

Меняющийся облик инфекций: как ответить на этот вызов?

«Антибиотикорезистентность – глобальная проблема человечества, требующая безотлагательных эффективных действий» (ВОЗ, 2001).

Успехи, достигнутые в лечении инфекций благодаря появлению антибактериальных препаратов, сегодня поставлены под серьезную угрозу из-за роста антибиотикорезистентности возбудителей. Патогенные микроорганизмы формируют все новые и новые механизмы устойчивости, обезвреживая более сильные антибиотики. Способность возбудителей противостоять противомикробным средствам заложена в них природой, однако ситуация в значительной мере усугубляется бесконтрольным и нерациональным применением антибиотиков. Сможем ли мы достойно ответить на вызов, брошенный нам микроорганизмами? Этому вопросу была посвящена научно-практическая междисциплинарная конференция «Меняющийся облик инфекций: как принять этот вызов?», проходившая 5 апреля в г. Киеве при поддержке компании «АстраЗенка». В рамках мероприятия свое видение решения проблемы антибиотикорезистентности представили ведущие отечественные специалисты в области микробиологии, хирургии и интенсивной терапии. С основными положениями прозвучавших докладов мы предлагаем ознакомиться нашим читателям.

Заведующая бактериологической лабораторией ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Родоманова НАМН Украины», старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук Ирина Петровна Ткачик акцентировала внимание участников конференции на высочайшей актуальности проблемы антибиотикорезистентности. Особое внимание докладчик уделила группе наиболее проблемных мультирезистентных патогенов, являющихся сегодня настоящим вызовом для хирургов и врачей отделений реанимации и интенсивной терапии.



Антибиотикорезистентность признана ВОЗ глобальной проблемой человечества, чреватой катастрофическими последствиями. Она способна вернуть человечество в доантибиотическую эру с полной утратой эффективности антибиотиков и возвратом эпидемий и пандемий. Уже сегодня антибиотикорезистентность является причиной существенного снижения эффективности стандартных схем антибиотикотерапии, повышения частоты осложнений и смертности от инфекционных заболеваний. Так, в США согласно отчету CDC (Центры по контролю и профилактике заболеваний США) ежегодно более 2 млн человек инфицируются антибиотикорезистентными возбудителями, при этом 23 тыс. больных умирают. Смертность при MRSA-инфекции в США превышает таковую от СПИДа и туберкулеза.

Причин роста антибиотикорезистентности немало. Росту устойчивости патогенов способствуют очень продолжительные или, наоборот, слишком короткие курсы антибиотикотерапии; чрезмерное использование антибиотиков, в том числе их комбинаций, причем нередко не по показаниям; применение субтерапевтических доз антибиотиков. Селекция резистентных штаммов происходит при перекрестной контаминации больных, в первую очередь в отделениях интенсивной терапии при нарушениях противозаразоческого режима. Также к росту антибиотикорезистентности приводит широкое и бесконтрольное применение антибиотиков в ветеринарии и животноводстве (в качестве стимуляторов роста).

Следует отметить, что микроорганизмы существенно отличаются по своей способности противостоять действию антибиотиков. Американское общество инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) определило ряд микроорганизмов, обладающих свойством ускользать от действия современных антибиотиков и наиболее трудно поддающихся лечению:

- *Enterococcus faecium*, резистентный к ванкомицину (VRE);
- *Staphylococcus aureus*, резистентный к метициллину (MRSA);
- *Clostridium difficile*;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.).

Аббревиатура ESCAPE, которой сокращенно называют эту группу микроорганизмов, вполне соответствует их характеристике (англ. escape – ускользать). Также серьезную опасность представляют другие устойчивые микроорганизмы – флуконазолрезистентные грибы *Candida*, пневмококк с множественной устойчивостью, микобактерии туберкулеза с лекарственной устойчивостью.

Стафилококк, в том числе MRSA, является одним из наиболее частых возбудителей хирургических инфекций, инфекций кожи, мягких тканей, костей и суставов, ангиогенных катетерассоциированных инфекций, нозокомиальных пневмоний, полимерассоциированных инфекций (шунт-менингитов). *S. aureus* обладает большим арсеналом факторов патогенности, включающим различные токсины и ферменты (гемолизины, гиалуронидаза, лейкоцидин, коагулаза и др.). Инфекции, вызванные этим микроорганизмом, склонны к генерализации и развитию сепсиса.

Применение недостаточного количества антибиотиков при стафилококковой инфекции, а также генериков с недоказанной биоэквивалентностью часто приводит не к санации и выздоровлению, а к селекции резистентных штаммов. Согласно результатам метаанализов эпидемиологических исследований, проведенных Tassonelli et al. (2008) и Safdar et al. (2008), риск колонизации MRSA у пациентов, ранее получавших цефалоспорины, повышен в 2 раза, хинолоны или гликопептиды – в 3 раза.

Актуальность проблемы MRSA-инфекций обусловлена как их высокой распространенностью, так и относительно неблагоприятным прогнозом. По данным российского исследования РЕВАНШ, при инфекциях кожи и мягких тканей частота выделения *S. aureus* была 86,5%, из них MRSA составляли 60%. В ожоговых отделениях и отделениях хирургических инфекций частота *S. aureus* достигала 86%, из них MRSA – 84,9%. При этом важно отметить, что MRSA обладают не только устойчивостью к большому количеству противомикробных средств, но и более высокой вирулентностью по сравнению с MSSA. Инфекции, вызванные MRSA, сопровождаются значительно более высокой частотой осложнений и летальностью по сравнению с MSSA (Wilson J., 2011).

При внебольничных MRSA-инфекциях применяются такие антибиотики резерва, как фторхинолоны III-IV поколения, клиндамицин, доксициклин, цефтаролин (цефалоспорин V поколения), гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), линезолид; при нозокомиальных MRSA-инфекциях – гликопептиды, линезолид, цефтаролин, тайгексиклин. Следует помнить, что при инфекциях, вызванных MRSA, неэффективны все β-лактамы, за исключением недавно появившегося анти-MRSA цефалоспорины V поколения цефтаролина (Зинфоро).

Грамотрицательные бактерии, включая *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Enterobacter*, являются ключевыми возбудителями хирургических инфекций, инфекций в отделениях интенсивной терапии, нозокомиальной пневмонии, а также внебольничных инфекций мочевыводящих путей.

Следует подчеркнуть, что скорость распространения антибиотикорезистентности грамотрицательных патогенов превышает таковую грамположительных, в то время как резерв эффективных антибиотиков для лечения инфекций, вызванных устойчивыми грамотрицательными микроорганизмами, значительно ограничен.

Наибольшую проблему сегодня составляют грамотрицательные патогены, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Согласно данным Института эпидемиологии и инфекционных болезней НАМН Украины среди полирезистентных энтеробактерий, являющихся возбудителями нозокомиальных гнойно-воспалительных осложнений, БЛРС-продуценты составили 49,4%, в том числе 62,7% – штаммы *E. coli*, 41,9% – *K. pneumoniae* и 41,2% – *Enterobacter* (Покас Е.В. и др., 2013).

Вследствие продукции БЛРС применение цефалоспоринов III поколения и «защищенных» аминопенициллинов неэффективно. Кроме того, БЛРС-продуценты обладают перекрестной резистентностью к аминогликозидам и фторхинолонам. Для терапии инфекций, вызванных данными возбудителями, рекомендуется использование карбапенемов (за исключением эртапенема) и полимиксина.

В заключение следует отметить, что в последние десятилетия в клиническую практику было внедрено катастрофически мало инновационных антибиотиков, поэтому очень важно рационально использовать имеющийся сегодня потенциал.

Об инновационных антибиотиках, появившихся в последние годы и усиливших арсенал врачей в борьбе с устойчивыми возбудителями, рассказал президент Ассоциации анестезиологов Украины, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Феликс Семенович Глумчер.

– История лечения инфекционных болезней может быть разделена на три эры: доантибиотическая, антибиотическая и эра резистентности возбудителей. Антибиотикорезистентность микроорганизмов неуклонно возрастает, несмотря на широкое внедрение мероприятий по ее профилактике. Сегодня почти 70% случаев инфекций вызывают микроорганизмы, устойчивые к одному или более антибиотикам (Esposito S., Leone S., 2007).

Микробиологи констатируют появление все большего количества полирезистентных (устойчивых к трем и более классам антибиотиков) и даже панрезистентных штаммов микроорганизмов.

В последние годы значительно увеличилась распространенность резистентных штаммов грамотрицательных бактерий, включая эндемические штаммы в отделениях интенсивной терапии. Имеются сообщения о спорадическом появлении панрезистентных штаммов *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* (S. Miyakis et al., 2011).

Растет распространенность и полирезистентных штаммов грамположительных бактерий. В Европе и во всем мире значительно выросла частота выявления метициллинрезистентного *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину и ванкомицинрезистентных энтерококков. Согласно данным J.J. Picazo et al. (2011) в Испании резистентность изолятов MRSA к ванкомицину и тейкопланину составляет 9,6 и 21,9% соответственно.

По данным EARSS, в 2008 г. 17% изолятов *P. aeruginosa* были резистентны к 3 и более классам антибиотиков; 32-78% штаммов *E. coli* – к аминопенициллинам с множественной резистентностью к 4 антимикробным классам; 14% изолятов *K. pneumoniae* – к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения и аминогликозидам.

Рост антибиотикорезистентности возбудителей обуславливает необходимость создания новых, более эффективных антибиотиков. В официальном письме от 20 ноября 2009 г., адресованном президенту США Бараку Обаме и премьер-министру Фредрику Рейнфельту, представляющему службу президента Европарламента, IDSA сообщил о разработке

10 новых антибиотиков к 2020 г. (программа IDSA «10x20»), чтобы не утратить контроль над инфекционными заболеваниями.

Какие же новые антибиотики появились в последнее время в арсенале врачей?

Класс цефалоспоринов относительно недавно пополнился новыми препаратами с высокой активностью против полирезистентных патогенов. Один из них – цефтолозан, обладающий выраженной активностью против синегнойной палочки и многих энтеробактерий, но, к сожалению, с невысокой активностью против грамположительных и анаэробных бактерий. Кроме того, как и другие цефалоспорины, цефтолозан неустойчив к действию БЛРС и карбапенемаз, что уменьшает его потенциал в качестве средства для монотерапии.

Еще более новыми β-лактамами с антибактериальной активностью против полирезистентных грамположительных патогенов являются анти-MRSA цефалоспорины (V поколение цефалоспоринов). Первым их представителем, одобренным FDA, стал цефтаролин. Цефтаролин стал первым новым лекарством в программе IDSA «10x20», согласно которой планируется разработка 10 новых антибиотиков к 2020 г.

Цефтаролин (Зинфоро) обладает способностью связывать пенициллинсвязывающий белок 2a, который имеет низкое сродство к большинству других β-лактамов антибиотиков. Это обуславливает высокую активность препарата в отношении таких клинически значимых возбудителей, как *S. aureus* (MSSA и MRSA), *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

По данным H.S. Sader (2013), цефтаролин продемонстрировал высокую активность *in vitro* против стафилококка со сниженной чувствительностью к линезолиду, даптомицину и/или ванкомицину, поэтому он может применяться для лечения инфекций, вызванных этими полирезистентными коками.

Цефтаролин оказывает синергическое действие с другими классами антибиотиков. В исследовании *in vitro* цефтаролин в комбинации с амикацином был активен против 90% изолятов, включая *P. aeruginosa*, БЛРС-продуцирующие штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*. Синергизм также был продемонстрирован для комбинации цефтаролин + меропенем против всех штаммов *E. coli*.

Сегодня Зинфоро уже зарегистрирован в Украине для лечения негоспитальной бактериальной пневмонии и осложненных инфекций кожи и мягких тканей.

Из новых ингибиторов БЛРС следует отметить авибактам, который более эффективен по сравнению с ранее разработанными препаратами данного класса. Он продемонстрировал синергичную активность *in vitro* и *in vivo* с цефтазидимом и цефтаролином против БЛРС-продуцентов и КРС-продуцентов из семейства *Enterobacteriaceae*.

Исполнительный директор Ассоциации анестезиологов Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца Сергей Александрович Дубров познакомил участников конференции с возможностями цефтаролина в лечении инфекций кожи и мягких тканей и внегоспитальной пневмонии (ВП).



– Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, целесообразно назначать препараты с доказанной анти-MRSA активностью. К ним относятся ванкомицин, тейкопланин, линезолид, тайгексиклин, даптомицин, телаванцин, цефтаролин.

Ванкомицин обладает высокой активностью в отношении стафилококка, однако характеризуется выраженной нефротоксичностью, ограничивающей его широкое применение в клинической практике. В основе механизма нефротоксичности лежит аккумуляция ванкомицина в проксимальных канальцах, что может приводить к некрозу клеток. Риск развития нефротоксичности при применении ванкомицина возрастает в 5,3 раза при наличии артериальной гипертензии, в 6,6 раза – при одновременном применении с аминогликозидами и в 8,1 раза – с петлевыми диуретиками. Риск нефротоксичности также повышен у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, при массе тела ≥101 кг,

