

Хирургическая коррекция функциональных и эстетических осложнений потребовалась 4 (16 %) пациентам, оперированным способом Брунса. Корректирующие операции после хейлопластики ступенчатыми лоскутами не проводились.

Выводы

1. Частота локального прогрессирования при хирургическом лечении рака НГ T₁₋₂N₀M₀ не зависит от способа обезболивания. Возможность проведения вмешательств под местной анестезией способствует увеличению числа оперируемых больных, имеющих сопутствующие заболевания.

2. Не выявлено статистически значимых различий в частоте развития локальных рецидивов после хирургического лечения в зависимости от объема и формы радикальной резекции, что позволяет использовать способ комбинированной резекции НГ с отступлением от краев опухоли 1,0 см в качестве альтернативы прямоугольной/трапециевидной резекции.

3. Послеоперационные осложнения при пластическом замещении пострезекционных дефектов НГ кожно-мышечными и ступенчатыми лоскутами отмечались значительно реже, чем при выполнении операций типа Блохина ($\chi^2 = 7,97$, $p < 0,005$) и Брунса ($\chi^2 = 9,62$, $p < 0,01$) соответственно.

Таким образом, адекватность обезболивания, обеспечение онкологического радикализма, одномоментное закрытие дефекта с хорошими

функционально-эстетическими результатами делают хирургический метод лечения рака губы предпочтительным, что обеспечивает раннюю реабилитацию больных и способствует полноценному восстановлению их качества жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бернадский, Ю. И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / Ю. И. Бернадский. — М.: Мед. лит., 2000. — С. 321–326.
2. Залуцкий, И. В. Опухоли губы / И. В. Залуцкий, А. Г. Жуковец // Клиническая онкология: справ. пособие / С. З. Фрадкин [и др.]; под ред. С. З. Фрадкина, И. В. Залуцкого. — Минск: Беларусь, 2003. — С. 299–304.
3. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. — М.: Мед., 2000. — С. 126–141.
4. Baker, S. R. Squamous cancer of the lip / S. R. Baker // Curr. Ther. Otolaryngol.-Head and Neck Surg. — 1982–1983. — P. 155–158.
5. Campbell, J. P. Surgical management of lip carcinoma / J. P. Campbell // J. Oral. Maxillofac. Surg. — 1998. — № 56(8). — P. 955–961.
6. Clinical parameters in T1N0M0 lower lip squamous cell carcinoma / P. Morselli [et al.] // J. Craniofac. Surg. — 2007. — № 18(5). — P. 1079–1082.
7. Рак губы и слизистой оболочки полости рта / Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями: клинические протоколы. Приказ Минздрава РБ № 80 от 09.02.2007 г. — С. 22–31.
8. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — Минск, 2006. — 206 с.
9. Цыбырнэ, Г. А. Рак нижней губы / Г. А. Цыбырнэ, Н. М. Годорожа. — Кишинёв, Штиинца, 1978. — 118 с.
10. Иванов, С. А. Устранение дефектов нижней губы местными тканями: инструкция по применению / С. А. Иванов, Н. М. Тризна. — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. — 24 с.
11. Кузин, М. И. Местное обезболивание / М. И. Кузин, С. Ш. Харнас. — М.: Мед., 1993. — 224 с.
12. Baumann, D. Lip Reconstruction / D. Baumann, G. Robb // Seminars in Plastic Surgery. — 2008. — Vol. 22. — P. 269–280.
13. Coppit, G. L. Current concepts in lip reconstruction / G. L. Coppit, D. T. Lin, B. B. Burkey // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. — 2004. — № 12. — P. 281–287.

Поступила 22.06.2012

УДК 577.15:615.015.8+616.6:616.9-085.281

БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Л. В. Лагун

Гомельский государственный медицинский университет

Продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) — один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к современным β -лактамным антибиотикам.

Цель обзора — описание БЛРС различных классов (TEM, SHV, OXA, CTX-M). Рассмотрены данные о распространении БЛРС среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей и методах их детекции.

Ключевые слова: β -лактамазы расширенного спектра, инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, устойчивость к антибиотикам.

EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES AND THEIR ROLE IN FORMATION OF ANTIBIOTICS RESISTANCE IN ETIOLOGIC AGENTS OF URINARY TRACT INFECTIONS

L. V. Lagun

Gomel State Medical University

The production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) is the one of the most widespread and clinically significant mechanism of resistance to modern β -lactams in the members of *Enterobacteriaceae* family.

The aim of this review is to describe the ESBL of various groups (TEM, SHV, OXA, CTX-M). The article gives the consideration of the data on spreading the ESBL in the etiologic agents of urinary tract infections and methods of their detection.

Key words: extended-spectrum beta-lactamases, urinary tract infections, pyelonephritis, resistance to antibiotics.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям как в амбулаторной, так и во внутрибольничной практике. Распространенность ИМП в амбулаторной практике урологов, акушер-гинекологов и терапевтов в России составляет 1000 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. В Соединенных Штатах Америки ИМП являются причиной более 100 тыс. госпитализаций в год, преимущественно, по поводу пиелонефрита [2].

Пиелонефрит — инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтестинальной ткани, чашечно-лоханочной системы и нередким вовлечением в процесс паренхимы. Заболевание широко распространено среди взрослого и детского населения; чаще всего подвержены заболеванию девочки раннего возраста, молодые женщины, особенно во время беременности, и пожилые и старые люди обоих полов. Пиелонефрит характеризуется большой длительностью течения, значительной потерей трудоспособности и возможным неблагоприятным исходом. Наряду с гломерулонефритом это одна из наиболее частых причин хронической почечной недостаточности. Тяжесть острого пиелонефрита характеризует высокая частота осложнений и послеоперационная летальность [3–7]. У беременных женщин острый пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита являются серьезными заболеваниями и могут прогрессировать вплоть до уросепсиса и обуславливать преждевременные роды. Частота возникновения острого пиелонефрита составляет в России 0,9–1,3 млн. случаев ежегодно [8].

Наиболее частыми возбудителями ИМП, в том числе и пиелонефритов являются энтеробактерии, главным образом, *Escherichia coli*, на долю которой может приходиться до 85 % всех заболеваний, а также *Proteus mirabilis* и *K. pneumoniae* [2, 4, 6, 7].

В последнее время резистентность энтеробактерий к ряду антибактериальных препаратов, особенно β -лактамам, приобретает все большее распространение, что является серьезной проблемой здравоохранения. Продукция β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) — один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к современным β -лактамным антибиотикам [9–12]. Однако эффективность выявления устойчивости, связанной с продукцией БЛРС, с помощью традиционных методов оценки чувствительности остается достаточно низкой. Распространение β -лактамаз часто носит эпидемический характер, при этом доминируют определенные штаммы или ферменты в масштабах как отдельных центров, так и обширных географических зон.

Для проведения эффективной эмпирической антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей необходима информация не только о распространенности антибиотикорезистентности, но и ее основных механизмах.

Цель работы

Анализ и систематизация данных о БЛРС различных классов (TEM, SHV, OXA, CTX-M), их распространении среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей и методах их детекции.

Материалы и методы

Представлен обзор научных источников по проблеме распространения бета-лактамаз расширенного спектра и их значения в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам.

Результаты и обсуждение

β -лактамазы представляют обширную группу генетически и функционально различных бактериальных ферментов, отличающихся способностью разрушать β -лактамные антибиотики, тем самым обеспечивая устойчивость к ним бактерий-продуцентов.

Механизм антибактериального действия β -лактамных антибиотиков заключается в подавлении функциональной активности бактериальных ферментов транспептидаз, участвующих в завершающей стадии синтеза основного компонента клеточной стенки микроорганизмов — пептидогликана. Благодаря способности связываться с пенициллином транспептидазы получили название «пенициллинсвязывающих белков» (ПСБ). С пенициллином и другими β -лактамными антибиотиками связываются также ферменты β -лактамазы. Большинство известных β -лактамаз проявляют выраженную структурную гомологию с ПСБ, что свидетельствует об эволюционной взаимосвязи между ферментами этих групп. Предполагается, что β -лактамазы эволюционировали из ПСБ в почвенных экосистемах в результате селективного прессинга β -лактамных антибиотиков, продуцируемых некоторыми микроорганизмами [13, 14].

С момента открытия β -лактамаз в 1940 г., когда Е. Р. Abraham и Е. Chain описали процесс инактивации пенициллина в бесклеточном экстракте культуры кишечной палочки, были накоплены обширные данные о разнообразии механизмов ферментативного расщепления β -лактамов у бактерий. В настоящее время известно более 500 структурно и функционально различных ферментов, обладающих способностью гидролизовать β -лактамные антибиотики, и количество вновь открываемых β -лактамаз продолжает постоянно расти. β -лактамазы встречаются у подавляющего большинства бактериальных возбудителей инфекций, в том числе и у возбудителей пиелонефритов.

Важнейшими свойствами β -лактамаз, определяющими их разнообразие, являются:

- Субстратная специфичность (способность к преимущественному гидролизу β -лактамов определенных групп – пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов, карбапенемов) и чувствительность к действию ингибиторов. Данные признаки лежат в основе функциональной классификации β -лактамаз по Bush, Jacoby, Medeiros [15]. Выделяют функциональные группы: 1, 2a, 2b, 2be, 2br, 2c, 2d, 2e, 2f, 3, 4.

- Структурные особенности (общий уровень гомологии и наличие консервативных участков в первичной структуре ферментов, а также пространственная структура активного центра), на основании которых β -лактамазы могут быть отнесены к одному из 4 молекулярных классов (A, B, C, D).

- Локализация кодирующих генов (хромосомная или плазмидная) и характер их экспрессии (конститутивный или индуцибельный).

Термин « β -лактамазы расширенного спектра» (от англ. extended-spectrum β -lactamases — ESBL) объединяет большое число бактериальных ферментов, которые отличаются способностью расщеплять оксимино- β -лактамы (цефалоспорины III–IV поколений и азтреонам) наряду с пенициллинами и ранними цефалоспоридами и проявляют чувствительность к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму).

У грамотрицательных бактерий первая плазмидная β -лактамаза класса A (TEM-1) была описана в начале 60-х годов, вскоре вслед за внедрением в медицинскую практику аминокпенициллинов. Благодаря плазмидной локализации генов, TEM-1 и две другие β -лактамазы класса A (TEM-2, SHV-1) в течение короткого времени распространились среди представителей семейства Enterobacteriaceae и других грамотрицательных микроорганизмов практически повсеместно. Перечисленные ферменты получили название β -лактамаз широкого спектра. По классификации Bush β -лактамазы широкого спектра относятся к группе 2b [15].

Период с конца 60-х и до середины 80-х отмечен интенсивным развитием бета-лактаманых антибиотиков, в практику были внедрены карбокси- и уреидопенициллины, а также цефалоспорины трех поколений. По уровню и спектру антимикробной активности, а также по фармакокинетическим характеристикам эти препараты существенно превосходили аминокпенициллины. Большинство цефалоспоринов II и III поколения, кроме того, оказались устойчивыми к гидролизу β -лактамазами широкого спектра.

Однако уже в начале 80-х годов появились первые сообщения о штаммах с плазмидной локализацией детерминант устойчивости к этим антибиотикам. Достаточно быстро было установлено, что эта устойчивость связана с

продукцией микроорганизмами ферментов, генетически связанных с β -лактамазами широкого спектра (TEM-1 и SHV-1), новые ферменты получили название β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [13,14]. Однако БЛРС отличаются от TEM-1 и SHV-1 единичными аминокислотными заменами, расширяющими спектр ферментативной активности. С тех пор описано более 200 различных БЛРС, и этот список постоянно пополняется.

Помимо широкого спектра активности следующие факторы обуславливают особое значение БЛРС:

- Сложность рутинного выявления резистентности, связанной с продукцией БЛРС (многие БЛРС-позитивные штаммы могут быть неверно расценены как чувствительные к цефалоспоридам III–IV поколений), и связанный с этим риск клинической неэффективности цефалоспоринов III–IV поколений.

- Сложная эпидемиология и способность к быстрому распространению за счет передачи штаммов, передачи плазмид между штаммами, переноса генов БЛРС мобильными элементами.

- Множественная лекарственная устойчивость БЛРС-позитивных штаммов (в том числе к не- β -лактаманым препаратам).

К настоящему времени известно около 100 производных фермента TEM-1. Чаще всего β -лактамазы TEM-типа встречаются среди *E. coli* и *K. pneumoniae*, однако их обнаружение возможно практически среди всех представителей семейства Enterobacteriaceae и ряда других грамотрицательных микроорганизмов [14, 16]. Производные фермента SHV-1 менее многочисленны, они также отличаются от своего предшественника единичными аминокислотными заменами. Ферменты SHV-типа чаще встречаются у *K. pneumoniae*, но возможны находки и у других микроорганизмов. Согласно классификации K. Bush, G. Jacoby и A. Medeiros, β -лактамазы TEM- и SHV-типа относятся к функциональной группе 2be [15].

К БЛРС относятся также ферменты других генетических групп молекулярного класса A, среди которых наибольшее значение имеют CTX-M β -лактамазы, также относящиеся к функциональной группе 2be. Кроме того, характерную для БЛРС активность могут проявлять и плазмидные β -лактамазы класса D, функциональной группы 2d [15], в частности, производные OXA-10 (PSE-2), которые в меньшей степени подавляются клавулановой кислотой и распространены в основном у *Pseudomonas aeruginosa*; а также видоспецифические хромосомные β -лактамазы *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* и *Citrobacter diversus*. Вопрос о возможности включения видоспецифических β -лактамаз в группу БЛРС пока остается спорным.

Во многих странах мира отмечается стремительное распространение БЛРС СТХ-М-типа (цефотаксимазы). Относительная доля этих ферментов среди различных вариантов БЛРС также существенно возросла. Ферменты группы СТХ впервые были обнаружены в Японии и Германии в конце 80-х годов прошлого столетия. До середины 90-х годов эти ферменты спорадически обнаруживали в различных географических регионах (Западная Европа, Япония, Южная Америка) среди представителей семейства Enterobacteriaceae. Первым регионом, в котором распространение СТХ бета-лактамаз приобрело эпидемический характер, оказалась Южная Америка. В 2003–2004 гг. в России, также как и в некоторых других странах Европы и Азии, СТХ-М β-лактамазы стали доминирующей группой БЛРС [16–18]. Продукция СТХ-М все чаще встречается не только у госпитальных, но и внебольничных штаммов (например, СТХ-М-3/15 — в Англии, СТХ-М-9/14 — в Испании), а также у штаммов энтеробактерий, выделенных от животных и во внешней среде.

На настоящий момент выделяют более 60 β-лактамаз СТХ-М типа, анализ кодирующих последовательностей которых позволяет выделить 5 субтипов: родственные СТХ-М-1, СТХ-М-2, СТХ-М-8, СТХ-М-9 и СТХ-М-25 [18]. Предшественниками СТХ-М ферментов являются хромосомные β-лактамазы бактерий рода *Kluyvera*. Группа СТХ-М-2-родственных ферментов произошла от β-лактамазы KLUA *Kluyvera ascorbata*, группа СТХ-М-8 — от KLUG-1 *Kluyvera georgiana*, группа СТХ-М-9 — от KLUY-1 *Kluyvera georgiana* [14].

В отличие от TEM и SHV БЛРС большинство СТХ-М проявляют значительно более высокую активность в отношении цефотаксима и цефтриаксона по сравнению с цефтазидимом [10]. Однако в последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что продуценты СТХ-М β-лактамаз могут проявлять высокую устойчивость к цефтазидиму как в результате гиперпродукции или мутаций самих СТХ-М, так и за счет дополнительных факторов резистентности, например, снижения проницаемости наружной мембраны. Более того, для отдельных СТХ-М ферментов была показана преимущественная активность в отношении цефтазидима. Стремительное распространение генов СТХ-М β-лактамаз связывают в основном с активностью ряда мобильных генетических элементов (ISEcp1 и ORF513), которые обеспечивают их перенос на различные плазмиды энтеробактерий. В связи с этим, эпидемиология СТХ-М β-лактамаз является сложной и включает различные этапы — от мобилизации и переноса отдельных генов до клонального распространения штаммов.

БЛРС в настоящее время широко распространены в большинстве стран мира. Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются штаммы *Klebsiella spp.*, в меньшей степени — *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Serratia spp.* Реже продукция БЛРС отмечается у других представителей семейства Enterobacteriaceae. Причины преобладания БЛРС у клебсиелл по сравнению с другими представителями семейства Enterobacteriaceae, например *E. coli*, остаются невыясненными, поскольку пока не найдено различий в механизмах экспрессии и скорости накопления мутаций в генах TEM и SHV бета-лактамаз у *E. coli* и *K. pneumoniae*. Лечение инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, часто осложняется их множественной антибиотикорезистентностью. Кроме того, достаточно широко распространен феномен одновременной продукции одним штаммом микроорганизма нескольких бета-лактамаз.

Бактерии — продуценты БЛРС обычно колонизируют пациентов, находящихся в стационаре, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ожоговых, урологических и некоторых других.

По результатам многоцентрового исследования SENTRY частота выделения штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС, составляет 45 % в Латинской Америке, 25 % — в Западно-Тихоокеанском регионе, 23 % — в Европе, 8 % — в США, 5 % — в Канаде [19].

По данным исследования Mystic, в Европе частота БЛРС среди *Klebsiella spp.* достигает 32,8 %, а среди *E. coli* — 14,4 %. При этом наиболее высокая частота отмечается в Восточной Европе, в том числе в Российской Федерации [20]. По данным исследования MICROMAX, встречаемость этих ферментов в стационарах Российской Федерации среди *E. coli* достигает 40 %, а среди *K. pneumoniae* — 90 % [24].

Среди большого круга проблем в России наиболее значимой является полирезистентность ряда грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.* и др.) как возбудителей ИМП, обусловленная образованием этими бактериями бета-лактамаз расширенного спектра [25]. Проведенными в НИИ урологии Российской Федерации исследованиями выявлена большая распространенность ферментов β-лактамаз среди микроорганизмов, выделенных от больных в урологическом стационаре: процент микроорганизмов, обладающих бета-лактамазной активностью, варьировал от 36 до 75 в зависимости от видовой принадлежности возбудителя.

По результатам исследования ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis — международное многоцентровое проспективное исследование распространен-

ности и антибиотикорезистентности возбудителей цистита), проведенного в 2003–2006 гг. в 74 медицинских центрах 10 стран (Германия, Италия, Франция, Испания, Россия, Бразилия, Польша, Венгрия, Австралия, Голландия), наиболее частым возбудителем неосложнённых 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 ципрофлоксацин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим (91,7, 82,5 и 82,4 % соответственно). В Бразилии, России, Испании и Италии уровень резистентности уропатогенов к ципрофлоксацину превышал 10 %. *Proteus mirabilis* был более чувствителен к β-лактамам и менее чувствителен к не-β-лактамам антибиотикам, 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 β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), причем, в основном, типа СТХ-М [26].

В 2007–2008 гг. провели исследование 288 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из мочи пациентов с ИМП из 5 госпиталей трех городов Ирана (Илам, Табриз и Тегеран). Частота БЛРС-положительных штаммов составила 39–50 %. БЛРС-активность штаммов *K. pneumoniae* была обусловлена наличием *bla_{SHV}*, *bla_{СТХ-М}* и *bla_{ТЕМ}*-генов у 104, 22 и 17 штаммов соответственно. У продуцентов БЛРС была выявлена высокая резистентность к цефалоспорином III поколения (цефтазидиму и цефтриаксону). Резистентность штаммов к амикацину составила около 35 %, ко-тримоксазолу — 22–50 %, ципрофлоксацину — 9–27,8 %. Все штаммы *K. pneumoniae* обладали чувствительностью к имипенему [24].

В Турции 39,4 % изолятов энтеробактерий от пациентов с ИМП являлись продуцентами БЛРС, среди которых доминировали штаммы *K. pneumoniae*. БЛРС-активность штаммов *K. pneumoniae* была

обусловлена наличием *bla_{ТЕМ}*-генов (52,7 % изолятов) и *bla_{SHV}*-генов (74,3 %) [25].

В Саудовской Аравии в 2007 г. из 400 исследуемых клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из мочи, 55 % штаммов обладали БЛРС-активностью, у которых в 97,3 % случаев детектировались *bla_{SHV}*-гены и 84,1 % — *bla_{ТЕМ}*-гены. Имипенем обладал наибольшей активностью в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов. На севере Индии продукция БЛРС была выявлена у 56 % из 100 исследуемых штаммов клебсиелл. Из них около 85 % изолятов были резистентны к цефалоспорином. Все штаммы обладали чувствительностью к имипенему [26].

По результатам многоцентрового исследования SMART (the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), проведенного в 2009–2010 гг. с клиническими изолятами грамотрицательных бактерий, выделенных из мочи госпитализированных пациентов с ИМП, среди 3079 штаммов частота выделения *E. coli* составила 53,4 %. Продуцентами БЛРС оказались 17,9 % штаммов *E. coli*. БЛРС-активность изолятов *E. coli* варьировала в зависимости от географического региона: Азиатско-Тихоокеанский регион — 27,7 %, Латинская Америка — 23,3 %, Европа — 18,8 %, Африка — 16,2 %, Северная Америка — 7,4 %. Среди БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* резистентных к цефотаксиму выявлено 99,3 % штаммов, цефтриаксону — 99,0 %, цефепиму — 82,4 %, цефтазидиму — 66,8 %, ципрофлоксацину — 84,7 %, ампициллину/сульбактаму — 66,8 %. К амикацину чувствительны были 87,1 % штаммов *E. coli*, пиперациллину/тазобактаму — 84,4 %, имипенему — 99,7 % [27].

По результатам микробиологического исследования мочи больных с позвоночно-спинномозговой травмой при инфекциях мочевыводительной системы в микробном спектре преобладали бактерии группы кишечной палочки, энтерококки и стафилококк, известные своей способностью к формированию биопленок. Их высокая вирулентность подтверждалась устойчивостью к антибактериальным препаратам и появлением полирезистентных штаммов. Так, из 29 штаммов энтеробактерий у 6 выявлены β-лактамазы расширенного спектра. Максимальную активность в отношении выделенных микроорганизмов проявили имипенем (100 % чувствительных штаммов) и амоксициллин/клавуланат (75 % чувствительных штаммов). При воспалительных процессах мочевыводящих путей, вызываемых представителями рода *Enterococcus*, наиболее эффективны хлорамфеникол (100 % чувствительных штаммов), стрептомицин (78 % штаммов) и гентамицин (70 % штаммов). [28].

Продукция БЛРС приводит к формированию устойчивости ко всем пенициллинам, це-

фалоспоринам и часто является причиной их клинической неэффективности. Вместе с тем стандартные методы определения чувствительности [29–32] не всегда позволяют выявить истинную резистентность БЛРС-продуцирующих штаммов, поскольку такие штаммы могут проявлять *in vitro* уровень устойчивости к современным цефалоспоринам ниже установленных пограничных значений (чувствительность — умеренная резистентность). Своевременная и регулярная диагностика БЛРС способствует, таким образом, проведению рациональной и эффективной антибактериальной терапии. Поэтому подтверждена необходимость использования дополнительных фенотипических методов для выявления устойчивости к антибиотикам, опосредованной продукцией БЛРС. Различные фенотипические методы, применяемые в настоящее время для обнаружения продукции БЛРС, основаны на эффекте подавления их активности в отношении оксимино-β-лактамов в присутствии клавулановой кислоты [14, 31, 33].

Наиболее доступен для лабораторий является метод «двойных дисков». Он представляет собой вариант классического диско-диффузионного метода определения чувствительности, который позволяет обнаружить продукцию БЛРС по наличию расширенной зоны подавления роста микроорганизмов вокруг диска с цефалоспорином III поколения (цефтазидим, цефотаксим), расположенного на расстоянии 20–30 мм от диска, содержащего клавулановую кислоту, обычно в виде комбинации амоксициллин/клавуланат.

Модификацией данного метода является метод комбинированных дисков, в котором сравниваются зоны задержки роста вокруг дисков с ингибиторозащищенными цефалоспоринами (цефотаксим/клавуланат и цефтазидим/клавуланат) с зонами задержки роста вокруг дисков с соответствующими незащищенными цефалоспоринами.

К сожалению, ни один из традиционных микробиологических методов, основанных на оценке микроорганизма, не обеспечивают детекции БЛРС у 100 % штаммов. Ситуация существенно затрудняется в достаточно часто встречающихся случаях наличия у микроорганизмов нескольких детерминант устойчивости одновременно. Успех в решении этой задачи в значительной степени определяется использованием молекулярно-генетических методов исследования, например, полимеразной цепной реакции. Молекулярно-генетические методы позволяют не только выявить наличие генов β-лактамаз, но и определить классы БЛРС, выявить мутации в различных генах, связанных с формированием антибиотикорезистентности [14, 34, 35]. В настоящее время являются чрезвычайно популярными методы ПЦР в реальном времени (real-time ПЦР), которые широко используются в различных лабораториях как для выявления определенных генов, так и анализа мутаций. Такие преимущества, как высокая скорость и производительность, отсутствие риска контаминации ПЦР-продуктами позволяют чрезвычайно успешно использовать методы ПЦР в реальном времени при проведении молекулярно-эпидемиологических исследований.

Несмотря на то, что молекулярные методы позволяют детально охарактеризовать механизм устойчивости, они в настоящее время не могут полностью заменить фенотипические подходы в определении чувствительности/резистентности клинически значимых микроорганизмов к β-лактамам, поскольку:

- в отличие от традиционных методов определения чувствительности не позволяют комплексно оценить вклад различных факторов в формирование устойчивости;
- могут быть использованы только для выявления известных детерминант резистентности;
- не позволяют различить неэкспрессируемые (молчащие) и активные гены устойчивости;
- как правило, являются более трудоемкими и дорогостоящими.

Таким образом, молекулярные методы, несмотря на высокую информативность, в большинстве случаев являются дополнительными (вторичными) по отношению к классическим тестам определения чувствительности и выявления β-лактамаз. Особенно велика роль молекулярно-генетических методов в исследовании эпидемиологии β-лактамаз.

Закключение

β-лактамазы расширенного спектра относятся к детерминантам резистентности, распространение которых представляет наибольшую угрозу целой группе антибактериальных препаратов — цефалоспоринам различных поколений. Таким образом, оптимальная стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью достигается с помощью отслеживания фенотипов антибиотикорезистентности клинических изолятов, перекрестной проверки с целью скрининга качества тестирования, сбора сведений о генах, приводящих к определенному фенотипу, оценки значимости этих фенотипов, определения тактики рациональной и эффективной антибиотикотерапии различных инфекций, в том числе и инфекций мочевыводящих путей.

Закключение

β-лактамазы расширенного спектра относятся к детерминантам резистентности, распространение которых представляет наибольшую угрозу целой группе антибактериальных препаратов — цефалоспоринам различных поколений. Таким образом, оптимальная стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью достигается с помощью отслеживания фенотипов антибиотикорезистентности клинических изолятов, перекрестной проверки с целью скрининга качества тестирования, сбора сведений о генах, приводящих к определенному фенотипу, оценки значимости этих фенотипов, определения тактики рациональной и эффективной антибиотикотерапии различных инфекций, в том числе и инфекций мочевыводящих путей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лоран, А. Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. В кн.: матер. Междунар. симпозиум «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных» / А. Б. Лоран. — М., 1999. — С. 5–8.
2. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic cost / B. Foxman // American Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 113. — P. 5–13.
3. Аляев, Ю. Острый пиелонефрит / Ю. Аляев, А. Винаров, В. Воскобойников // Врач. — 2001. — № 6. — С. 17–20.
4. Тиктинский, О. Л. Пиелонефриты / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина. — СПб.: Медиа Пресс, 1996. — 238 с.

5. Чиж, А. С. Практическое руководство по нефрологии / А. С. Чиж. — Минск: Выш. шк., 2001. — 639 с.
6. A UK Multicentre Study of the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens Causing Urinary Tract Infection / D. J. Farrell [et al.] // *Journal of Infection*. — 2003. — Vol. 46. — P. 94–100.
7. Gastmeir, P. Nosocomial urinary tract infections: many unresolved questions / P. Gastmeir // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2001. — № 7. — P. 521–522.
8. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Пособие для врачей / Н. А. Лопаткин [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 69–76.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — М.: Объединенная редакция «Боргес», 2002. — 381 с.
10. Paterson, D. L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update / D. L. Paterson, R. A. Bonomo // *Clin Microbiol Rev*. — 2005. — Vol. 18 (4). — P. 657–686.
11. Сидоренко, С. В. Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности / С. В. Сидоренко // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — № 12. — С. 19–22.
12. Страчунский, Л. С. β-Лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л. С. Страчунский // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 92–96.
13. Сидоренко, С. В. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции / С. В. Сидоренко // *Инфекции и антимикробная терапия*. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 1–12.
14. Эйдельштейн, М. В. β-Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования / М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 223–242.
15. Bush, K. Functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure / K. Bush, G. Jacoby, A. Medeiros // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1995. — Vol. 39. — P. 1211–1233.
16. Paterson, D. L. Extended-spectrum beta-lactamases: the European experience / D. L. Paterson // *Current Opinion in Infectious Diseases*. — 2001. — Vol. 14. — P. 697–701.
17. Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России / Л. С. Страчунский [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 259–254.
18. Сидоренко, С. В. Молекулярные механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспориновым антибиотикам / С. В. Сидоренко, А. Г. Березин, Д. В. Иванов // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 6–16.
19. Variations in prevalence of strains expressing an extended-spectrum β-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region / P. L. Winocur [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2001. — Vol. 32. — P. 94–104.
20. Jones, R. N. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum β-lactamase in Europe / R. N. Jones, M.A. Pfatler // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2003. — № 9. — P. 708–712.
21. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax») / С. В. Сидоренко [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2005. — Т. 44, № 2. — С. 7–16.
22. Микробиологический пейзаж и продукция бета-лактамаз расширенного спектра действия при инфекции мочевыводящих путей / И. М. Устьянцева [и др.] // *Клиническая медицина*. — 2009. — № 3. — С. 56–59.
23. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / G. C. Schito [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. — 2009. — № 6. — P. 87–96.
24. Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in patients with urinary tract infection / S. Ghafourian [et al.] // *Sao Paulo Med J*. — 2012. — Vol. 130 (1). — P. 37–43.
25. Tasli, H. Molecular characterization of TEM- and SHV-derived extended-spectrum beta-lactamases in hospital-based Enterobacteriaceae in Turkey / H. Tasli, I. Bahar // *Jpn J Infect Dis*. — 2005. — Vol. 58 (3). — P. 162–167.
26. Al-Agamy, M.H. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Riyadh, Saudi Arabia / M. H. Al-Agamy, A. M. Shibl, A. F. Tawfic // *Ann Saudi Med*. — 2009. — Vol. 29 (4). — P. 253–257.
27. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010 / D. J. Hoban [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. — 2011. — Vol. 70 (4). — P. 507–511.
28. Характеристика микрофлоры мочевыводительной системы у больных с позвоночно-спинномозговой травмой / З. С. Науменко [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 3. — С. 37–45.
29. Ермакова, Т. С. Методы и системы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам / Т. С. Ермакова, Л. П. Титов // *НИИ ЭМ — практическому здравоохранению: Информационно-аналитический ежеквартальный бюллетень*. — Минск, 2000. — Вып. 4 (5). — С. 70–78.
30. Поляк, М. С. Теория и практика определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам диск-диффузионным методом (лекция) / М. С. Поляк // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2003. — № 1. — С. 25–32.
31. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890 – 2004 г.) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 306–359.
32. Andrews, J. M. Determination of minimum inhibitory concentrations / J. M. Andrews // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2001. — Vol. 48. — P. 5–16.
33. Эйдельштейн, М. В. Выявление β-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Методические рекомендации / М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 183–189.
34. Лопухов, Л. В. Полимеразная цепная реакция в клинической микробиологической диагностике / Л. В. Лопухов, М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 96–106.
35. Шагинян, И. А. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций / И. А. Шагинян // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 82–95.

Поступила 27.06.2012

УДК 618.2:615.2/3

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ю. А. Лызикова, Е. А. Эйныш

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена информация об особенностях фармакокинетики лекарственных средств у беременных, категориях риска лекарственных препаратов при беременности, причинах неэффективности антибактериальной терапии.

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, антибактериальная терапия.

APPLICATION OF MEDICATIONS DURING PREGNANCY

Yu. A. Lyzikova, E. A. Einysh

Gomel State Medical University

The article presents information on the features of pharmacokinetics of medications in pregnant women, risk categories of drugs in pregnancy, causes of inefficiency of antibacterial therapy.

Key words: pregnancy, medicines, antibacterial therapy.