из двух механизмов резистентности к фосфомицину (сверхэкспрессия *fosA* или мутация в *glpT*) существенно снижает число устойчивых клеток-персистеров (субпопуляционные резистентные клетки), являющихся важным звеном формирования бактериальных биопленок [60]. De Groote V.N., Fauvart M., Kint C.I. et al. описали в недавнем исследовании, что эти самые персистеры *P.aeruginosa*, приобретая один из механизмов резистентности к фосфомицину, утрачивали резистентность к фторхинолонам, в частности офлоксацину [58, 60]. Подобные данные могут послужить новой вехой в формировании теоретических основ принципиальной стратегии лечения инфекций, связанных с бактериальными биопленками [77], – микробными сообществами, отличающимися на порядки более высокой антибиотикорезистентностью по отношению к свободно плавающим планктонным бактериальным клеткам [78]. Высокая плотность межклеточных взаимоотношений и плазмидного обмена в микробном сообще-

стве биопленки и известные экологические закономерности возникновения и развития биопленок, наряду с современными воззрениями на их роль в катетер-ассоциированных инфекциях придают таким научным данным приоритетное, чрезвычайно важное значение [77].

Отражая причину биологической цены мутационной антибиотикорезистентности к фосфомицину, можно говорить о подтвержденной потере резистентными уропатогенами важных клеточных функций – снижения поглощения глицерол-3-фосфата, необходимого метаболита гликолиза и фосфолипидного биосинтеза *E.coli*, как результат мутаций *glpT*, а также нарушения транспорта многих углеводов за счет мутаций *ptsI* [75]. Мутации связанных с фосфомицин-резистентностью генов *ptsI* и *суаА* снижают уровень цАМФ в клетке с соответствующим снижением активности и способности адгезии к эпителию. Помимо *E.coli*, такой же механизм влияния резистентности на вирулентность продемонстрирован у *Shigella flexneri* и *Salmonella typhimurium*. В отношении *P.aeruginosa*, в настоящее время доказанным является лишь один, *GlpT*-путь мутаций, связанных с фосфомицин-резистентностью [79]. Большинство путей формирования фосфомицин-резистентности являются энергозатратными, снижая энергетический ресурс бактериальной клетки, необходимый для других ее функций. Кроме того, установлено, что приобретение патогенными изолятами наиболее изученного типа мутаций, связанных с изменением структуры *MurA*, белка-мишени комплементарного связывания фосфомицина, является причиной ущербного синтеза бактериальной клеточной стенки, что ведет к морфологическим и функциональным изменениям. В то же время сам белок *MurA* является необходимым для ряда клеточных функций *E.coli*. [62]

Факторы, влияющие на уровень резистентности

Как видно, биологическая цена фосфомицин-резистентности весьма высока, во многих ситуациях для сохранения вирулентности патогены нуждаются в дополнительных мутациях для ее компенсации. С позиций микробиологии и генетики, формирование сразу нескольких мутаций в одном штамме одновременно (для параллельного приобретения механизмов антибиотикорезистентности и компенсации их биологической цены снижения вирулентности) весьма маловероятно [80]. Селекция штаммов с симультанной резистентностью и вирулентностью в присутствии фосфомицина статистически возможна лишь в условиях низких концентраций антибиотика и недостаточной длительности его экспозиции. Исследования A. Ferrara, G.B. Migliori, P.D. Piccioni и соавторы показали обратную зависимость частоты формирования резистентных изолятов от концентрации препарата *in vitro* [81]. Интересно, что при концентрации фосфомицина 2000 мг/л резистентных штаммов не было вообще, в то время как при 250 мг/л резистентные мутанты были определены во всех штаммах *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, большинстве штаммов *Proteus spp.* и ни одном из штаммов *E.coli*. Непосредственную корреляцию концентрации и экспозиции препарата с чувствительностью уропатогенов на *in vitro* модели цистита показал в 1986 г. D. Greenwood к подобным выводам пришли и другие исследователи данного феномена [62].

В целом, подверженность микроорганизма различным концентрациям антибиотика может формировать различные типы мутаций, что реализуется в различных уровнях резистентности [80]. Концентрация антибиотика, для возникновения резистентности, к которому бактериям придется приобрести две разных мутации носит название концентрации, подавляющей мутации (КПМ). Известно, что экспозиция бактерий в концентрациях, близких к минимальной подавляющей концентрации, является фактором, индуцирующим так называемый SOS-ответ, стимулирующий мутагенез в со-

седних клетках [68]. В целом, резистентные мутанты появляются только при определенных концентрациях, начинающихся с момента, когда наступает угнетение роста микроорганизмов (примерно соответствует минимальной ингибирующей концентрации) и продолжают до КПМ. Это одна из причин, по которым использование максимальных рекомендованных дозировок фосфомицина является наиболее рациональным, в особенности при лечении системных инфекций.

Частота развития мутационной резистентности к фосфомицину находится в непосредственной зависимости от pH среды. Показано снижение риска развития мутационной резистентности при подкислении среды, в особенности при снижении pH менее 6,0 [62]. Известно, что кислая среда отрицательно влияет на способность уропатогенных штаммов Enterobacteriaceae к пролиферации, приводит к повышению энергозатратности процессов внутриклеточного транспорта и ограничивает адгезионные свойства E.coli по отношению к эпителиальным клеткам. По всей видимости, применение фосфомицина в среде с низкой pH способно повысить эффективность продолжительных курсов приема антибиотика, в частности, при продолжительной антибактериальной профилактике рецидивирующих ИМП.

Снижение частоты спонтанных мутаций и улучшение результатов лечения возможно при использовании сочетанного лечения фосфомицином и другими антибактериальными агентами [76], выбор которых должен основываться на антимикробной активности по отношению к штамму возбудителя, а также потенциальной синергии и специфических данных о предупреждении развития резистентности [62]. Наиболее изученным в лечении грамотрицательной флоры является синергизм карбапенемов, колистина, тигециклина и аминогликозидов в комбинации с фосфомицином [82, 83], причем аминогликозиды и тигециклин проявляют также активность в препятствовании развития резистентности к фосфомицину, данный эффект является видоспецифичным [62, 82, 83].

В целом, в комплексной многофакторной биологической системе, которой является инфекционный процесс у человека, вероятность развития резистентности во время приема фосфомицина достоверно зависит от скорости эрадикации инфекционного агента, что в свою очередь зависит от фармакокинетических и фармакодинамических параметров препарата в отношении специфических локализаций и типа инфекции, а также состояния защитных систем организма-хозяина и эффективности иммунного ответа [84]. Уровень резистентности к антибиотику, проявляемый клетками-мутантами, в свою очередь, является важным компонентом исхода терапии фосфомицином. Так как биологическая цена приобретения бактерией мутационной резистентности зависит от задействованных специфических биологических систем, генетического фона и условий окружающей среды [85], очевидно, она может быть видо- и штаммоспецифичной и зависеть от характера течения инфекционного процесса (острый, хронический, катетер-ассоциированный). Все еще остается не оцененной клиническая значимость биологической цены приобретения фосфомицин-резистентности в отношении исхода лечения препаратом, равно как и вероятность развития компенсаторных мутаций во время лечения [62].

Заключение

Недавние научные данные формируют новое представление относительно механизмов формирования бактериальной антибактериальной резистентности к фосфомицину. В настоящее время известны, как минимум, четыре основных пути ее формирования: специфическое уменьшение поглощения фосфомицина клетками, ограничение его внутриклеточного транспорта, мутации в структуре белка мишени действия антибиотика и ферментная инактивация

оксианового кольца антибиотика. Селекция резистентных к фосфомицину микроорганизмов происходит в диапазоне от минимальной ингибирующей концентрации до концентрации, подавляющей мутации, при которой патогены должны формировать минимум две мутации в противовес эффекту антибиотика [86]. В отношении фосфомицина отсутствует корреляция частот резистентности in vitro и в клинике, наблюдения за резистентностью патогенных изолятов в клинических исследованиях за последние четыре десятилетия применения препарата демонстрирует стабильно низкие значения показателей резистентности в клинической практике, в том числе в странах, где препарат использовали в системной терапии инфекционных заболеваний. Существенно более низкие показатели резистентности по отношению к in vitro, по крайней мере частично, связаны с биологической ценой формирования резистентности патогенов, механизмы которой отрицательно влияют на метаболизм, активность, пролиферацию и вирулентность бактериальной клетки, снижают число клеток-персистеров бактериальных биопленок и увеличивают чувствительность бактерий к другим антибиотикам, как минимум, P.aeruginosa к фторхинолонам [60, 78]. Отрицательно влияют на формирование резистентности кислая среда, длительность экспозиции КПМ антибиотика.

ВЫВОДЫ

Несмотря на сравнительно длинный «жизненный путь», спустя четыре десятилетия после внедрения в клиническую практику, фосфомицин остается эффективным средством антибактериальной терапии ИМП со стабильно низкими клиническими паттернами резистентности уропатогенов, прежде всего в среде Enterobacteriaceae. Препарат является средством выбора для эмпирической терапии острого цистита у женщин в преклимактерии, обладая сопоставимой и более высокой эффективностью, существенно более высоким удобством приема, чем нитрофураны, фторхинолоны, защищенные аминопенициллины. Биологическая цена формирования патогенными штаммами резистентности к фосфомицину – существенное снижение бактериальной вирулентности за счет редукции адгезионных свойств к уротелию, уменьшения клеточной активности и ограничения пролиферации клеток. По крайней мере два механизма приобретения бактериальными штаммами резистентности к фосфомицину ассоциированы с повышением чувствительности патогенов к фторхинолонам, в том числе в биопленках. Полученные новые данные о снижении вирулентности патогенов при приобретении мутационной бактериальной резистентности к препарату, синергии препарата с другими антибактериальными средствами, уникальном механизме действия фосфомицина, определяют несомненные научные и практические интересы его использования в дальнейшем, в частности, в отношении мультирезистентных бактериальных штаммов.

Результируя практические рекомендации, изложенные в изученной литературе, следует кратко изложить ключевые векторы, связанные с применением фосфомицина:

1. Фосфомицин является средством выбора при эмпирической терапии неосложненных инфекцией мочевых путей (ИМП), прежде всего – острым цистите, превосходя по безопасности и удобству применения фторхинолоны, нитрофураны, ингибиторзащищенные аминопенициллины.

2. Для обеспечения высокой эффективности терапии, поддержания концентрации, подавляющей мутации и снижения частот формирования антибиотикорезистентности в лечении неосложненных ИМП целесообразно применять рациональную дозу и длительность лечения – 3 г фосфомицина 1 раз в день № 1–2.

3. Препарат обладает доказательной базой и необходимым объемом рекомендаций для использования в качестве антибактериальной профилактики при эндоскопических вмешательствах и инвазивных методах диагностики на нижних мочевых путях.

4. Существует достаточная доказательная база применения фосфомицина для лечения цистита и асимптомной бактериурии при беременности.

5. Подкисление мочи является фактором, снижающим риск развития резистентности уропатогенами и повышающим эффективность лечения. Это достигается ограничением продуктов со щелочными остатками и дополнительным введением в пищу продуктов с кислотными валентностями. Потребление ягод и препаратов из клюквы вместе с фосфомицином может повысить результаты лечения рекуррентных и рецидивирующих ИМП.

6. При рекуррентных циститах, часторецидивирующей ИМП назначение фосфомицина целесообразно в режиме продолжительной антибиотикопрофилактики с пероральным приемом 3 г препарата каждые 10 дней.

7. Ввиду высокого профиля резистентности при инфекциях мочевой системы, вызванных *P. aeruginosa* и ассоциированных с ним (повторные операции, нейрогенная дисфункция мочевой системы, аномалии нижних мочевых путей, длительное стояние дренажей), эмпирическое назначение без данных антибиотикограммы фосфомицина нецелесообразно.

8. При рецидивирующих ИМП, катетер-ассоциированных инфекциях, чувствительных к фосфомицину, прием препарата целесообразно чередовать с назначением фторхинолонов даже при отрицательных культуральных паттернах чувствительности уропатогенов к последним.

9. Для предупреждения формирования резистентных штаммов и обеспечения максимальной эффективности лечения целесообразно комбинировать фосфомицин с другими антибиотиками бактерицидного действия. Синергизм эффекта фосфомицина определен в отношении аминогликозидов и тигециклина.

Ренесанс фосфомицину в лікуванні інфекцій сечових шляхів на тлі повсюдного зростання резистентності уропатогенів: системний аналіз

М.В. Шостак, Ф.І. Костев, Р.В. Савчук

Незважаючи на порівняно довгий життєвий цикл, через 40 років після впровадження в клінічну практику, фосфомицин залишається ефективним засобом антибактеріальної терапії інфекцій сечових шляхів (ІСП) зі стабільно низькими клінічними патернами резистентності, насамперед у середовищі Enterobacteriaceae. Формування резистентності уропатогенів до фосфомицину – головне питання щодо перспектив його клінічного застосування в урології. Ми провели системний аналіз доступних доказових даних щодо частоти і механізмів мутаційної резистентності уропатогенів до фосфомицину. Біологічна ціна придбання патогенами резистентності до фосфомицину – зниження адгезійних властивостей до уротелію, зменшення клітинної активності і обмеження проліферації клітин. Отримані нові дані про зниження вірулентності патогенів під час придбання мутаційної резистентності, синергії препарату з іншими антибактеріальними засобами, про унікальний механізм дії фосфомицину визначають безсумнівні наукові та практичні інтереси його використання надалі, в тому числі щодо мультирезистентних бактеріальних штамів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, фосфомицин, уропатогени, інфекція сечової системи, полірезистентні штами, *E.coli*, цистит.

Renaissance fosfomycin in the treatment of urinary tract infections against the backdrop of the widespread growth of uropathogens resistance: a systematic analysis

M.V. Shostak, F.I. Costev, R.V. Savchuk

Despite the relatively long life cycle, 40 years after introduction into clinical practice, fosfomycin is an effective antibiotic treatment of UTI with stable low clinical resistance patterns, especially among Enterobacteriaceae antibiotic-resistant uropathogens. The emergence of resistance during therapy is currently a main concern regarding the clinical usage of fosfomycin in urology. We have evaluated the available evidence regarding the mechanisms and the frequency of mutational resistance to fosfomycin in uropathogens and data regarding the emergence of resistance in clinical studies. Biological cost for formation of fosfomycin resistance – a significant reduction of bacterial virulence due to the reduction of adhesive properties to urothelium, reduction of cell activity and limitation of cells proliferation. Acquired new data concerning the virulence lowering in case of acquired mutational resistance, drugs synergy while combining fosfomycin with other antibiotics and unique mechanism of drug action. All listed have determined indubitable practical and scientific interests of fosfomycin utilization in the future, particularly in respect of multiresistant bacterial strains.

Key words: antibiotic-resistant, fosfomycin, uropathogen, urinary tract infection, multiresistant bacterial strains, *E.coli*, cystitis.

Сведения об авторах

Шостак Максим Владимирович – кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65074, г. Одесса, ул. Малиновского, 71а; тел.: (048)777-46-36. E-mail: Max.shostak@gmail.com

Костев Федор Иванович – кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65074, г. Одесса, ул. Малиновского, 71а; тел.: (048) 249-13-53. E-mail: Prof.kostev@gmail.com

Савчук Руслан Валерьевич – кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65074, г. Одесса, ул. Малиновского, 71а; тел.: (048) 777-46-36. E-mail: Savrus7@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Saadeh S.A., Mattoo T.K. Managing urinary tract infections // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1967–1976.
2. Grabe M. et al. Guidelines on Urological Infections // *Update.* 2011. – P. 1–112.
3. Chenoweth C.E., Saint S. Urinary Tract Infections // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 25. – P. 103–115.
4. Schito G.C. et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 34. – P. 407–413.
5. Zahar J.-R. et al. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2009. – Vol. 10. – P. 172–180.
6. Cassir, Nadim, Jean-Marc Rolain and P.B.A. New Strategy to Fight Antimicrobial Resistance: The Revival of Old Antibiotics // *Front. Microbiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 551.
7. Gagliotti C. et al. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*? bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. 2009. – P. 1–5.
8. European Centre for Disease Prevention and Control [Online]. URL: <http://www.ecdc.europa.eu/>.
9. Pitout J.D., Laupland K.B. Extended-spectrum??-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern // *Lancet Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 8. – P. 159–166.
10. Diene S.M. et al. The rhizome of the multidrug-resistant enterobacter aerogenes genome reveals how new «Killer

- Bugs» are created because of a sympatric lifestyle // *Mol. Biol. Evol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 369–383.
11. Falagas M.E. et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review // *Lancet. Infect. Dis.* Elsevier Ltd, 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 43–50.
 12. Michalopoulos A.S., Livaditis I.G., Gougoutas V. The revival of fosfomycin // *Int. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 15.
 13. Raz R. Fosfomycin: an old-new antibiotic // *Clin Microbiol Infect.* – Vol. 18 (1). – P. 4–7.
 14. Popovic M. et al. Fosfomycin: An old, new friend? // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 29. – P. 127–142.
 15. Falagas M.E. et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 34. – P. 111–120.
 16. Яровой С.К. Место фосфомицина в медикаментозной терапии заболеваний мочеполовой системы // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. – Vol. 4. – P. 115–120.
 17. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: Fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2008. – Vol. 14. – P. 198–202.
 18. Колонгарев К.Б., Зайцев А.В. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита // *Урология.* – 2013. – Vol. 3. – P. 112–122.
 19. Gibney G., Vaxevanis A.D. Searching NCBI databases using Entrez // *Curr. Protoc. Bioinforma.* – 2011. – P. 1–25.
 20. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN R.P. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections // *Clin Infect Dis.* – Vol. 46 (7). – P. 1069–1077.
 21. Ferraro G, Ambrosi GB.L. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly // *Chemotherapy.* – 1990. – Vol. 36. Suppl. – P. 46–49.
 22. Cooper J. et al. Single dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice // *Infection.* – 1990. – Vol. 18. – P. 65–69.
 23. Caramalli S. et al. Effect and pharmacokinetics of netilmicin given as bolus intramuscular administration: an open comparative trial versus amikacin and fosfomycin in elderly patients affected by urinary tract infections // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1991. – Vol. 11. – P. 55–65.
 24. Reynaert J., Van Eyck D., Vandepitte J. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice // *Infection.* – 1990. – Vol. 18, Suppl 2. – P. S77–S79.
 25. Neu H.C. Fosfomycin trometamol versus amoxicillin–single-dose multicenter study of urinary tract infections // *Chemotherapy.* – 1990. – Vol. 36, Suppl 1. – P. 19–23.
 26. Naber K.G., Thyroff-Friesinger U. Fosfomycin trometamol versus ofloxacin /Co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: A multicentre study // *Infection.* – 1990. – Vol. 18.
 27. Crocchiolo P. Single-dose fosfomycin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. Multicenter Group of General Practitioners // *Chemotherapy.* – 1990. – Vol. 36, Suppl 1. – P. 37–40.
 28. Harvard Davis R. et al. A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice // *Chemotherapy.* – 1990. – Vol. 36, Suppl 1. – P. 34–36.
 29. Boerema JB W.F. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in general practice // *Infection.* – 1990. – Vol. 18, Suppl 1. – P. 80–88.
 30. De Jong Z, Pontonnier FP.P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections // *Urol Int.* – 1991. – Vol. 46. – P. 344–348.
 31. Careddu P. et al. Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomycin trometamol versus pipemidic acid // *Chemioterapia.* – 1987. – Vol. 6. – P. 290–294.
 32. Cecco L., Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dose treatment versus traditional therapy // *Eur. Urol.* – 1987. – Vol. 13, Suppl 1. – P. 108–113.
 33. Selvaggi F.P. et al. Fosfomycin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs. Multicenter randomized, double-blind study // *Chemotherapy.* – 1990. – Vol. 36, Suppl 1. – P. 31–33.
 34. Cortiis R. et al. Single oral dose of phosphomycin trometamol versus pipemidic acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections // *Aten. Primaria.* – 1992. – Vol. 10. – P. 1007–1012.
 35. Van Pienbroek E. et al. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women // *Pharm World Sci.* – 1993. – Vol. 15. – P. 257–262.
 36. Elhanan G. et al. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – P. 2612–2614.
 37. Richaud C. Le traitement monodose de la cystite non compliquee chez la femme propos d'un essai fosfomycin trometamol (Monuril w) versus pefloxacin. // *Med Mal Infect.* – 1995. – Vol. 25. – P. 154–159.
 38. Bozkurt O, Kara C.A.S. Comparison efficacy of single dose fosfomycin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women // *Turk Urol. Derg.* – 2008. – Vol. 34, № 360–362.
 39. Stein G.E. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine // *Ann. Pharmacother.* – 1998. – Vol. 32. – P. 215–219.
 40. Minassian M.A. et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril®) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 1998. – Vol. 10. – P. 39–47.
 41. Thoumsin H., Aghayan M., Lambotte R. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results // *Infection.* – 1990. – Vol. 18, Suppl 2. – P. S94–S97.
 42. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy // *Chemotherapy.* – 1990. – Vol. 36, Suppl 1. – P. 50–52.
 43. Krcmery S., Hromec J., Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2001. – Vol. 17. – P. 279–282.
 44. Bayrak O., Cimentepe E., Inegul I., Atmaca A.F., Duvan C.I., Koz A.T.N. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? // *Int Urogynecol J.* – 2007. – Vol. 18. – P. 525–529.
 45. Estebanez A. et al. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 28. – P. 1457–1464.
 46. Falagas M.E. et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 43–50.
 47. Falagas M.E. et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65. – P. 1862–1877.
 48. Gupta K., Hooton T.M., Stamm W.E. Isolation of fluoroquinolone-resistant rectal Escherichia coli after treatment of acute uncomplicated cystitis // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 56. – P. 243–246.
 49. Yamamoto S., Mitsui Y., Ueda Y., Suzuki T., Higuchi Y., Qiu J., Maruyama T., Kondou N., Nojima M., Takesue Y. S.H. Assessment of single-dose regimen for antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urologic surgery // *Hinyokika Kyo.* – 2008. – Vol. 54, N 9. – P. 587–591.
 50. Ishizaka K. et al. Randomized prospective comparison of fosfomycin and cefotiam for prevention of postoperative infection following urological surgery // *J. Infect. Chemother.* – 2007. – Vol. 13. – P. 324–331.
 51. Hamasuna R., Betsunoh H., Sueyoshi T., Yakushiji K., Tsukino H., Nagano M., Takehara T. O.Y. Bacteria of perioperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations // *Int J Urol.* – Vol. 11. – P. 941–947.
 52. Аляев Ю.Л. В.А.З. Монурал (фосфомицин трометамол) в профилактике гнойно-воспалительных осложнений трансуретральных операций. Всероссийская научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов». 8–9 февраля 2007 года, 2007. – С. 12–13.
 53. Subrez J.E. M.M. Plasmid-encoded fosfomycin resistance // *Antimicrob Agents Chemother.* – Vol. 35 (5). – P. 791–795.
 54. Zubieta J.-K. et al. Mu-Opioid Receptor-Mediated Antinociceptive Responses Differ in Men and Women // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22, № 12. – P. 5100–5107.
 55. Lee S.Y., Park Y.J., Yu J.K., Jung S., Kim Y., Jeong S.H. A.Y. Prevalence of acquired fosfomycin resistance among extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae clinical isolates in Korea and IS26-composite

- transposon surrounding *fosA3* // *J Antimicrob Chemother.* – Vol. 67 (12). – P. 2843–2847.
56. Takahata S. et al. Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2010. – Vol. 35. – P. 333–337.
57. Xu H., Miao V., Kwong W., Xia R. D.J. Identification of a novel fosfomycin resistance gene (*fosA2*) in *Enterobacter cloacae* from the Salmon River, Canada // *Lett Appl Microbiol.* – Vol. 52 (4). – P. 427–429.
58. De Groote V.N. et al. *Pseudomonas aeruginosa* fosfomycin resistance mechanisms affect non-inherited fluoroquinolone tolerance // *J. Med. Microbiol.* – 2011. – Vol. 60. – P. 329–336.
59. Garcia P., Arca P., Suarez J.E. Product of *fosC*, a gene from *Pseudomonas syringae*, mediates fosfomycin resistance by using ATP as cosubstrate // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – Vol. 39. – P. 1569–1573.
60. Kumon H. et al. Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – Vol. 39. – P. 1038–1044.
61. Gobernado M. [Fosfomycin] // *Rev Esp Quim.* – 2003. – Vol. 16. – P. 15–40.
62. Karageorgopoulos D.E. et al. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67, № 2. – P. 255–268.
63. Dómaso D., Moreno-Lypez M., Martínez-Beltrón J. Evolution of sensitivity to fosfomycin in bacteria isolated in 1973, 1974 and 1975 in the Servicio de Microbiología y Epidemiología of the «Clínica Puerta de Hierro», Madrid // *Chemotherapy.* – 1977. – Suppl 1. – P. 104–111.
64. Philippon A., Arlet G., Lagrange P. *Escherichia coli*: fréquence de résistance et évolution à divers antibiotiques urinaires dont la fosfomycine en milieu hospitalier (11 816 souches, 1991–1995) // *Médecine Mal. Infect.* – 1996. – Vol. 26. – P. 539–541.
65. Bert F., Lambert-Zechovsky N. Antibiotic resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: an 8-year surveillance study in a French hospital // *Int J Antimicrob Agents.* – 1997. – Vol. 9. – P. 107–112.
66. Schito G.C. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2003. – Vol. 22.
67. Rodríguez Lypez F.C. et al. Microorganisms isolated from outpatient urine samples and antimicrobial susceptibility over a 12-year period // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2005. – Vol. 18. – P. 159–167.
68. Lorente Garín J.A. et al. Antibiotic resistance transformation in community-acquired urinary infections // *Rev. Clin. Esp.* – 2005. – Vol. 205. – P. 259–264.
69. Junquera S., Loza E., Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario // *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* – 2005. – Vol. 23. – P. 197–201.
70. Honderlick P., Cahen P. G.J. et al. Uncomplicated urinary tract infections, what about fosfomycin and nitrofurantoin in 2006? // *Pathol Biol.* – 2006. – Vol. 54. – P. 462–466.
71. Gamero Delgado M.C. et al. Susceptibility and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2007. – Vol. 20. – P. 230–233.
72. Andreu A., Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico // *Med. Clin. (Barc).* – 2008. – Vol. 130. – P. 481–486.
73. Oteo J. et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64. – P. 712–717.
74. Raz R. Fosfomycin: An old-new antibiotic // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18. – P. 4–7.
75. Andersson D.I., Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 260–271.
76. Nordmann P., Naas T., Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1791–1798.
77. Huijib N. et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2010. – Vol. 35. – P. 322–332.
78. Harmsen M. et al. An update on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation, tolerance, and dispersal // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59. – P. 253–268.
79. Castaceda-García A. et al. The glycerol-3-phosphate permease *GlpT* is the only fosfomycin transporter in *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Bacteriol.* – 2009. – Vol. 191. – P. 6968–6974.
80. Maisnier-Patin S., Andersson D.I. Adaptation to the deleterious effects of antimicrobial drug resistance mutations by compensatory evolution // *Res. Microbiol.* – 2004. – Vol. 155. – P. 360–369.
81. Ferrara A., Migliori G.B. P.P. et al. Influence of experimental conditions on in vitro activity of fosfomycin trometamol and emergence of resistant variants // *Neu HC, Williams JD, eds. New Trends Urin. Tract Infect. Single-Dose Ther.* Basel: S Karger. – 1988. – P. 269–283.
82. Samonis G. et al. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31. – P. 695–701.
83. Okazaki M. et al. Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay // *J. Infect. Chemother.* – 2002. – Vol. 8. – P. 37–42.
84. Austin D.J., Anderson R.M. Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 1999. – Vol. 354. – P. 721–738.
85. Björkman J. et al. Effects of environment on compensatory mutations to ameliorate costs of antibiotic resistance // *Science.* – 2000. – Vol. 287. – P. 1479–1482.
86. Rodríguez-Rojas A., Couce A., Blázquez J. Frequency of spontaneous resistance to fosfomycin combined with different antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 4948–4949.

Статья поступила в редакцию 18.02.2015