

# Тайгециклин в терапии инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами

**Актуальность проблемы устойчивости возбудителей к противомикробным препаратам в Европе неуклонно растет. И хотя показатели ее распространенности в разных странах существенно варьируют, в целом уровень резистентности вызывает очень серьезную обеспокоенность. Особого внимания заслуживает проблема осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций кожи и мягких тканей, лечение которых становится все более затруднительным из-за роста распространенности патогенов, устойчивых к метициллину, карбапенемам, цефалоспорином третьего поколения и гликопептидам. В таких ситуациях препаратом выбора является тайгециклин. В данной статье представлен обобщенный анализ результатов пяти европейских обсервационных исследований, проведенных с июля 2006 года по октябрь 2011 года, в которых оценивалась эффективность тайгециклина (в качестве монотерапии или в комбинации с другими антибактериальными препаратами) в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций кожи и мягких тканей.**

В течение последних двух десятилетий неуклонно уменьшается количество новых противомикробных средств, получающих одобрение Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) или Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США. В то же время непрерывно растет устойчивость патогенов к антибиотикам, в результате чего остается все меньше терапевтических возможностей для лечения бактериальных инфекций.

Особую озабоченность вызывает группа бактерий, известная как ESKAPE, поскольку рост резистентности именно этих возбудителей значительно опережает разработку новых антибактериальных препаратов. Эта группа включает:

- *Enterococcus faecium* — ванкомицинрезистентные изоляты (VRE);
- *Staphylococcus aureus* — метициллинрезистентные (MRSA) и гетерогенно малочувствительные к ванкомицину (hVISA) изоляты;
- *Klebsiella pneumoniae* — карбапенемрезистентные изоляты;
- *Acinetobacter baumannii* — карбапенемрезистентные изоляты;
- *Pseudomonas aeruginosa* — карбапенемрезистентные изоляты;
- *Enterobacter* spp. — карбапенемрезистентные изоляты.

## Механизмы устойчивости и эпидемиология мультирезистентных возбудителей

**MRSA.** Штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к метициллину, были обнаружены вскоре после разработки этого β-лактамажного антибиотика. Вполне вероятно, что появление MRSA не было результатом формирования устойчивости вследствие лечения, как это обычно происходит с другими антибиотиками. Есть данные, свидетельствующие в пользу того, что MRSA изначально существовали в небольшом количестве (0,036%) в популяции золотистого стафилококка. Доля MRSA оставалась очень низкой в течение длительного периода, пока в конце 1980-х годов не было зафиксировано ее резкое увеличение.

Что касается механизма устойчивости *S. aureus* к метициллину, то ее связывают с экспрессией нового пенициллинсвязывающего белка — PBP2a, который имеет низкое сродство к метициллину и кодируется геном *mecA*. Существует гипотеза, что этот ген был приобретен золотистым стафилококком от *Staphylococcus sciuri*.

Согласно данным программы SENTRY в настоящее время *S. aureus* является ведущим возбудителем осложненных инфекций кожи и мягких тканей у госпитализированных больных. Но следует отметить, что существует значительная вариабельность распространенности

MRSA в разных странах. В Европе, например, она варьирует от 5 до ≥25% от общего количества изолятов золотистого стафилококка.

**Микроорганизмы из семейства Enterobacteriaceae, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) и β-лактамазы, кодируемые плазмидными генами, класса C (AmpC).** К расширению спектра действия β-лактамаз у части штаммов энтеробактерий привели мутации кодирующих их генов, в результате чего появились формы фермента, способные гидролизировать более широкий спектр цефалоспоринов, включая цефтазидим, цефотаксим и цефтриаксон. Гены, кодирующие ESBL у энтеробактерий, обычно расположены в интегронах — мобильных генетических элементах, способных осуществлять встраивание и экспрессию внутри себя различных генов, прежде всего генов антибиотикорезистентности, в составе генетических кассет.

Согласно результатам масштабного эпидемиологического исследования TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial), проводившегося в ряде европейских стран (Хорватия, Греция, Венгрия, Италия, Польша, Румыния и Словакия) в 2004–2009 гг., доля ESBL-продуцирующих штаммов среди всех изолятов *K. pneumoniae*, полученных из крови пациентов, составила 21,1%, *Klebsiella oxytoca* — 2,6%, *E. coli* — 11,3%.

**Карбапенемрезистентные штаммы грамотрицательных бактерий.** В течение последнего десятилетия все чаще сообщается о выделении изолятов энтеробактерий, в том числе *K. pneumoniae* и *Enterobacter* spp., устойчивых к карбапенемам.

Одним из механизмов такой резистентности является продукция карбапенемаз, которые по классификации β-лактамаз Ambler относятся к классам A, B и D.

Еще один механизм устойчивости к карбапенемам заключается в продукции ESBL или AmpC с одновременным снижением проницаемости клеточной стенки. Этот механизм был впервые описан для клинического изолята *E. cloacae*, резистентного к имипенему.

*Klebsiella* spp., *E. coli* и другие представители семейства Enterobacteriaceae являются естественными обитателями желудочно-кишечного тракта человека, и среди них могут быть штаммы, продуцирующие карбапенемазы. Пациенты, являющиеся здоровыми носителями таких резистентных штаммов, способствуют их дальнейшему распространению.

В течение последних лет вспышки инфекций, вызванных карбапенемустойчивыми грамотрицательными патогенами, были зарегистрированы во многих европейских странах.

**Устойчивость к гликопептидным антибиотикам.** Гликопептидные антибиотики

(ванкомицин и тейкопланин) связываются с предшественником пептидогликанов, тем самым предотвращая формирование перекрестных сшивок, необходимых для стабильности клеточной стенки микроорганизма. Кроме того, тормозится трансгликозилирование пептидогликанов клеточной стенки за счет стерического несоответствия. Однако энтерококки приобрели способность продуцировать модифицированные предшественники пептидогликанов, в результате чего их аффинность к ванкомицину снижается более чем в 1000 раз.

Модифицированные прекурсоры пептидогликанов кодируются генами от VanA до VanE и VanG, из которых наиболее значимыми являются VanA и VanB. VanA-энтерококки фенотипически устойчивы к ванкомицину и тейкопланину, тогда как штаммы VanB восприимчивы к тейкопланину. Но несмотря на это инфекции, вызванные энтерококками VanB, не следует лечить тейкопланином, поскольку в этом случае на фоне терапии быстро формируется устойчивость и к нему.

*E. faecium* является преобладающим видом VRE. Этот возбудитель также устойчив к ампициллину. Как следствие, штаммы VRE являются обычно мультирезистентными и зачастую чувствительны только к линезолиду, тайгециклину, нитрофурантоину или хлорамфениколу.

В 2003 году была впервые описана возможность передачи гена VanA от VRE к MRSA у пациента с ко-инфекцией. Еще два подобных случая были обнаружены спустя 4 года. И хотя в настоящее время это считается редким явлением, высока вероятность роста в будущем распространенности штаммов MRSA, устойчивых к ванкомицину.

В Греции распространенность VRE между 2002 и 2007 годом выросла до 9,6%. Аналогичная тенденция наблюдалась во Франции между 2001 и 2008 годом. VRE были зарегистрированы в Польше, Италии, Португалии, Великобритании.

## Лечение полимикробных инфекций

Осложненные интраабдоминальные инфекции и осложненные инфекции кожи и мягких тканей часто бывают полимикробными, вызванными грамположительными, грамотрицательными и анаэробными возбудителями.

При полимикробных инфекциях препаратом выбора может быть тайгециклин — глицилциклиновый антибиотик широкого спектра действия, который подавляет трансляцию белка у бактерий путем связывания с 30S-субъединицей рибосомы, тем самым предотвращая удлинение бактериальной пептидной цепи.

Тайгециклин *in vitro* продемонстрировал активность в отношении многих возбудителей, в том числе *Enterococcus* spp.,

*S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Bacteroides* spp. и *Clostridium perfringens*.

Тайгециклин одобрен для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций кожи и мягких тканей, которые часто вызваны сочетанием перечисленных и других патогенов. Он подтвердил свою эффективность в ряде рандомизированных клинических испытаний. Метаанализ восьми исследований показал, что тайгециклин как минимум не уступает по микробиологической эффективности препаратам сравнения в лечении инфекций, обусловленных MRSA, *S. pneumoniae* и *Enterococcus faecalis* (не-VRE).

Целью данного анализа была оценка эффективности тайгециклина в реальной клинической практике при осложненных интраабдоминальных инфекциях и осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными, грамотрицательными патогенами и анаэробами.

## Методы и результаты анализа

Был выполнен анализ микробиологических результатов пяти европейских обсервационных исследований, проведенных с июля 2006 года по октябрь 2011 года, в которых оценивалась эффективность тайгециклина (в качестве монотерапии или в комбинации с другими антибактериальными препаратами) в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций кожи и мягких тканей. Исследования проводились в четырех европейских странах — Испании, Франции, Германии и Италии.

Доза, длительность, а также схема применения тайгециклина (в монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками) определялись лечащими врачами на их усмотрение. Стандартной является следующая схема использования этого антибиотика: нагрузочная стартовая доза 100 мг, затем по 50 мг внутривенно каждые 12 ч.

В общей сложности в анализ включили 213 больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и 623 пациента с осложненными интраабдоминальными инфекциями, из них в критическом состоянии — 34,4 и 56,6% соответственно. У многих больных была выявлена нозокомиальная инфекция. Большинство пациентов в течение предыдущего года получали другие антибиотики.

В начале исследования как минимум один возбудитель был идентифицирован у 167 (78,4%) больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и у 464 (74,5%) с осложненными интраабдоминальными инфекциями. У 32,9 и 49,1% пациентов соответственно инфекция была полимикробной.

При осложненных инфекциях кожи и мягких тканей наиболее часто выявляли *S. aureus* и *E. coli* (52,7 и 18% соответственно), а при осложненных интраабдоминальных инфекциях — *E. coli* (41,8%), *Enterococcus faecium* (40,1%) и *Enterococcus faecalis* (21,1%).

У значительной части больных инфекции были вызваны резистентными возбудителями. Так, у 56 из 88 (63,6%)

Продолжение на стр. 16.

# Тайгециклин в терапії інфекцій, викликаних мультирезистентними мікроорганізмами

Продолжение. Начало на стр. 15.

больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, обусловленными золотистым стафилококком, имели место штаммы MRSA. У 45 из 194 (23,2%) пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, вызванными *E. coli*, были выявлены штаммы, продуцирующие ESBL. В 26 из 186 (14%) случаев осложненных интраабдоминальных инфекций, обусловленных *E. faecium*, обнаруживались штаммы VRE.

Клинический ответ на тайгециклин был получен у большинства больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, в том числе у 85,7% лиц (24/28) с *E. coli*; у 80,8% (63/78) — с *S. aureus*, у 86,7% (13/15) — с *E. faecalis*, у 80% (4/5) — с *S. pyogenes* группы A. Оба пациента, у которых был изолирован анаэробный патоген *Bacteroides fragilis*, также продемонстрировали клинический ответ на тайгециклин.

У пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, вызванными грамотрицательными патогенными микроорганизмами, клинический ответ был получен при выявлении *E. coli* у 83,6% (153/183), *P. aeruginosa* — у 85,7% (36/42). Из 10 пациентов, инфицированных *S. maltophilia*, 9 ответили на лечение тайгециклином в стандартной дозе, возможно, благодаря использованию его в составе комбинированной терапии у этих больных. Среди пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, вызванными грамположительными патогенными микроорганизмами *E. faecium*, *E. faecalis* и *S. aureus*, частота клинического ответа составила 77,4% (130/168), 79,5% (70/88) и 77,1% (37/48) соответственно. Кроме того, из 20 пациентов, инфицированных *B. fragilis*, 95% (19), ответили на лечение тайгециклином.

## Обсуждение результатов

Следует отметить, что популяция этих исследований состояла преимущественно из пациентов, которые находились в критическом состоянии, о чем свидетельствуют высокие показатели тяжести их заболевания. У многих из них были госпитальные инфекции, и большинство в течение последнего года получали другие антибиотики. Кроме того, у 32,9% пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и у 49,1% с осложненными интраабдоминальными инфекциями в начале исследования, то есть перед назначением тайгециклина, было выделено сразу несколько патогенов.

Этот анализ, посвященный изучению результатов применения тайгециклина в реальной клинической практике, в монотерапии или в комбинации с другими антибактериальными средствами, продемонстрировал его высокую эффективность в отношении инфекций, вызванных различными грамотрицательными и грамположительными возбудителями. В результате терапии тайгециклином у большинства пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и осложненными интраабдоминальными инфекциями было достигнуто

излечение или значимое улучшение без необходимости назначения каких-либо дополнительных антибиотиков.

У пациентов, принимавших участие в исследованиях, был выделен широкий спектр грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов, в том числе антибиотикорезистентных штаммов. Наиболее распространенным возбудителем была *E. coli*, а у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, проживающих в Германии и Франции, часто выявляли *S. aureus*. У 63,6% (56/88) пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, инфицированных *S. aureus*, был выделен MRSA, при этом у данной категории пациентов установлена высокая частота клинического ответа на лечение тайгециклином. *E. coli* была выделена в 41,8% случаях осложненных интраабдоминальных инфекций, причем у 23,2% из них (45/194) были штаммы, продуцирующие ESBL. Из пациентов, инфицированных *E. coli* и для которых была доступна информация о клинической эффективности тайгециклина, 83,6% ответили на лечение этим антибиотиком. Наблюдения в четырех странах также показали, что *E. faecium* обнаруживали у 40,1% пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, из них у 14,0% (26/186) — VRE. 77,4% пациентов, у которых был обнаружен этот грамположительный микроорганизм, ответили на лечение тайгециклином в монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками. Как показал анализ, линезолид и тайгециклин по-прежнему активны против изолятов VRE и hVISA.

Ограничениями данного обсервационного анализа является преимущественно описательный характер данных и отсутствие сравнения.

## Выводы

Проведенный анализ показал, что в условиях реальной клинической практики тайгециклин, назначаемый в монотерапии или в комбинации с другими антибактериальными препаратами, эффективен при инфекциях, вызванных многочисленными возбудителями, включая мультирезистентные штаммы, такие как MRSA, VRE, Enterobacteriaceae, продуцирующие ESBL. Полученные результаты подтверждают роль тайгециклина как антибиотика широкого спектра действия для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей и осложненных интраабдоминальных инфекций, в том числе у пациентов в критическом состоянии в реальной клинической практике.

Подготовил Вячеслав Килимчук

По материалам статьи «Resistance mechanisms and epidemiology of multiresistant pathogens in Europe and efficacy of tigecycline in observational studies», W.R. Heizmann и соавт., J Antimicrob Chemother 2013; 68 Suppl 2: ii45–ii55.

WUKTYG0314003

Напечатано при поддержке  
Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи.  
Корпорейшн» в Украине.



# Хирургическое лечение паращитовидной

**Паратиреоидная карцинома (ПК) представляет собой редкое опухолевое поражение паращитовидных желез (ПЩЖ). Данное злокачественное заболевание имеет относительно медленное течение, но с высокой тенденцией к рецидивам после операции. Впервые ПК описал F. de Quervain в 1909 г. [1], но лишь в 1948 г. E.H. Norris [2] доложил о первой серии больных на основании анализа 40 собранных случаев.**

Более детализированная гистологическая картина и клинические характеристики ПК были позже описаны B.K. Black и L.V. Ackerman — в 1950 г. [3], L.B. Woolner и соавт. — в 1952 г. [4] и B.K. Black — в 1954 г. [5]. Семьдесят лет спустя, после доклада F. de Quervain, A. Schantz и B. Castleman [6], был выполнен тщательный анализ 70 случаев заболевания ПК, в ходе которого выделены классические гистологические критерии этой болезни. И только 10 лет назад K. Sandelin и соавт. [7, 8] представили всеохватывающее исследование ПК, включившее 95 случаев, в котором клинические, гистологические и цитометрические вариации были оценены в отношении к прогнозу. Частота ПК как причины первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), приводимая в литературе [9–20], колеблется от 1 до 5% (табл.).

Таблица. Частота ПК как причины ПГПТ согласно данным литературы

| Автор                 | Абс. число ПГПТ | ПК, % |
|-----------------------|-----------------|-------|
| J.A. van Heerden [15] | 2013            | 0,6   |
| Y. Fujimoto [10]      | 165             | 4,2   |
| J. Visset [16]        | 260             | 5     |
| C. Proye [16]         | 600             | 0,3   |
| J.P. Mattei [17]      | 528             | 2,3   |
| J.-F. Henry [18]      | 4600            | 1,5   |
| С.И. Рыбаков [19, 20] | 140             | 6     |

Диагностика ПК является довольно сложной. Пункционную биопсию опухоли до операции выполнять не рекомендуют по причине высокой имплантационной способности этого вида опухоли и, как следствие, крайне большого риска рецидива [15]. Кроме того, при гистологическом исследовании удаленной опухоли зачастую сложно провести дифференциальную диагностику между доброкачественной аденомой ПЩЖ и ПК. Часто ПК диагностируется ретроспективно после операции при проявлении гормональной активности рецидива или метастазов в случае ошибочного заключения гистолога о доброкачественной аденоме ПЩЖ. Наиболее оптимальным является установление диагноза до или во время операции (на основании макроскопических признаков), что позволяет выполнить радикальное вмешательство [17]. Однако даже в настоящее время ПК нередко диагностируют после операции исходя из данных окончательного гистологического исследования или на основании развития рецидива опухоли на шее либо наличия персистирующего ПГПТ, что требует проведения повторного вмешательства на шее, а также при проявлении гормональной активности регионарных или отдаленных метастазов, что в большинстве случаев диктует необходимость хирургического удаления субстрата, вызывающего развитие ПГПТ.

Гистологическое исследование, включающее современные методы ядерной ДНК-цитометрии, в целом повышает точность диагностики ПК и, кроме того, эти методы также важны для прогноза заболевания. Достижения оперативной техники, комбинируемые с топическими методами

диагностики, повышают эффективность хирургического лечения ПК, благодаря чему радикальная en bloc процедура обеспечивает лучшие шансы для излечения. Однако это возможно лишь в случае предоперационной диагностики ПК, поскольку оперативное вмешательство, проводимое при доброкачественной аденоме ПЩЖ, не является радикальным для ПК.

Поскольку единственной радикальной процедурой является хирургическое вмешательство с удалением опухоли единым блоком (резекция en bloc), учитывая склонность опухоли к локальным рецидивам при относительно позднем метастазировании, летальные исходы у больных преимущественно вследствие осложненной гиперкальциемии (в том числе острого гиперпаратиреотоксикоза), актуальными прежде всего являются согласование оперативной техники первичного вмешательства, ранняя диагностика, проведение лечения в специализированных центрах эндокринной хирургии.

В отделе хирургии эндокринных желез ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» в течение 1967–2013 гг. было пролечено 8 пациентов с ПК, что соответствует 6% от всех случаев ПГПТ. Возраст больных колебался от 24 до 65 лет. Средний возраст составил 32,1±5,4 года, что достоверно меньше, чем пациентов с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями паращитовидных желез (56,8±4,0 года, n=121). Среди больных было 4 мужчин и 4 женщины. При доброкачественных формах ПГПТ соотношение мужчин и женщин составило 1:4,1, что является характерным для ПГПТ [21, 22]. Вследствие того, что ПК является редкой патологией, диагноз нечасто проявляется до операции. Особенно необходимо оценить вероятность злокачественной формы ПГПТ у молодых больных, которая манифестирует с выраженной гиперкальциемией и тяжелых симптомов, характерных для ПГПТ: полиурии, полидипсии, слабости, утомляемости, анорексии, рвоты, дегидратации, потери массы тела, анемии, характерных фиброзно-кистозных поражений костной ткани с наличием патологических переломов, мочекаменной болезни (МКБ) и нефрокальциноза, ведущих к хронической почечной недостаточности (ХПН), а также психических расстройств. Лабораторная диагностика включала исследование содержания общего и ионизированного кальция и фосфора в крови и моче, определение уровня паратгормона (ПГ) в крови, щелочной фосфатазы. Топическая диагностика основывалась на данных пальпации, УЗИ, КТ, МРТ, скинтиграфии с таллием и галлием, ангиографии, селективного венозного забора крови на ПГ. Однако наибольшее значение в диагностике злокачественного генеза ПГПТ имеют макро- и микргистологические признаки во время первичной операции. Опухоль обычно большая, мультилобулярная, белая или коричнево-серая, часто плотная при пальпации, имеет видимую толстую капсулу, сцепленную с окружающими мышцами, щитовидной железой и трахеей или пищеводом. В ряде случаев наличие