

LEAD ARTICLE

**МЕХАНИЗМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ:
ФЕРМЕНТАТИВНАЯ ИНАКТИВАЦИЯ**

Н. В. Петрова, М. Н. Замятин

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

MECHANISMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE: ENZYMATIC DEGRADATION

N. V. Petrova, M. N. Zamyatin

Pirogov National Medical & Surgical Center, Moscow, Russia

Резюме. Антибиотикорезистентность ведет к повышению летальности, расходов на лечение и считается одной из главных глобальных проблем здравоохранения. Понимание механизмов устойчивости должно способствовать разработке способов ее преодоления, замедлению развития резистентности и увеличению продолжительности жизни антибиотиков за счет рационального использования имеющихся препаратов (5 табл., библиография: 20 ист.).

Ключевые слова: β-лактамазы, грамтрицательные микроорганизмы, карбапенемы, резистентность.

Статья поступила в редакцию 04.03.2018 г.

Нарастание устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам отнесено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к глобальным угрозам человечеству. В 2017 г. по просьбе членов — участников ВОЗ был разработан список наиболее опасных патогенов и внесены изменения в Примерный перечень основных лекарственных средств (WHO Model List of Essential Medicines), касающиеся использования антибактериальных препаратов.

Список 12 видов бактерий, устойчивых к действию антибиотиков, впервые был опубликован 27 февраля 2017 г. «Приоритетные патогены» должны стать мишенью для научных исследований и разработок в области создания новых антибиотиков. У этих бактерий есть способность вырабатывать все новые механизмы резистентности и на генетическом уровне передавать их другим бактериям. Представленные в списке ВОЗ бактерии разделены на три группы по уровню потребности в создании новых антибиотиков: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные. К крайне приоритетной группе относятся бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, представляющие особенно серьезную опасность для госпитализированных пациентов, которым требуется применение инвазивных технологий (искусственная вентиляция легких, центральные венозные катетеры). В эту группу входят неферментирующие микроорганизмы (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*) и различные виды семейства *Enterobacteriales* (*Klebsiella*,

Abstract. Antibiotic resistance leads to increased mortality, treatment costs and is a global public health problem. Investigation of the mechanisms of resistance should promote the development of ways to overcome it, slow the development of resistance and increase the life expectancy of antibiotics (5 tables, bibliography: 20 refs).

Key words: β-lactamase, carbapenems, gram-negatives, resistance.

Article received 04.03.2018.

E. coli, *Serratia* и *Proteus*), устойчивые к цефалоспорином III поколения и карбапенемам и вызывающие тяжелые и часто смертельные инфекции, такие как инфекции кровотока и пневмония.

Впервые за 40-летнюю историю ВОЗ 6 июня 2017 г. пересмотрела и добавила в перечень основных лекарственных средств рекомендации по назначению определенных антибактериальных препаратов. Главная цель этих рекомендаций — сдерживание антимикробной резистентности, оптимизация лечения инфекций и сохранение антибиотиков так называемого резерва для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями. Основные антибактериальные препараты разделены на 3 группы, используемые для лечения двадцати одного наиболее распространенного инфекционного заболевания. В дальнейшем список может быть расширен для лечения более широкого перечня инфекций.

Понимание множественной лекарственной устойчивости будет способствовать разработке способов предполагаемой модуляции и позволит восстановить эффективность терапии инфекционных заболеваний, а также увеличить продолжительность жизни антибиотиков при одновременном сведении к минимуму риска развития резистентности к ним [6, 15].

Микроорганизмы появились на Земле более 3,8 млрд лет назад и играют важную роль в глобальном генетическом и метаболическом обмене. Они являются обязательным компонентом биосферы,

принимают участие в создании и поддержании экосистем и составляют 50% живых биомасс. В то же время бактерии характеризуются коротким жизненным циклом и высокой скоростью обновления биомассы. Уже на основании этого можно оценить их вклад в функционирование основных биогеохимических циклов. Бактерии способны расти как в присутствии свободного кислорода, так и при его отсутствии. Они участвуют в формировании структуры и плодородия почв, в образовании полезных ископаемых и разрушении растительной и животной массы, поддерживают запасы углекислого газа и кислорода в атмосфере. Для выживания бактерии развили механизмы ответа на селективное давление окружающей среды. Механизмы лекарственной устойчивости позволяют бактериям выживать или даже активно расти в присутствии данного противомикробного агента либо нескольких лекарственных средств, что делает их недоступными при лечении инфекции у пациентов. Бактерии, обладающие резистентностью к антибиотикам, появились задолго до применения антибиотиков людьми, но широкое применение антибиотиков сделало бактерии более устойчивыми в процессе эволюционного отбора [7, 9].

Основные механизмы антибиотикорезистентности включают инактивацию, модификацию мишени, нарушение проницаемости и активное выведение. Наиболее изученным в настоящий момент является процесс ферментативной инактивации, классическим примером которой служит продукция разнообразных β -лактамаз, гидролизующих β -лактамно кольцо. Впервые E. P. Abraham и E. Chain описали процесс инактивации пенициллина в бесклеточном экстракте культуры кишечной палочки в 1940 г. В настоящее время ферменты обнаружены у подавляющего большинства бактериальных возбудителей инфекций, за исключением *Streptococcus pneumoniae* и *Helicobacter pylori*.

Основными свойствами β -лактамаз являются:

1) субстратная специфичность (способность к преимущественному гидролизу β -лактамов определенных групп — пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов, карбапенемов);

2) чувствительность к действию ингибиторов;

3) локализация кодирующих генов (хромосомная или плазмидная) и характер их экспрессии (конститутивный или индуцибельный) [3].

По структуре первичной аминокислотной последовательности β -лактамазы разделяют на четыре молекулярных класса — А, В, С и D. Ферменты классов А, С и D являются гидролазами серинового типа, ферменты класса В — металлосодержащими гидролазами, в активном центре которых содержится один или два атома цинка [2, 12].

Пенициллиназы. Включают в основном плазмидные пенициллиназы грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus spp.* и *Bacillus spp.* Стафилококковые β -лактамазы эффективно разру-

шают природные и полусинтетические пенициллины (кроме оксациллина), подавляются ингибиторами — клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом.

β -лактамазы широкого спектра. Классы А, D. Сериновые β -лактамазы исторически характеризовались как высокоспециализированные к пенициллинам или цефалоспорином. Эти ферменты включают варианты сериновых β -лактамаз TEM (названных в честь пациента Temoniра, от которого выделены), SHV (сульфигидрильная вариация типа 1), CTX-M (активна в отношении цефотаксима и впервые изолирована в Мюнхене). Плазмидные β -лактамазы TEM-1, TEM-2 и SHV-1 наиболее распространены среди штаммов *E. coli*, *Proteus mirabilis* и *K. pneumoniae*. Предпочтительными субстратами для ферментов данной группы являются пенициллины (ампициллин, амоксициллин, тикарциллин и карбенициллин), поэтому TEM-1, TEM-2 и SHV-1 часто описывают как пенициллиназы широкого спектра [10].

Оксациллиназы OXA-1–OXA-10 (PSE-2) и OXA-11 наиболее эффективно расщепляют оксациллин. Их активность слабо подавляется ингибиторами, и они могут вызывать устойчивость энтеробактерий к амоксициллину/клавулановой кислоте. OXA характерны и для неферментирующих микроорганизмов. β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС, extended-spectrum beta-lactamase — ESBL). Внедрение в начале 80-х гг. прошлого века в широкую клиническую практику цефалоспоринов III поколения (цефотаксима, цефтазидима), которые эффективно подавляют штаммы, продуцирующие классические плазмидные пенициллиназы, в течение короткого периода привело к появлению и широкому распространению производных TEM и SHV, способных эффективно связывать и разрушать оксимино-аминотиазолил- β -лактамы. В настоящее время во всем мире обнаружено более 200 типов ESBL, и эволюционировали из типов TEM, SHV и CTX-M с помощью точечных мутаций для гидролиза цефалоспоринов с расширенным спектром. ESBL гидролизуют цефтриаксон, цефтазидим, цефотаксим и монобактамные препараты, такие как азтреонам, но не гидролизуют цефамицины и карбапенемы. Кроме того, ESBL типа OXA обладают устойчивостью к оксациллину. В отличие от TEM и SHV ESBL, OXA не ингибируются клавулановой кислотой или тазобактамом. Патогенные бактерии способны продуцировать множественные ESBL и представляют собой большую терапевтическую проблему. По данным многих авторов, встречаемость ESBL у госпитальных штаммов *K. pneumoniae* составляет в различных странах от 7 до 75%. В России в отдельных стационарах частота выявления этих ферментов у *K. pneumoniae* достигает 90% [7].

AmpC β -лактамазы. Класс С. Локализованы на хромосомах и распространены среди *Enterobacteriales* и у отдельных неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*).

Влияние их на фенотип резистентности различных видов бактерий определяется характером экспрессии соответствующих генов (*ampC*). Для штаммов *Escherichia coli* и *Shigella spp.* характерен низкий уровень продукции хромосомных цефалоспоринов, который может быть обнаружен с помощью чувствительных тестов, однако не обеспечивает устойчивость к цефалоспориновым и пенициллинам. Продукция аналогичных ферментов у *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* и *Providencia rettgeri* имеет индуцибельный характер. В отсутствие антибиотика цефалоспорины вырабатываются в следовых количествах, однако многие β -лактамы способны вызывать функциональную депрессию генов *ampC* и быстрое увеличение синтеза ферментов. Чувствительность «индуцибельных» штаммов к тем или иным антибиотикам зависит от способности антибиотиков усиливать экспрессию *ampC*. Ампициллин и цефалоспорины I поколения, являясь сильными индукторами, быстро разрушаются под действием цефалоспоринов и поэтому не обладают активностью в отношении перечисленных видов бактерий. Приобретенная резистентность к этим препаратам обычно развивается вследствие мутаций в локусе *ampD*, приводящих к постоянной гиперпродукции хромосомных цефалоспоринов. Цефалоспорины II–III поколения более устойчивы к действию цефалоспоринов, потому что не вызывают индукцию, но вследствие высокой лабильности тоже не всегда проявляют активность. Карбапенемы и цефалоспорины IV поколения вследствие своей стабильности остаются эффективными в отношении как «индуцибельных», так и гиперпродуцирующих штаммов и являются препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных подобными

микроорганизмами [3]. *AmpC* β -лактамазы не ингибируются клавулановой кислотой или тазобактамом, но ингибируются авибактамом.

Карбапенемазы. Появление *Enterobacteriales*, продуцирующих карбапенемазы (CPE), представляет собой критическую угрозу для здоровья населения. Существует множество различных типов карбапенемаз, каждый из которых обладает различными спектрами резистентности (табл. 1). Наличие карбапенемаз обеспечивает большую устойчивость к большинству β -лактамов антибиотиков, включая пенициллины, цефалоспорины и азтреонам. *In vitro* активность карбапенемов в отношении каждого из этих ферментов является переменной, а истинное значение карбапенемов в лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, представляется спорным. Способность гидролизовать карбапенемы обладают отдельные представители разных молекулярных классов β -лактамаз, однако наиболее распространенными и клинически важными в настоящее время являются сериновые карбапенемазы KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) (класс A), металло- β -лактамазы (IMP, VIM, NDM) (класс B) и отдельные OXA ферменты (класс D) подгруппы: OXA-48 у энтеробактерий, OXA-23, OXA-40, OXA-51, OXA-58 у *Acinetobacter spp.* [14].

• **Класс А.** KPC-2-22 эффективно гидролизует карбапенемы, а также цефалоспорины расширенного спектра и азтреонам и устойчива к ингибиторам β -лактамаз — клавулановой кислоте, тазобактаму и сульбактаму; ингибирующей активностью в отношении KPC из доступных ингибиторов обладает только авибактам. Ген KPC, blaKPC, расположен на трансмиссивной плазмиде, которая также содержит резистентные детерминанты для несколь-

Таблица 1

Основные карбапенемазы и их особенности [6, 17]

Карбапенемазы	Класс по Ambler	Комментарии	Чувствительность
KPC	A	Плазмидный перенос, наиболее распространена в США	R: AMX, CTX, CAZ, ATM, TZP I/R: ETP S/I/R: IMP, MER
IMP (Imipenemase)	B	<i>Enterobacteriales</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	R: AMX, AMC, CTX I/R: CAZ, ETP, TZP S/I/R: IMP, MER S: ATM
VIM (Verona integron-encored metallo-lactamase)	B	Встречается в Европе, Северной и Южной Америке, на Дальнем Востоке у <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriales</i>	R: AMX, AMC, CTX I/R: CAZ, ETP, TZP S/I/R: IMP, MER S: ATM
NDM-1 (New Delhi metallo-lactamase)	B	Описана в 2009 г.	R: AMX, AMC, CTX I/R: CAZ, ETP, TZP S/I/R: IMP, MER S: ATM
OXA (Oxacillinase)	D	Встречается чаще у <i>Acinetobacter spp.</i> . OXA-48 характерна для <i>Enterobacteriales</i>	R: AMX, AMC S/I: CTX, IMP, ETP, MER S: CAZ, ATM

Примечание. AMX — амоксициллин, AMC — амоксициллин/клавуланат, TZP — пиперациллин/тазобактам, CTX — цефотаксим, CAZ — цефтазидим, IMP — имипенем, ETP — эртапенем, MER — меропенем, ATM — азтреонам.

ких других антимикробных классов. Изоляты часто устойчивы ко всем агентам, обычно используемым для грамотрицательных бактерий, за исключением гентамицина или амикацина, для которых существует переменная чувствительность. Сообщалось о резистентности к полимиксинам (колистину и полимиксину В) и тигециклину для этих микроорганизмов. Эндемичны для США, Греции, Италии, Израиля и Китая [1–3].

• **Класс В.** По содержанию Zn в активном центре получил название металло-β-лактамазы (МБЛ). NDM-1, IMP-1, VIM-1 встречаются у штаммов *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и членов семейства *Enterobacteriales*. Эти карбапенемазы гидролизуют пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы, однако они не обладают способностью гидролизовать азтреонам. Ферменты данного типа ингибируются соединениями, хелатирующими цинк, например этилендиаминтетрауксусной кислотой. Янтарные кислоты являются мощными ингибиторами плазмидной МБЛ-β-лактамазы IMP-1. Индуцибельные хромосомно-кодируемые МБЛ описаны у *S. maltophilia*, *Aeromonas spp.*, *Burkholderia cepacia* и *Bacteroides fragilis*. У отдельных штаммов *S. marcescens*, *P. aeruginosa* и *B. fragilis* были выявлены Zn²⁺-зависимые карбапенемазы, гены которых имеют плазмидную локализацию. Для МБЛ NDM-1 характерна высокая скорость глобального распространения. NDM располагается на плазмиде, в связи с чем возможен быстрый внутри- и межвидовой перенос [13].

• **Класс D.** OXA-48 характерны для *Enterobacteriales*, другие типы OXA идентифицированы в клинических изолятах *Acinetobacter*. Слабо гидролизуют карбапенемы и слабо ингибируются клавуланатом. OXA-48 ингибируется авибактамом. Известно более 400 ферментов [4, 12]. Гиперпро-

дукция OXA-48 является ведущим механизмом резистентности энтеробактерий к карбапенемам в Российской Федерации (РФ) [16].

Определение и дифференциация карбапенемаз становятся особенно актуальными в связи с появлением новых антибактериальных препаратов — комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз, обладающих принципиально иной активностью (табл. 2). Первым противомикробным препаратом, одобренным Food and Drug Administration (FDA) для лечения устойчивых к карбапенемам *Enterobacteriales*, является цефтазидим + авибактам. Авибактам — это первый ингибитор β-лактамаз нового химического класса диазабициклооктанов. В отличие от «традиционных» ингибиторов, таких как клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам, авибактам имеет не-β-лактамную структуру и не подвергается гидролизу β-лактамазами (несуицидальный механизм ингибирования), что позволяет одной молекуле авибактама инактивировать несколько молекул ферментов. Преимуществами авибактама в сравнении с ингибиторами β-лактамаз предыдущего поколения являются также длительный период полувыведения, малый размер молекулы и молекулярный вес, ее полярность и способность связывания с активными каталитическими центрами ферментов, что обеспечивает широкий спектр ингибирования в отношении наиболее значимых β-лактамаз, таких как БЛРС, AmpC, карбапенемаз класса А и D (KPC, OXA-48), за исключением МБЛ. Добавление авибактама к цефтазидиму улучшает его активность *in vitro* против *Enterobacteriales* и *Pseudomonas aeruginosa* [8, 11]. В РФ цефтазидим-авибактам одобрен для лечения у взрослых пациентов осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), нозокомиальной пнев-

Таблица 2

Активность доступных в настоящее время ингибиторов β-лактамаз [8]

β-лактамазы		Клавулановая кислота	Тазобактам	Авибактам
Класс А	TEM, SHV	+	+	+
	CTX-M	–	+	+
	PER, VEB, GES	–	+	+
	KPC	–	–	+
Класс В	IMP, VIM, NDM1	–	–	–
Класс С	Хромосомные AmpC <i>Enterobacteriaceae</i>	–	–	+
	Хромосомные <i>gAmpC Pseudomonas</i>	–	–	+
	Кодируемыми плазмидными генами ACC, DHA, CMY, FOX, LAT, MOX, MIR, ACT	–	–	+
Класс D	OXA-1, -31, -10, -13	Варибельное OXA-1, -10	Варибельное	Варибельное OXA-1, -31
	Карбапенемазы типа OXA-23, -40, -48, -58	Варибельное	Варибельное OXA-23, -48	Варибельное OXA-48*

Примечание. * — в комбинации с цефтазидимом восстанавливает собственную активность цефтазидима в отношении OXA-48.

Фенотип резистентности *Enterobacteriales* в результате экспрессии основных карбапенемаз с/без ESBL [6]

Ферменты	AMX	AMC	TZP	CTX	CAZ	IMP	MER	ETP	ATM
KPC	R	S/I	R	R	R	S/I/R	S/I/R	I/R	R
KPC + ESBL	R	I/R	R	R	R	I/R	I/R	I/R	R
IMP/VIM/NDM	R	R	I/R	R	I/R	S/I/R	S/I/R	I/R	S
IMP/VIM/NDM + ESBL	R	R	I/R	R	R	I/R	S/I/R	R	R
OXA-48/OXA-181	R	R	S/I/R	S/I	S	S/I	S/I	S/I	S
OXA-48/OXA-181 + ESBL	R	R	I/R	R	R	I/R	I/R	I/R	R

монии (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию), а также инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором терапии.

Многие ферменты, отличающиеся структурно, могут вызывать сходные профили антибиотикорезистентности у штаммов-продуцентов (табл. 3). Так, механизмы устойчивости *E. coli* к ингибитор-защищенным пенициллинам, связанные с гиперпродукцией TEM-1 и TEM-2 или OXA, невозможно дифференцировать на основании оценки антибиотикограммы [3].

Спектр устойчивости и минимальная подавляющая концентрация (МПК) различных β-лактамов могут изменяться в зависимости от количества вырабатываемого фермента, что не позволяет рассматривать анализ фенотипов резистентности как эффективный метод эпидемиологического типирования. В связи с этим особое значение приобретают методы молекулярной диагностики механизмов резистентности, таких как полимеразная цепная реакция и полногеномное секвенирование, которые позволяют не только подтвердить факт продукции карбапенемаз, но и определить их тип, что имеет большое значение для выбора оптимальной антибактериальной терапии [3, 18].

Другим, менее изученным механизмом ферментативной деградации является гидролиз углерод-фосфорной связи фосфомицина. Природный антибиотик фосфомицин был открыт еще в конце 60-х гг. XX в. Однако интерес к нему возрос в связи с его способностью действовать на микроорганизмы, устойчивые к другим антибиотикам. Данный препарат может быть препаратом резерва для карбапенем-резистентных штаммов бактерий.

Основным механизмом резистентности к аминогликозидам является продукция ферментов, модифицирующих аминогликозиды. В качестве угрозы рассматривается быстрое распространение гена, кодирующего производную аминогликозид ацетилтрансферазу aac(6')Ib-cr [10].

Несмотря на актуальность проблемы, оптимальная терапия инфекций CRE неизвестна. В настоящее время мало данных рандомизированных контролируемых исследований, в которых оцениваются возможности противомикробного лечения для

CRE-инфекций. Поэтому большая часть существующих данных связана с обзорами отчетов о случаях, сериями случаев и небольшими ретроспективными исследованиями, которые имеют ряд неотъемлемых ограничений. Имеются доказательства, что комбинированная терапия включает уменьшение риска неадекватной стартовой антимикробной терапии, возможные синергетические эффекты и подавление возникающей резистентности. Однако возрастает вероятность риска развития инфекции *Clostridium difficile*, колонизации или заражения другими резистентными бактериями и побочных эффектов, таких как нефротоксичность, что приводит к увеличению антимикробного давления и может усилить развитие антимикробной резистентности. Тем не менее при тяжелых CRE-инфекциях преимущества могут перевешивать риски, и многие эксперты рекомендуют комбинированную терапию, а не монотерапию для лечения (табл. 4) [14].

Подобные подходы с учетом появления новых антимикробных препаратов нашли отражение в Национальных рекомендациях по лечению нозокомиальной пневмонии у взрослых (2016 г.) и сепсиса (2017 г.) (табл. 5).

Развитие фундаментальной науки и стимулирование передовых исследований и разработок в области создания новых антибиотиков как государственными финансирующими учреждениями, так и инвестициями частного сектора является приоритетной стратегией ВОЗ.

Каждый новый антибактериальный препарат играет важную роль, и в этой связи для клинической практики большой интерес представляет активность цефтазидима-авибактама в отношении БЛРС-продуцирующих и карбапенем-резистентных энтеробактерий и синегнойной палочки, открывающая широкие перспективы.

С другой стороны, в последние годы отмечена устойчивая тенденция к снижению числа появляющихся на рынке новых антибактериальных препаратов, преодолевающих антибиотикорезистентность. Решение проблемы лечения в стационаре инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, должно быть связано не только с ожиданием появления новых молекул, но и с разработкой и внедрением решительных и адекватных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности [1].

Таблица 4

Алгоритм антибактериальной терапии КРС-продуцирующих *Klebsiella pneumoniae* [14]

Источник инфекции	Эмпирическая терапия		
	препараты выбора	альтернативные препараты	выбор препаратов в зависимости от МПК, мкг/мл
Инфекции кровотока	Высокие дозы меропенема/дорипенема + полимиксин В	Аминогликозиды Тигециклин Фосфомицин Рифампицин	МПКмеропенем/дорипенем > 16 Терапия: альтернативные препараты МПКполимиксин/колистин > 2 Терапия: альтернативные препараты
Инфекции дыхательной системы	Высокие дозы меропенема/дорипенема + полимиксин В	Аминогликозиды Тигециклин Фосфомицин Рифампицин	МПКтигециклин > 1 Терапия: альтернативные препараты
Интраабдоминальные инфекции	Высокие дозы меропенема/дорипенема + полимиксин В + высокие дозы тигециклина	Фосфомицин Рифампицин	МПКфосфомицин > 32 Терапия: альтернативные препараты
Мочевые инфекции	Высокие дозы меропенема/дорипенема + фосфомицин/аминогликозиды	Колистин Аминогликозиды	МПКамикацин > 4 Терапия: альтернативные препараты

Таблица 5

Рекомендованные схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями и ацинетобактериями [19, 20]

Микроорганизм	Схемы терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8,0 мкг/мл: • максимальные дозы меропенема* или дорипенема* (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя • цефтазидим-авибактам**
	При МПК меропенема > 8,0 мкг/мл: • полимиксины + тигециклин ± аминогликозиды ± фосфомицин • эртапенем + меропенем Цефтазидим/авибактам**
	При отсутствии данных о значениях МПК меропенема — различные комбинации трех или четырех антибиотиков: карбапенем*; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид

Примечание. * — рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем 4–6 г, дорипенем 3 г, имипенем 4 г); ** — цефтазидим-авибактам активен в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, неактивен в отношении *Acinetobacter spp.*

Изучение механизмов резистентности, локальный мониторинг нозокомиальных возбудителей, целенаправленная антибактериальная терапия с учетом не только фенотипических признаков, но и генотипа по-

зволят повысить эффективность лечения инфекций, уменьшить частоту нежелательных реакций, селективное давление и сохранить антибактериальные препараты для дальнейшего клинического использования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Яковлев С. Я., Журавлева М. В., Проценко Д. Н., Белобородов В. Б., Брико Н. И., Брусина Е. Б., Гусаров В. Г., Елизеева Е. В., Замятин М. Н., Зырянов С. К., Кукес В. Г., Попов Д. А., Сидоренко С. В., Суворова М. П. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. Хирургия. (Прил. 1) 2017; 19 (7): 15–51. Доступен по: http://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-7.1-2017/programma_skat_strategiya_kontrolya_antimikrobnoy_terapii_pri_okazanii_statsionarnoy_meditsinskoj_po/ (дата обращения 22.01.2018). [Yakovlev S. Ya., Zhuravleva M. V., Protsenko D. N., Beloborodov V. B., Briko N. I., Brusina E. B., Gusarov V. G., Eliseeva E. V., Zamyatin M. N., Zyryanov S. K., Kukes V. G., Popov D. A., Sidorenko S. V., Suvorova M. P. Program scat (Strategy for Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of hospital care. Methodical recommendations for treatment-and-prophylactic establishments of Moscow. Consilium Medicum. Surgery. (App. 1) 2017; 19 (7): 15–51. Available at: http://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-7.1-2017/programma_skat_strategiya_kontrolya_antimikrobnoy_terapii_pri_okazanii_statsionarnoy_meditsinskoj_po/ (accessed 22.01.2018). (In Russian)]
2. Тапальский Д. В., Осипов В. А., Жаворонок С. В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции. Медицинский журнал. 2012; 2: 10–5. [Tapal'sky D. V., Osipov V. A., Zhavoronok S. V. Carbapenemases of gram-negative bacteria: distribution and detection methods. Medical Journal. 2012; 2: 10–5. (In Russian)]
3. Эйдельштейн М. В. β-лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и

- типирования. KMAX. 2001. 3 (3): 223–42. [Eydel'shteyn M. V. β -lactamases of aerobic gram-negative bacteria: characteristics, basic principles of classification, modern methods of detection and typing. IACMAC. 2001. 3 (3): 223–42. (In Russian)]
4. Adekunle O. O. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria, general approach. *Int. J. Pharm. Med. Bio. Sc.* 2012; 1 (2): 166–87.
 5. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Available at: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1 (accessed 01.03.18).
 6. Nordmann P., Gniadkowski M., Giske C. G., Poirel L., Woodford N., Miriagou V. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (5): 432–8. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03815.x
 7. Kumar S., Varela M. F. Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: Méndez-Vilas A., ed. *Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them: Science, Technology and Education*. Formatex Research Center: Badajoz (Spain); 2013: 522–34.
 8. Lagacé-Wiens P., Walkty A., Karlowsky J. A. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid.* 2014; 9: 13–25. DOI: 10.2147/CE.S40698
 9. Lin J., Nishino K., Roberts M. C., Tolmasky M., Aminov R. I., Zhang L. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Frontiers in Microbiology.* 2015; 6: 5–7. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00005
 10. Meini M.-R., Llarull L. I., Vila A. J. Evolution of Metallo- β -lactamases: Trends Revealed by Natural Diversity and in vitro Evolution. *Antibiotics.* 2014; 3: 285–316. DOI: 10.3390/antibiotics3030285
 11. Sharma R., Park T. E., Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin. Ther.* 2016; 38 (3): 431–44. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.01.018
 12. Jeon J. H., Lee J. H., Lee J. J., Park K. S., Karim A. M., Lee C. R., Jeong B. C., Lee S. H. Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 9654–92. DOI: 10.3390/ijms16059654
 13. Toney J. H., Hammond G. G., Fitzgerald P. M., Sharma N., Balkovec J. M., Rouen G. P., Olson S. H., Hammond M. L., Greenlee M. L., Gao Y. D. Succinic acids as potent inhibitors of plasmid-borne IMP-1 metallo-beta-lactamase. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (34): 31913–8.
 14. Morrill H. J., Pogue J. M., Kaye K. S., LaPlante K. L. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect. Dis.* 2015; 2 (2): 2–15. DOI: 10.1093/ofid/ofv050
 15. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/> (accessed 22.01.2018).
 16. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Скленова Е. Ю., Иванчик Н. В., Микотина А. В., Дехнич А. В., Козлов Р. С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014. KMAX. 2017; 19 (1): 49–56. [Sukhorukova M. V., Eydel'shteyn M. V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N. V., Mikotina A. V., Dekhnich A. V., Kozlov R. S. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON" in 2013–2014. IACMAC. 2017; 19 (1): 49–56. (In Russian)]
 17. Jean S. S., Lee W. S., Lam C., Hsu C. W., Chen R. J., Hsueh P. R. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. *Future Microbiol.* 2015; 10 (3): 407–25.
 18. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2018-03. Доступен по: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/> (дата обращения 22.01.2018). [Clinical guidelines. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobials. Version 2018-03. Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/> (accessed 22.01.2018). (In Russian)]
 19. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Белоцерковский Б. З., ред. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. 176. [Gelfand B. R., Protsenko D. N., Belotserkovsky B. Z., ed. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations. 2nd ed., rev. and extra. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 176. (In Russian)]
 20. Гельфанд Б. Р., ред. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. 4-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. 408. [Gelfand B. R., ed. Sepsis: classification, clinical-diagnostic concept and treatment. 4th ed., rev. and extra. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2017. 408. (In Russian)]

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Наталия Валерьевна — канд. мед. наук, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Россия, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, конт. тел.: +7(985)9795025, e-mail: petrovaNV@pirogov-center.ru

Замятин Михаил Николаевич — докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, конт. тел.: +7(916)9221667, e-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru

Автор, ответственный за переписку
Замятин Михаил Николаевич
 Контактный тел.: +7(916)9221667
 e-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest. The article was prepared with the financial support of "Pfizer". The article expresses the authors' position, which may differ from the position of "Pfizer".

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Petrova Nataliya V. — M. D., Ph. D. (Medicine), N. I. Pirogov National medical surgical center, 70, Nizhnaya Pervomayskaya str., Moscow, Russia, 105203, cont. phone: +7(985)9795025, e-mail: petrovaNV@pirogov-center.ru

Zamyatin Mikhail N. — M. D., D. Sc. (Medicine), Prof., the Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute of Doctors Improvement, N. I. Pirogov National medical surgical center, 70, Nizhnaya Pervomayskaya str., Moscow, Russia, 105203, cont. phone: +7(916)9221667, e-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru

Corresponding author
Zamyatin Mikhail N.
 Contact phone: +7(916)9221667
 e-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru