

# Антибиотикорезистентность в контексте инфекции мочевыводящих путей

Т.В. Будник

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Рост устойчивости уропатогенов ко всем антибактериальным препаратам, в той или иной степени применяемых для лечения инфекции мочевыводящих путей, диктует необходимость динамичного мониторинга процесса во всех странах, в том числе в Украине. На сегодня в качестве препаратов эмпирического выбора при инфекции мочевыводящих путей рекомендовано рассматривать группы антибиотиков с сохранной микробиологической активностью по отношению к *E. coli*: нитрофураны, фосфомицин, фторхинолоны.

**Ключевые слова:** инфекция мочевыводящих путей, уропатогены, антибиотикорезистентность, препараты эмпирического выбора.

Современная медицина обладает достаточным количеством научной и клинической информации о рациональном применении антибиотиков (АБ): конкретный антибактериальный препарат эффективен только в отношении определенных микроорганизмов; больной должен принимать его в определенных дозах в течение четко указанного периода и только по назначению врача; антибактериальные средства неэффективны против вирусных инфекций. Эти и ряд других непреложных постулатов пользования антибиотиками известны как врачам, так и пациентам. Но, тем не менее, появление устойчивых патогенных штаммов уже сейчас становится актуальным.

Отчет ВОЗ в 2011 г. по глобальному надзору устойчивости к противомикробным препаратам показал, что формирование устойчивости к АБ происходит по всему миру и ставит под угрозу способность лечить распространенные инфекции амбулаторно и в клиниках [2]. Антибактериальную резистентность (АБР) способны формировать практически все возбудители инфекционных болезней.

Антибиотикорезистентность по определению – феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов. Устойчивые микроорганизмы (включая бактерии, грибы, вирусы и паразиты) способны выдерживать атаки антибактериальных, противогрибковых, противовирусных и противомаларийных препаратов, так что стандартные методы лечения становятся неэффективными и увеличивается риск распространения инфекций.

**Сопротивление бактерий: как это происходит.** Лекарственная устойчивость – нормальный эволюционный механизм. Бактерии существуют 3 млрд лет, они появились задолго до человека, им свойственна поразительная живучесть, позволяющая быстро приспосабливаться к различным, быстро меняющимся условиям окружающей среды. Проблема антибиотикорезистентности среди клинически значимых микроорганизмов уходит своими корнями в сложные экологические и эволюционные отношения между самими микроорганизмами, сложившиеся задолго до появления человека как биологического вида [16].

Бактерии в естественных условиях образуют коммуникативные сообщества, между которыми обмен информацией

осуществляется посредством так называемых диффундирующих сигнальных молекул [38, 45]. Бактерии используют диффундирующие сигнальные молекулы для: 1) мониторинга своей популяционной плотности; 2) защиты своей экологической ниши; 3) координации своего поведения в отношении каких-то изменившихся условий внешней среды; 4) «наблюдения» за другими коммуникативными сообществами [25].

Биосинтетические пути антибиотиков сформировались у микроорганизмов также еще до образования многоклеточной жизни. Существование генетических механизмов биосинтеза антибиотиков предполагает наличие генетических механизмов защиты от них [14]. С практической точки зрения важно то, что механизмы инактивации АБ существовали задолго до начала их использования человеком. Приобретение резистентности к какому-то АБ ведет к изменению реакции бактерии на определенный сигнал [45]. Антибиотикорезистентные штаммы бактерий, так же, как и исходные чувствительные штаммы, реагируют на данный АБ. Но набор транскриптов у них иной, чем у исходных штаммов. Спонтанное приобретение резистентности к тем или иным антибиотикам способствует образованию других бактериальных экотипов [12]. Так, формирование резистентных к антибиотикам био пленок – основная стратегия противодействия грамотрицательных бактерий. Высокая адаптационная способность бактерий определяется наличием специфических механизмов, с помощью которых в их геномах происходят изменения в содержании генов или порядке их расположения.

Повсеместность распространения обоих явлений – способности отдельных микроорганизмов синтезировать АБ, других – обладать резистентностью к ним, обусловлена тем, что АБ в концентрациях, встречающихся в природных экосистемах, играют роль внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих транскрипцию генов [22].

За последнее десятилетие при помощи методов молекулярного анализа получены данные, значительно расширившие представления о механизмах появления и распространения генов антибиотикорезистентности среди микроорганизмов, имеющих клиническое значение, а также изучены биохимические различия формирования антибиотикорезистентности у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Высокие уровни антибиотикорезистентности у грамотрицательных бактерий обусловлены их способностью детоксицировать АБ в периплазматическом пространстве. В клеточной стенке грамположительных бактерий периплазматическое пространство отсутствует, поэтому механизмы их детоксикационной резистентности к АБ менее эффективны, чем у грамотрицательных бактерий [12, 15].

Распространение генов антибиотикорезистентности между бактериями происходит благодаря активности мобильных генетических элементов (бактериофаги, плазмиды, транспозоны и т.д.). Плазмиды и конъюгативные транспозоны являются своеобразной платформой, на которой посредством различных рекомбинационных систем бактериальной клетки происходит сборка и сортировка генов антибиотико-

резистентности [21, 37]. Мобильные генетические элементы участвовали в переносе генов резистентности к АБ между бактериями еще до внедрения АБ в клиническую практику. Описан штамм кишечной палочки, выделенный до 1937 г., содержащий плазмиду (R-фактор), определяющую устойчивость к тетрациклину и стрептомицину [41].

С эпидемической точки зрения наиболее опасна передача детерминант устойчивости от одного вида микроорганизмов к другому. Бактерии обладают удивительным свойством: они передают гены не только своему потомству, но и другим, неродственным бактериям. Циркуляция плазмид от животных к животным, от животных к человеку и от человека к животным способствует быстрому распространению лекарственной резистентности во всем мире [22, 38].

Таким образом, АБР микроорганизмов бывает естественной и приобретенной [23]. Истинная (природная) устойчивость определяется отсутствием у микроорганизмов мишени для проявления действия антибактериального препарата (АБП). Так, микоплазмы устойчивы к β-лактамам АБ по причине отсутствия пептидогликана, а резистентность к аминогликозидам у облигатных анаэробов обусловлена отсутствием системы электронного транспорта молекулы в клетку.

Актуальной проблемой является приобретенная резистентность, характеризующаяся способностью отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при концентрациях АБ, подавляющих основную часть микробной популяции.

Приобретенная устойчивость возникает в процессе естественного отбора. В результате мутации или передачи генетического материала от других микроорганизмов с помощью плазмид бактериальная клетка может приобретать резистентность к одному или нескольким классам антибиотиков или к отдельным препаратам. При отсутствии АБ в среде обитания микроорганизмов приобретенная резистентность не проявляется; по-видимому, в дальнейшем такие штаммы элиминируются [12, 45]. Но если на колонию бактерий воздействует антибиотик, микроорганизмы, не обладающие антибиотикорезистентностью, погибают. Выживают, размножаются и формируют популяцию тех бактериальных клеток, которые приобрели устойчивость к данному АБ. В настоящее время известно несколько основных механизмов антибиотикорезистентности [1]:

1. **Модификация мишени действия АБП.** Структура мишеней действия АБП подвержена изменчивости в результате мутаций в кодирующих их генах. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с АБП.

2. **Ферментативная инактивация антибиотика,** в первую очередь с помощью β-лактамаз. Механизмы инактивации (ферментативного разрушения) существовали у бактерий задолго до начала использования АБП. Впоследствии детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней.

3. **Активация выведения АБП из микробной клетки (эффлюкс).** Известно, как минимум, четыре больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ из бактериальной клетки, в том числе и выведение АБП. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к АБП. При активации выведения отмечают формирование приобретенной резистентности.

4. **Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки.** В основном распространено среди грамотрицательных бактерий, обладающих внешней мембраной, и является наименее специфичным в отношении АБП разных групп. Транспорт гидрофильных АБП внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. При нарушении струк-

туры последних или утрате их эффективности транспорт АБП резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости одновременно к нескольким классам препаратов.

5. **Защита мишени.** Это наименее изученный механизм формирования АБР. Патогены способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АБП с мишенью, причем эти белки связываются не с АБП, а с мишенью действия и каким-то образом ее модифицируют. Ранее этот механизм был описан у тетрациклинов, а сравнительно недавно выявлен у хинолонов.

Разным видам бактерий присущи различные механизмы защиты от АБ: *Staphylococcus* spp. – в равной степени синтез β-лактамаз и модификация пенициллинсвязывающего белка (ПСБ); *E. coli* – в большей степени синтез β-лактамаз и в меньшей – снижение проницаемости бактериальной стенки для АБ и повышение эффлюкса; *Pseudomonas* spp. – уменьшение проницаемости бактериальной стенки для АБ и эффлюкс, в незначительной степени – синтез β-лактамаз и т.д. [36].

Страны Западной Европы сумели снизить показатели устойчивости некоторых патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, применяя комплексный подход к лечению, а также действуя в рамках всеохватывающих и надлежащим образом регулируемых систем здравоохранения [2].

В странах с ограниченными возможностями эпидемиологического надзора реальные масштабы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам остаются неизвестными, и проблема является еще более острой [44].

В нашей стране в 2002 году, согласно приказу МЗ Украины № 489/111 от 24.12.2002 г., была создана комиссия по контролю для рационального использования антибактериальных и противовирусных средств. Мероприятия по минимизации необоснованного применения АБ позволят сохранить их эффективность для случаев их рационального применения. Появится ли в ближайшем будущем у украинских врачей возможность опираться при выборе АБ на региональные данные мониторинга резистентности микроорганизмов пока остается под знаком вопроса.

**Инфекция мочевой системы: современные тенденции уропатогенов.** Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее частых бактериальных инфекций и обычно вызываются *E. coli*. Как правило, при ИМП антибактериальная терапия назначается эмпирически без проведения культурального исследования мочи, поэтому регулярное мониторинговое профилирование антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП является очень важным в связи с необходимостью адекватного выбора АБ.

Эмпирический выбор препарата для лечения пациентов с внебольничными ИМП традиционно базируется на 2 основных положениях. Первое заключается в том, что структура возбудителей, вызывающих амбулаторные ИМП, с высокой долей вероятности предсказуема: 65–90% случаев инфекции вызывает *E. coli*, 5–10% – *Staphylococcus saprophyticus* и 5–10% – другие возбудители. Второе положение подразумевает необходимость принимать во внимание резистентность этих возбудителей, в первую очередь *E. coli*.

Антибиотикорезистентность, которая традиционно считалась проблемой только для внутрибольничных инфекций и осложненных ИМП, выходит сейчас на первый план при неосложненных амбулаторных ИМП [18]. В течение последних десятилетий в мире отмечено несколько тенденций в динамике антибиотикорезистентности уропатогенной *E. coli*, заставляющих пересматривать требования к АБ для терапии ИМП. В частности, в наиболее авторитетных руководствах по терапии ИМП не рекомендуется широко использовать ко-тримоксазол как препарат эмпирического выбора при неосложненных ИМП, поскольку, по некоторым данным, уровень резистентности *E. coli* к этому АБ превышает 10–20% [40].

Наличие или отсутствие осложняющих факторов у пациентов с ИМП является одним из ключевых параметров, определяющих особенности наблюдения пациентов и выбора терапии. К микробиологическим особенностям осложненных ИМП относятся: более широкий спектр возбудителей и высокая частота выделения резистентных бактерий по сравнению с неосложненными ИМП. *E. coli* является основным возбудителем как при неосложненных, так и при осложненных ИМП. Однако при осложненных ИМП более часто выделяются другие бактерии, такие, как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp. и др.

С нозокомиальной инфекцией, обусловленной грамотрицательной флорой, ситуация еще более удручающая, поскольку против этих полирезистентных микроорганизмов еще не существует новых АБ, которые бы находились на этапе клинических исследований. Несмотря на то что наиболее известными представителями полирезистентной грамотрицательной флоры являются *P. aeruginosa* и ацинетобактер, в настоящее время продолжает развиваться устойчивость представителей семейства *Enterobacteriaceae* к большинству сильнодействующих АБ, в том числе у госпитальных штаммов *Klebsiella*, *E. coli* и *Enterobacter* [18]. Также вызывает беспокойство тот факт, что полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы обнаруживаются у здоровых пациентов вне больницы. Так, например, выявляется инфекция мочевыводящей системы, вызванная устойчивой к триметоприму/сульфаметоксазолу и фторхинолонам *E. coli*, которая продуцирует широкий спектр  $\beta$ -лактамаз (ферменты, разрушающие большую часть сильнодействующих цефалоспоринов) [24, 30].

До недавних пор карбапенемы, такие, как имипенем, были почти одинаково активны против резистентных грамотрицательных микроорганизмов. Однако в настоящее время у некоторых штаммов развились эффективные механизмы регуляции на эту группу АБ, в частности, способность продуцировать  $\beta$ -лактамазы, которые разрушают карбапенемы; изменения белков (поринов) наружной мембраны, что блокирует проникновение этих АБ; активное удаление АБ из клетки с помощью «выкачивающей помпы» [36]. Ситуация осложняется еще и тем, что проницаемость клеточного барьера патогена и механизм выкачивания также действуют и относительно АБ других классов (например к фторхинолонам, аминогликозидам и глициклинам). Более того, расположение генов  $\beta$ -лактамаз у грамотрицательных бактерий в зоне ответственности за наследственность, свидетельствует об их наследовании и распространении. В результате лечение инфекций, вызванных грамотрицательной флорой, становится серьезной проблемой.

Таким образом, сегодня труднее, чем когда-либо ранее, элиминировать инфекцию, вызванную «супермикроорганизмами», резистентными к АБ. Эта проблема усугубляется скудными разработками новых антимикробных препаратов с антибактериальной активностью против грамотрицательных микроорганизмов и энтерококков [1]. Именно поэтому следует направить согласованные усилия научных исследователей, медицинских организаций и правительства на борьбу с глобальными последствиями антибактериальной устойчивости.

В эмпирическом выборе АБ для лечения ИМП украинские врачи могут ориентироваться, опираясь на глобальные тенденции роста антибиотикорезистентности, то есть результаты масштабных международных эпидемиологических исследований.

Так, в рамках мировой исследовательской программы мониторинга основных тенденций антибиотикорезистентности патогенов SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends program) в 2009–2010 гг. было выделено

1643 изолята *E. coli* из образцов мочи пациентов, госпитализированных по поводу ИМП [28].

Среди всех антибактериальных препаратов, к которым проводилось определение чувствительности полученных изолятов осложненной инфекции мочевой системы (ИМС), эртапенем и имипенем оказались наиболее эффективными, сохраняя активность в отношении более 98% всех штаммов *E. coli*; 17,9% изолятов являлись продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Амикацин и пиперацillin/тазобактам обладали эффективностью лишь в отношении бактерий, не продуцирующих БЛРС (чувствительность 90%). Цiproфлоксацин и левофлоксацин оказались неэффективными в отношении БЛРС-продуцентов, доля чувствительных штаммов составила 14,6% и 15,9% соответственно.

Данные наблюдения подчеркивают необходимость продолжения мониторинга чувствительности к антимикробным препаратам нозокомиальных штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов, госпитализированных по поводу ИМП.

Похожие результаты были получены ранее в исследовании ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) – международном многоцентровом проспективном исследовании распространенности и антибиотикорезистентности возбудителей цистита [34, 39].

На протяжении 2003–2006 гг. в 74 медицинских центрах 10 стран (Германия, Италия, Франция, Испания, Россия, Бразилия, Польша, Венгрия, Австралия, Голландия) проводили выделение, идентификацию и определение чувствительности уропатогенов к 9 антимикробным препаратам у взрослых пациенток ( $n=4264$ ) в возрасте 18–65 лет с симптомами неосложненного цистита [29].

Наиболее частым возбудителем неосложненных ИМП была *E. coli* (76,7% от всех выделенных микроорганизмов). Среди штаммов кишечной палочки 10,3% изолятов были резистентны, по меньшей мере, к трем различным классам антимикробных препаратов. Наиболее распространенной была резистентность к ампициллину (48,3%), триметоприму/сульфаметоксазолу (29,4%) и налидиксовой кислоте (18,6%). Наиболее активными препаратами в отношении *E. coli* были фосфомицин, мециллинам и нитрофурантоин (98,1%, 95,8% и 95,2% чувствительных штаммов соответственно), а также цiproфлоксацин, амоксициллин/клавулат и цефуроксим (91,7%, 82,5% и 82,4% соответственно).

В Бразилии, России, Испании и Италии уровень резистентности уропатогенов к цiproфлоксацину превышал 10%. *Proteus mirabilis* был более чувствителен к  $\beta$ -лактамам и менее чувствителен к не- $\beta$ -лактамам АБ, чем *E. coli*, в то время как штаммы *Klebsiella pneumoniae*, резистентные к ампициллину, были менее чувствительны к мециллину (88,8%), фосфомицину (87,9%), цефуроксиму (78,6%) и нитрофурантоину (17,7%). У штаммов *Staphylococcus saprophyticus* отмечалась резистентность к ампициллину (36,4%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (10,2%). В Италии, Испании, Бразилии и России (странах, где антибиотикорезистентность распространена в наибольшей степени) 48 штаммов уропатогенов (39 изолятов *E. coli*, 6 – *K. pneumoniae* и 3 – *P. mirabilis*) продуцировали БЛРС [34].

Согласно данным, представленным на Ежегодной конференции по антибиотикорезистентности (2008 Annual Conference on Antimicrobial Resistance), уровень устойчивости уропатогенных штаммов *E. coli*, выделенных у студентов с неосложненными ИМП, к цiproфлоксацину вырос с 1999 г. в 2 раза, хотя уровень резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу практически не изменился.

В США, как и большинстве стран Европы, а также и в России, отмечается четкая тенденция роста резистентности уропатогенной *E. coli* к аминопенициллинам (ампициллин) и ко-тримоксазолу, что заставляет пересматривать место

этих АБ в терапии амбулаторных ИМП. Так, данные исследования ECO. SENS (проспективное, многонациональное, многоцентровое, эпидемиологическое исследование распространенности и антибактериальной восприимчивости патогенных микроорганизмов ИМП) свидетельствуют о высоком уровне устойчивости в Европе уропатогенной *E. coli* к таким АБ, как ампициллин и ко-тримоксазол. Резистентность к фторхинолонам, нитрофуранам и фосфомицину по данным этого исследования была невысокой [31].

Высокая резистентность возбудителей ИМП к  $\beta$ -лактамам была описана в литературе достаточно давно. Около 25% уропатогенных штаммов *E. coli* еще в начале 90-х были резистентны к ампициллину и цефалоспорином I поколения [39]. В настоящее время этот уровень превышает 40% как в США, так и в европейских странах [19]. Устойчивость *E. coli*, выделенной от пациентов с ИМП, в России составляет от 31,6% до 51,5% в зависимости от популяции пациентов.

До 1990 г. резистентность к ко-тримоксазолу среди возбудителей внебольничных ИМП была низкой и не превышала 5%. Однако в последние 10–15 лет отмечается четкая тенденция к росту резистентности уропатогенной *E. coli* к ко-тримоксазолу. Как было отмечено выше, в США резистентность к этому АБ возросла за последние 20 лет с 7% до 18–20%. Аналогичная закономерность выявлена в Великобритании и Канаде [40].

Наибольший интерес и убедительность имеют данные, полученные в больших проспективных исследованиях, спланированных специально для того, чтобы выяснить влияние антибиотикорезистентности на клиническую эффективность терапии ИМП. В одном из исследований, проведенном в Израиле, анализировали клиническую и микробиологическую эффективность терапии ко-тримоксазолом 960 мг дважды в день у женщин с острым неосложненным циститом в зависимости от наличия или отсутствия у возбудителя устойчивости к ко-тримоксазолу [26]. Оказалось, что клиническая эффективность терапии (улучшение) составила 88% в случае острого неосложненного цистита, вызванного чувствительными штаммами, и 54%, если заболевание вызвали резистентные бактерии, различия были статистически достоверными. При анализе бактериологической эффективности были выявлены еще большие различия – эрадикация возбудителя достигалась в 86% случаев, если уропатогены были чувствительны, и только в 42%, если резистентны.

Аналогичные данные были получены при изучении терапевтической эффективности у пациентов с острым пиелонефритом [43]. В многоцентровом рандомизированном исследовании, выполненном в США, женщины с острым внебольничным пиелонефритом получали терапию либо ципрофлоксацином 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, либо ко-тримоксазолом 960 мг 2 раза в день в течение 14 дней. При оценке бактериологической эффективности оказалось, что если инфекция была вызвана чувствительным к ко-тримоксазолу штаммом, то частота эрадикации составляла 96%, а если резистентным, то 50% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, было установлено, что в случае пиелонефрита, вызванного резистентным уропатогеном, клиническая эффективность снижается с 92% до 35% ( $p < 0,05$ ). Оказалось, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) для большинства штаммов *E. coli*, резистентных к ко-тримоксазолу, выше, чем концентрация этого антибиотика в моче [40].

Клинически значимым являются быстрые темпы развития устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспорином посредством продукции БЛРС. Именно БЛРС грамотрицательных бактерий способны разрушать даже цефалоспорины III поколения и, в меньшей степени, IV поколения. Чаще всего БЛРС встречаются у микроорганизмов рода *Klebsiella*, *Proteus* spp., в 30–40% случаев – *E. coli*, реже

– у других грамотрицательных бактерий. В отдельных лечебных учреждениях частота распространенности БЛРС среди клебсиелл достигает 90% [18].

При тяжелых нозокомиальных инфекциях, вызванных *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и некоторыми другими микроорганизмами, в процессе лечения цефалоспорином III поколения примерно в 20% случаев формируется резистентность к этим антибиотикам, обусловленная гиперпродукцией хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса C. В таких ситуациях эффективность сохраняют цефалоспорины IV поколения и карбапенемы [3, 35].

Мутации, приводящие к изменению структуры липополисахарида у *E. coli* и *P. aeruginosa*, могут обусловить значительное повышение устойчивости к аминогликозидам. Для стран СНГ характерна высокая частота распространения устойчивости среди грамотрицательных бактерий к гентамицину и тобрамицину. Частота устойчивости к нетилмицину, как правило, несколько ниже. Устойчивость к амикацину встречается достаточно редко. Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является их ферментативная инактивация путем модификации. Модифицированные молекулы аминогликозидов теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка. На практике среди грамотрицательных бактерий могут встречаться практически все комбинации устойчивости к отдельным аминогликозидам [11].

Устойчивость к одной из наиболее широко используемых антибактериальных групп для перорального лечения ИМП, вызванных *E. coli* (у взрослых – к фторхинолонам) – в развитых странах становится распространенным явлением и существенно различается в зависимости от региона [20].

Так, в США на протяжении последних 10 лет отмечается низкий уровень устойчивости к фторхинолонам возбудителей ИМП и медленный рост резистентности – с 0,7% в 1995 г. до 2,5% в 2001 г. [32]. В некоторых странах Европы, таких, как Испания, уровень резистентности к фторхинолонам возбудителей внебольничных ИМП может достигать 15%. В странах СНГ уровень резистентности к фторхинолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину) относительно низкий – 4,3%. Фторхинолоны сохраняют высокую активность в отношении других грамотрицательных возбудителей ИМП. Отмечается относительно высокая резистентность энтерококков к фторхинолонам (20–40%), однако этиологическая роль этих возбудителей для амбулаторных ИМП невелика. *S. saprophyticus*, как правило, чувствителен к большинству фторхинолонов, МПК ципрофлоксацина и офлоксацина несколько выше, чем других препаратов этой группы [42].

Высокий уровень устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к фторхинолонам обычно связан с двумя и более мутациями в одном или обоих чувствительных ферментах.

По данным многоцентровых российских исследований (UTIAP, 1999–2005; ARMID, 2000; ARIMB, 2001), не выявлено штаммов *E. coli*, резистентных к фосфомицину [9]. Данные, полученные в странах СНГ, вполне согласуются с данными, полученными в крупных зарубежных многоцентровых микробиологических исследованиях, таких, как ECO. SENS [31], свидетельствующие о низкой (0–1%) частоте выделения устойчивых к фосфомицину штаммов.

В Европе несмотря на широкое применение препарата резистентность к нему низкая и колеблется до 1,5% [27]. Подобно нитрофурантоину, фосфомицин сохраняет свою активность и в случае инфекций, вызванных возбудителями, резистентными к другим антибиотикам [13].

Нитрофураны – один из самых старых классов антимикробных препаратов (открыт в 1944 г.), и, тем не менее, уровень резистентности к этому антибиотику остается невысоким в течение нескольких десятилетий (уже более 60 лет).

Ряд ученых связывают высокую противомикробную активность нитрофуранов и медленно развивающуюся антибактериальную резистентность с наличием в химической формуле нитрогруппы (NO<sub>2</sub>), причем строго в положении 5-го фуранового цикла [11]. Но, тем не менее, механизм действия нитрофуранов нельзя считать полностью расшифрованным, и о путях формирования устойчивости к ним можно судить лишь предположительно. Например, то, что несколько механизмов действия нитрофуранов обуславливают необходимость одновременного развития нескольких мутаций у бактерий в процессе развития устойчивости. Считается, что приобретенная устойчивость к этим препаратам встречается крайне редко, а противомикробная эффективность имеет место даже в случаях резистентности к антимикробным препаратам других химических классов [7].

В странах Европы и США устойчивость уропатогенной *E. coli* к нитрофурантоину не превышает 1–2% [28]. В России резистентность к этому антибиотику составляет 1,2–4,3% в зависимости от популяции пациентов. Уровень резистентности других грамотрицательных уропатогенов, например *K. pneumoniae*, к нитрофурантоину выше, чем у *E. coli* [4].

Среди нитрофурановых препаратов за рубежом широко используется нитрофурантоин, в нашей стране, как и в России, более распространен Фурамаг (фуразидин магния карбонат или фуразидин К). Фурамаг – это оптимизированная оригинальная лекарственная форма – фуразидин 25 мг или 50 мг в комбинации с магния карбонатом основным в соотношении 1: 1, разработанная в Институте органического синтеза АН Латвии. Исследование сравнительной фармакокинетики установило, что концентрация фуразидина К в моче в результате приема капсулы Фурамаг 100 мг в 5–6 раз выше, чем при применении таблетки фуразидина (Фурагин) 100 мг. Фуразидин К обеспечивает стабильный терапевтический эффект в меньшей дозе (150 мг/сут) по сравнению с нитрофурантоином (400 мг/сут) и фуразидином (300 мг/сут), что объясняет меньшую частоту побочных эффектов при его применении и отсутствие формирования дисбактериоза [17].

В рамках проспективного эпидемиологического исследования по изучению формирования антибиотикорезистентности «ДАРМИС», проводимого в 2010–2011 гг. в 26 клинических центрах 18 городов России, Беларуси, Казахстана, были проанализированы 903 штамма, полученных от детей и взрослых обоюбого пола всех возрастных групп с острыми (и обострением хронических) внебольничными ИМП, включая беременных с бессимптомной бактериурией. Среди изолятов, полученных во всех субпопуляциях пациентов, доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 85,4%, в том числе *E. coli* была возбудителем внебольничных ИМП у 65,1% пациентов. Наибольшее этиологическое значение *E. coli* имела при внебольничных ИМП у взрослых пациентов (85,9%), несколько меньше – у беременных женщин и детей (53,1% и 62,9% соответственно) [6].

Согласно данным исследования «ДАРМИС» в отношении *E. coli* наиболее эффективными пероральными препаратами остаются фосфомицин (98,4%), фуразидин К (95,7%) и нитрофурантоин (94,1%). Причем при неосложненных ИМС чувствительность *E. coli* к фуразидину К (Фурамаг) составила 96,8%, а при осложненных ИМС – 95,0%. В случае инфекции верхних отделов мочевых путей чувствительность *E. coli* к фуразидину К была в 94,9% случаев, а при инфекции нижних мочевых путей – в 96,7%. Кроме того, было установлено, что уровень резистентности уропатогенов к фуразидину К при неосложненных ИМС составляет 0,5%, при осложненных ИМС – 2,9%, что гораздо ниже пороговых 10% и позволяет использовать фуразидин К при эмпирическом выборе лечения ИМП [4].

Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении всех *E. coli*, по данным исследования «ДАРМИС», обладали меропенем и имипенем (устойчивых к ним штаммов выделено не было). Также высокой *in vitro* активностью обладали эртапенем (99,8%), амикацин (97,9%), пиперациллин/тазобактам (93,0%), гентамицин (90,1%) и цефалоспорины III–IV поколения (80,8–93,2%) [4, 8].

В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активными были карбапенемы. В некоторых регионах России было отмечено увеличение процента устойчивых штаммов кишечной палочки к защищенным аминопеницилинам, поэтому эти препараты уже не считаются оптимальными средствами для эмпирической терапии внебольничных ИМС и могут назначаться только в случае документированной чувствительности к ним возбудителей.

В другом исследовании по изучению состояния антибиотикорезистентности, под руководством профессора С.В. Сидоренко (Россия, 2005 г.), было установлено, что антибактериальная активность фуразидина К существенно выше, чем у нитрофурантоина: в 3 раза – в отношении грамотрицательных бактерий и в 7–10 раз выше – в отношении грамположительных [10].

Еще в одном исследовании, проведенном в Институте урологии АМН Украины под руководством профессора С.П. Пасечникова (2002 г.), изучалась чувствительность уропатогенных штаммов к Фурамагу. В большинстве случаев (70,0–94,0%) чувствительными к фуразидину К были *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *E. faecalis* [5]. Приведенное выше позволяет авторам рассматривать фуразидин К (Фурамаг) как оптимальное этиотропное средство и рекомендовать его для эмпирического выбора при ведении острых и рецидивирующих ИМП.

В России резистентность *E. coli*, выделенной у пациентов с ИМП, к ко-тримоксазолу колеблется от 14,5% в случаях ИМП у беременных до 35,5% при ИМП у детей. У взрослых с неосложненными ИМП этот показатель составляет 21% [9]. Очевидно, что уровень резистентности к этому антибиотику превысил критический уровень в 10–20%, что не позволяет рассматривать этот препарат в качестве терапии выбора при ИМП.

Исследования по изучению чувствительности возбудителей ИМП в России позволили рассчитать минимальную подавляющую концентрацию (МПК) основных антибиотиков, применяемых для терапии ИМП, и сравнить их с пиковыми концентрациями в моче. Пиковые концентрации триметоприма (основного и наиболее активного компонента ко-тримоксазола) и ампициллина в моче ниже МПК штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов с ИМП. Напротив, фуразидин, фосфомицин и фторхинолоны накапливаются в моче в очень высоких концентрациях, позволяющих превысить МПК в 31 и 19 раз соответственно [1, 10]. Таким образом, ко-тримоксазол и ампициллин в большинстве случаев не создают в моче концентраций, достаточных для эрадикации возбудителя.

## ВЫВОДЫ

Антибиотикорезистентность – глобальная проблема, которая, в конечном счете, создает угрозу для человечества в целом. Эта проблема в одинаковой степени касается как высокоразвитых и индустриальных, так и развивающихся стран.

Интерпретация же широкого распространения в клинике антибиотикорезистентных штаммов бактерий как явления, вызванного исключительно применением антибиотиков, сильно упрощает понимание данной проблемы и порождает иллюзию возможности ее решения путем ограничения использования антибиотиков в клинической практике.

Целесообразно расширить круг исследуемых проблем, связанных с распространением антибиотикорезистентных патогенных микроорганизмов в социуме, включив в него процессы, благодаря которым происходит накопление и обмен генов антибиотикорезистентности среди бактерий в природных экосистемах.

В настоящее время накоплены убедительные данные, полученные как в исследованиях *in vitro*, так и в клинических испытаниях, позволяющие утверждать, что клиническая и микробиологическая эффективность антибиотиков в 1,6–3 раза ниже у пациентов с ИМП, вызванных резистентными возбудителями.

В качестве препаратов эмпирического выбора при ИМС сегодня рекомендовано рассматривать антимикробные препараты и антибиотики с сохранной микробиологической ак-

тивностью по отношению к *E. coli*, такие, как нитрофураны, фосфомицин, фторхинолоны.

В каждом лечебно-профилактическом учреждении должен быть свой паспорт резистентности, регулярно обновляемый. Но в первую очередь это относится к отделениям интенсивной терапии, урологическим, ожоговым, хирургическим – там, где высока частота применения антибиотиков. Подобные мероприятия позволят прогнозировать распространение резистентности, выявлять факторы, влияющие на скорость этого процесса, что, в свою очередь, открывает перспективы управления этим процессом.

Только одновременно проводимые комплексные действия по сдерживанию роста антибиотикорезистентности в каждой отдельной стране смогут дать положительные результаты во всем мире.

### Антибіотикорезистентність у контексті інфекції сечовивідних шляхів

**Т.В. Буднік**

Зростання стійкості уропатогенів до всіх антибактеріальних препаратів, які тією чи іншою мірою застосовуються для лікування інфекції сечовивідних шляхів, диктує необхідність динамічного моніторингу процесу в усіх країнах, у тому числі в Україні. На сьогодні в якості препаратів емпіричного вибору при інфекції сечовивідних шляхів рекомендовано розглядати групи антибіотиків зі збереженою микробиологічною активністю по відношенню до *E. coli*: нітрофурани, фосфоміцин, фторхінолони.

**Ключові слова:** інфекція сечовивідних шляхів, уропатогени, антибіотикорезистентність, препарати емпіричного вибору.

### Antibiotic resistance in the context of a urinary tract infection

**T.V. Budnik**

Antibiotic resistance uropathogens to all antibiotics is growth. This dictate the need for a dynamic monitoring process used to treat urinary tract infections, in all countries, including in Ukraine. In the situation today, as choice for empirical urinary tract infection treatment it is recommended the antibiotics with preserved microbiological activity against *E. coli*: nitrofurans, fosfomycin, fluoroquinolones.

**Key words:** urinary tract infection, uropathogens, antibiotic resistance, drugs empirical selection.

### Сведения об авторе

Будник Татьяна Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: budnik\_tania@mail.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антибактериальная терапия: Практическое руководство / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: РЦ «Фармединфо», 2000.
2. Бюллетень ВОЗ: проблемы антибиотикорезистентности. – 2011. – № 1. – С. 772. 2. Декларация по борьбе с антимикробной резистентностью, принята на Всемирном Дне Резистентности (16 сентября 2000 года, Торонто, Онтарио, Канада).
3. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии. – Харьков: Препор, 2007. – 184 с.
4. Дехнич А.В. и соавт. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС» // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 2.
5. Пасечников С.П., Митченко М.В. Застосування Фурамагу при лікуванні гострого пієлонефриту // Урологія. – 2002. – № 4. – С. 16–20.
6. Палагин И.С. и соавт. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 280 – 302.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002.
8. Рафальский В.В., Белокрысенко С.С., Малев И.В., Деревицкий А.В., Галкин В.В., Остроумова М.В., Ляхова О.А. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей, выделенных в российской федерации к пероральному цефалоспорино III поколения цефиксиму // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 27–29.
9. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований *uipar-I* и *uipar-II* // Урология. – 2004. – № 2. – Р. 13–17.
10. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространенности антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза 1 // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – 50; 1.
11. Сидоренко С.В. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М., 2002. – 234 с.
12. Смирнов Г.Б. Механизмы приобретения и потери генетической информации бактериальными геномами // Усп. совр. биол. – 2008. – Т. 128, № 1. – С. 52–76.
13. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность – фактор, определяющий выбор антимикробных препаратов для терапии инфекций мочевыводящих путей / Врачебное сословие. – 2004. – № 4. – С.10–18.
14. Супотницкий М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 4–44.
15. Титок М.А. Плазмиды грамположительных бактерий. – Минск, 2004.
16. Франклин Т., Сноу Дж. Биохимия антимикробного действия. – М., 1984.
17. Эрман М.В. Инфекция мочевой системы у детей. Терапия и резистентность / Материалы IV Юбилейной международной конференции АО Olainfarm. – 2012. – С. 28–34.
18. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей с позиций современного состояния антибиотикорезистентности // Российский Медицинский Журнал. – 2006. – № 3. – С. 1998–2005.
19. Andreu A, Alos J, Gobernado M, al. e: Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study // Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica. – 2005. – № 1. – P. 1–3.
20. Arslan H., Azap O.K., Ergonul O., Timurkaynak F. on behalf of the Urinary Tract Infection Study G: Risk factors for ciprofloxacin resistance among *escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in turkey // J Antimicrob Chemother. – 2005. – № 56. – P. 914–918.
21. Bennett P.M. Integrons and gene cassettes: a genetic construction kit for

- bacteria // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – V. 43. – P. 1–4.
22. Bennett P.M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria // Brit. J. Pharmacol. – 2008. – V. 153. – P. S347–S357.
23. Bryan L. Mechanisms of plasmid mediated drug resistance // Plasmids and Transposons. – N.Y., 1980. – P. 51–81.
24. Bush K. Characterization of beta-lactamases // Antimicrob. Agents Chemother. – 1989. – 33.
25. Fluit A.C., Visser M.R., Schmitz F. Molecular detection of antimicrobial resistance // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – V. 14, № 4. – P. 836–871.
26. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA. 1999;281: 736–738.
27. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. Clin Infect Dis. 2001;33:89–94.
28. Hoban D.J. and all Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of Escherichia coli: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010. / Diagn Microbiol Infect Dis. 2011; 70(4): 507–11.
29. Hummers-Pradier E., Koch M., Ohse A.M., Heizmann W.R., Kochen M.M. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. Scandinavian journal of infectious diseases 2005. – № 37. – P. 256–261
30. Jacoby G.A., Medeiros A.A. More extended-spectrum beta-lactamases// Antimicrob. Agents Chemother. – 1991. – 35.
31. Kahlmeter G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECO-SENS Project. J Antimicrob. Chemother., 2003; 51 (1): 69–76.
32. Martinez-Martinez L., Pascual A., Jacoby G.A. Quinolone resistance from a transferable plasmid // Lancet. – 1998. – V. 51. – P. 797–799.
33. McGowan J.E.J. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use // Rev. Infect. Dis. – 1983. – V. 5 (6).
34. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in europe and brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (aresc) // Implications for empiric therapy. – 2008. – № 54. – P. 116–117.
35. Nordmann P., Poirel L. Emerging carbapenemases in gramnegative aerobes // Clin. Microb. Infect. – 2002 – V. 8. – P. 321–331.
36. Poole K. Bacterial multidrug resistance – emphasis on efflux mechanisms and Pseudomonas aeruginosa // J. Antimicrob. Chemother. – 1994. – 34.
37. Recchia G.D., Hall R.M. Gene cassettes: a new class of mobile element // Microbiology. – 1995. – V. 141. – P. 3015–3027.
38. Ryan R.P., Dow J.M. Diffusible signals and interspecies communication in bacteria // Microbiology. – 2008. – V. 154. – P. 1845–1858.
39. Schito G.C. and all The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections/ Int J Antimicrob Agents. 2009 Jun 6.
40. Skold O. Resistance to trimethoprim and sulfonamides // Vet. Res. – 2001. – V. 32. – P. 261–273.
41. Smith D.H. R factor infection of Escherichia coli lyophilized in 1946 // J. Bact. – 1967. – V. 94. – P. 2071–2072.
42. Strahilevitz J., Jacoby G.A., Hooper D.C. et al. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat // Clin. Microbiol. Rev. – 2009. – V. 22, № 4. – P. 664–689.
43. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., e.a. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin. Infect. Dis 1999; 29: 745–58.
44. 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.
45. Yim G., Wang H.H. Davies J. Antibiotics as signaling molecules // Phil. Trans. R. Soc. B. – 2007. – V. 362. – P. 1195–1200.

Статья поступила в редакцию 17.09.2015