

УДК [615.33:577.182.99].032

## $\beta$ -лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза

Л.С. Страчунский

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

### Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamases – Rapidly Spreading and Underestimated Problem

L.S. Stratchounski

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Среди большого круга проблем, связанных с резистентностью к антибиотикам нозокомиальной (госпитальной) микрофлоры в России, наиболее значимыми являются три:

- метициллинорезистентность или, фактически, полирезистентность у *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- полирезистентность и панрезистентность у *Pseudomonas aeruginosa*;
- полирезистентность у ряда грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.), обусловленная образованием этими бактериями  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), или Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL) [1].

Именно о БЛРС – этом мощном оружии защиты бактерий от антибиотиков пойдет речь ниже. Для удобства изложения мы воспользовались вопросами, которые наиболее часто задают врачи при обсуждении данной проблемы.

#### Что такое БЛРС?

БЛРС – это ферменты, которые вырабатываются грамотрицательными палочками и обуславливают резистентность этих бактерий почти ко всем  $\beta$ -лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, азтреонаму). «Гарантированную» активность (в 99–100% случаев) в отношении продуцентов БЛРС проявляют только карбапенемы.

#### Почему БЛРС вызывают такую тревогу, может быть они более патогенны?

БЛРС не наделяют бактерии какими-то особыми факторами патогенности или вирулентности. Опасность инфицирования бактериями – продуцентами БЛРС обусловлена другими обстоятельствами, среди них:

- резистентность этих бактерий ко всем пенициллинам и цефалоспорином, что ограничивает применение важнейших классов антибиотиков;
- сопутствующая полирезистентность к другим классам антибиотиков (аминогликозидам, фторхинолонам и др.), которые применяются при тяжелых инфекциях;
- быстрое распространение БЛРС среди грамотрицательных бактерий, в том числе принадлежащих к другим родам;
- трудность выявления БЛРС общепринятыми микробиологическими методами;
- частая клиническая неэффективность лечения, так как «БЛРС-инфекции» гораздо труднее поддаются антибактериальной терапии, в связи с чем отмечается ухудшение течения инфекций, рост летальности по сравнению с инфекциями, вызванными возбудителями, не продуцирующими БЛРС;
- экономический ущерб, который связан с усложнением микробиологической диагностики, затратами на инфекционный контроль, необходимостью применять дорогостоящие антибиотики, клинической неэффективностью и дополнительными расходами в связи с увеличением срока пребывания в стационаре [1].

#### Откуда появились БЛРС?

В начале 80-х годов прошлого века были разработаны цефалоспорины III поколения, такие как цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и др., которые были названы цефалоспорином с **расширенным спектром активности**. Эти антибиотики отличались от цефалоспоринов I и II поколения тем, что они характеризовались устойчивостью к действию практически всех известных к тому времени  $\beta$ -лак-

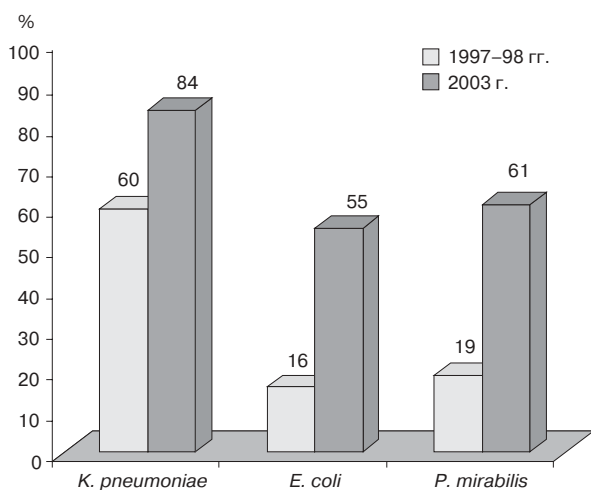
тамаз широкого спектра, которые встречались у грамположительных и грамотрицательных бактерий и разрушали большинство известных к тому времени пенициллинов и цефалоспоринов. Наиболее известны следующие  $\beta$ -лактамазы широкого спектра: TEM-1, TEM-2, SHV-1 и OXA-1. Однако уже в 1982 г. в Аргентине (через год после начала применения цефотаксима!) и в 1983 г. в Германии были выявлены штаммы *Klebsiella pneumoniae*, резистентные к первому цефалоспорино расширенного спектра – цефотаксиму. Эти клебсиеллы являлись продуцентами новых ферментов, получивших название  **$\beta$ -лактамазы расширенного спектра** [1, 2].

Во Франции в 1984–1987 гг. были отмечены вспышки нозокомиальных инфекций, во время которых выделили 490 резистентных к цефотаксиму штаммов *K. pneumoniae* и других грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Enterobacter* spp. и др.). Причем все штаммы содержали одну и ту же БЛРС, которая передавалась посредством плазмид. Эту БЛРС назвали цефотаксимазой и она получила код CTX-1 [2].

По имеющейся у нас информации первая в России БЛРС типа CTX-M обнаружена С.В. Сидоренко и сотр. в 1996 г. в Санкт-Петербурге у 6 штаммов *Salmonella typhimurium*. Причем 4 из них были выделены в одной семье, а два – из сточных вод сельскохозяйственной фермы. Фактически речь шла о первой зарегистрированной вспышке БЛРС-инфекции в России.

### Как часто БЛРС встречаются в России в настоящее время?

Со второй половины 90-х годов прошлого столетия отмечается постоянный рост частоты выделе-



Сравнительная частота выделения продуцентов БЛРС в ОРИТ России в 1997–98 гг. и в 2003 г.

ния БЛРС, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По последним данным, которые были получены в НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, при проведении многоцентровых исследований в 28 городах России (NPRS, RESORT) был зарегистрирован резкий рост частоты выявления БЛРС-продуцирующих штаммов в ОРИТ.

В целом в ОРИТ России почти 60% бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* являются БЛРС-продуцентами. Показателен сравнительный рост выделения БЛРС в 1997–98 гг. и в 2003 г.: *K. pneumoniae* – с 60 до 84%, *E. coli* – с 16 до 55% (трехкратный рост!), *Proteus mirabilis* – с 19 до 61% (трехкратный рост!) (см. рисунок). Таких темпов нарастания БЛРС в ОРИТ не знает ни одна другая страна мира, где ведется мониторинг резистентности.

### Встречаются ли БЛРС у бактерий, вызывающих инфекции у амбулаторных больных?

Да, встречаются, но гораздо реже, чем в ОРИТ. Например, такие грамотрицательные бактерии были выделены у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. Причем отмечается постепенное увеличение числа таких микроорганизмов. В настоящее время в России их частота составляет около 2% для *E. coli* и примерно 5% для *K. pneumoniae*. Имеются серьезные основания считать, что большинство этих штаммов имеют госпитальное происхождение.

### Какие бактерии являются продуцентами БЛРС?

Наиболее типично наличие БЛРС для *E. coli* и *Klebsiella* spp. Кроме этих бактерий БЛРС могут встречаться у нозокомиальных штаммов *Proteus* sp, *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. и многих других энтеробактерий, включая нозокомиальные штаммы сальмонелл. В последние годы БЛРС все чаще регистрируются у неферментирующих бактерий – *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и др. Всего более чем у 15 видов грамотрицательных бактерий выявлены БЛРС, а в целом описано более 170 разновидностей этих ферментов [1–3].

### Какие другие механизмы резистентности к $\beta$ -лактамам могут встречаться у бактерий, продуцирующих БЛРС?

Некоторые из этих бактерий могут иметь сниженную проницаемость внешней мембраны для различных  $\beta$ -лактамов и/или иметь дополнительные  $\beta$ -лактамазы, например, AmpC, которые обуславливают резистентность к цефалоспориноам I–III поколений, ингибиторозащищенным пенициллинам, но, как правило, сохраняют чувствитель-

ность к цефепиму, особенно при невысокой концентрации микробов в очаге инфекции.

### **Как распространяются БЛРС?**

Бактерии – продуценты БЛРС обычно колонизируют пациентов, находящихся в стационаре, особенно в ОРИТ, ожоговых, гнойных, урологических и некоторых других отделениях. Чаще всего их можно обнаружить в толстом кишечнике, который является резервуаром для БЛРС. Эти бактерии распространяются от пациента к пациенту в первую очередь через руки медицинского персонала или через контаминированные предметы ухода и медицинское оборудование.

### **К каким антибиотикам резистентны бактерии, продуцирующие БЛРС?**

Прежде всего такие бактерии устойчивы к пеницилинам и цефалоспорином. Кроме этого, они очень часто обладают ассоциированной резистентностью к антибиотикам других классов, таких как аминогликозиды, фторхинолоны, ко-тримоксазол.  $\beta$ -Лактамазы широкого спектра и БЛРС чувствительны к действию ингибиторов  $\beta$ -лактамаз (клавуланату, сульбактаму и тазобактаму).

### **Можно ли выявить БЛРС в обычной микробиологической лаборатории или для этого требуется специальное оборудование?**

БЛРС можно выявить в рядовой микробиологической лаборатории при наличии стандартных дисков с антибиотиками, коммерческих сред для определения чувствительности к антибиотикам и следуя современным рекомендациям. Методическое пособие по выявлению БЛРС, утвержденное Минздравом России, было опубликовано в настоящем журнале в 2001 г. [4] В 2004 г. Минздравом России утверждены Методические указания «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2.1890-04), где в разделе 6.2 изложены рекомендации по выявлению БЛРС [5].

В основе выявления БЛРС лежит тот факт, что БЛРС чувствительны к ингибиторам  $\beta$ -лактамаз, таким как клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Для лабораторного тестирования принято использовать клавуланат. Следовательно, если активность цефалоспорином III поколения в отношении тестируемой бактерии, например клебсиеллы, резко возрастает при добавлении в среду клавуланата, то это говорит о продукции этой клебсиеллой одной из БЛРС.

### **Какие микроорганизмы и как надо проверять на наличие БЛРС?**

Тестированию на БЛРС подлежат грамотрицательные палочки из семейства *Enterobacteriaceae*, «подозрительные» на продукцию БЛРС. Эту процедуру можно разделить на три этапа, из которых обязательными являются первых два.

1. **Скрининг.** Отбираются штаммы, у которых при определении чувствительности с помощью дисков (диско-диффузионный метод) диаметр зон подавления роста вокруг диска, содержащего стандартное количество цефалоспорином III поколения (30 мкг), ниже определенных параметров. Например, для цефотаксима он менее 27 мм. Если используется метод разведений, то в качестве пограничного значения для этих антибиотиков используется *минимальная подавляющая концентрация* (МПК) 2 мг/л и более. При этом очень важно отметить, что указанные критерии находятся в пределах, характерных для чувствительных штаммов, исходя из общепринятых критериев. Иначе говоря, продуцентами БЛРС могут быть не только резистентные штаммы, но и штаммы формально чувствительные, но только с тенденцией к снижению чувствительности. Таким образом, бактериологи должны точно измерять и обязательно фиксировать в рабочих журналах диаметры зон подавления роста.

2. **Подтверждающие фенотипические тесты** являются вариантами стандартных методов определения чувствительности. Наиболее доступным для лабораторий является метод двойных дисков, который позволяет выявить продукцию БЛРС по появлению расширенной зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином или азтреонамом, расположенного рядом с диском с клавуланатом или амоксициллином/клавуланатом, который более доступен. Если микроорганизм содержит БЛРС, то зона подавления роста вокруг диска, например, с цефотаксимом, будет вытянута в сторону амоксициллина/клавуланата. К сожалению, ни один из фенотипических методов не позволяет в 100% случаев выявлять БЛРС, так как у микроорганизма могут встречаться дополнительные механизмы резистентности, маскирующие БЛРС.

3. **Референтные молекулярно-генотипические методы** являются «золотым стандартом» при определении БЛРС и используются в научных лабораториях [4].

### **Почему для выявления БЛРС надо использовать несколько дисков с различными $\beta$ -лактамами антибиотиками?**

Это обусловлено тем, что цефалоспорином III поколения и азтреонамом имеют разную чувствитель-

ность к БЛРС, что связано с различным сродством (аффинностью) БЛРС к антибиотикам. Вследствие этого  $\beta$ -лактамазы иногда называют по антибиотикам, которые они наиболее активно разрушают: цефотаксимазы, цефтазидимазы и др. Таким образом, использование нескольких цефалоспоринов позволяет с большей вероятностью выявить наличие БЛРС. В современных схемах скрининга оценивается уменьшение диаметра зоны подавления роста как минимум для двух антибиотиков (цефотаксима и цефтазидима), при этом желательно использовать еще один цефалоспорин III поколения – цефподоксим, а также азтреонам.

### **Каковы факторы риска развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями?**

К установленным на сегодняшний день факторам риска относятся:

- длительная антибактериальная терапия, особенно цефалоспоринами;
- нахождение в ОРИТ;
- инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе перенесших трансплантацию;
- инфекции у недоношенных детей;
- наличие катетеров и других инвазивных устройств.

### **Опасны ли БЛРС-продуцирующие бактерии для персонала и посетителей?**

Не опасны, если персонал и прочие лица соблюдают правила гигиены, прежде всего моют руки до и после каждого прикосновения к пациенту, его белью, предметам ухода.

### **Как предотвратить распространение БЛРС?**

Для этого необходимо проведение следующих мероприятий:

- строжайшее следование общепринятым санитарно-гигиеническим правилам, из которых важнейшим является МЫТЬЕ РУК до и после каждого прикосновения к пациенту, его белью, предметам ухода;
- изоляция в отдельную палату пациентов, колонизированных или инфицированных БЛРС-бактериями;
- тщательное ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЕ ВСЕГО оборудования, предметов ухода, белья, использованных материалов и т. д.;
- регулярное и своевременное тестирование «подозрительных» на наличие БЛРС бактерий;
- своевременная корректировка эмпирической антибиотикотерапии при выявлении БЛРС.

### **Какие антибиотики следует использовать для лечения инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами?**

В настоящее время общепризнано, что наилучших результатов при лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими грамотрицательными бактериями, удастся достичь при применении карбапенемных антибиотиков, таких как имипенем и меропенем. Все другие антибиотики, даже не  $\beta$ -лактамы, существенно уступают карбапенемам по эффективности. Для цефалоспоринов это может быть обусловлено скрытой продукцией бактериями БЛРС, которая не выявляется при лабораторном тестировании, для ингибиторозащищенных пенициллинов – гиперпродукцией БЛРС. А для антибиотиков, которые не подвержены действию БЛРС – аминогликозидов, фторхинолонов, ко-тримоксазола и др. – ассоциированной полирезистентностью, вследствие переноса плазмидами детерминант лекарственной устойчивости к антибиотикам других групп.

### **Какие $\beta$ -лактамы антибиотики, помимо карбапенемов, могут применяться при БЛРС-инфекциях?**

Все бактерии, продуцирующие БЛРС, должны рассматриваться как резистентные ко всем пенициллинам, цефалоспоринам и азтреонаму, даже при наличии чувствительности *in vitro*. Имеется ряд исключений (см. ниже), однако клиническое значение их до конца не установлено.

1. Антибиотики из подгруппы цефамицинов (цефокситин) *in vitro* устойчивы к БЛРС, однако нет данных, подтверждающих их клиническую эффективность.

2. Цефалоспорин IV поколения цефепим действует на ряд продуцентов БЛРС, однако эта активность ограничена только несколькими сочетаниями микроорганизм+БЛРС. В то же время цефепим является особенно хорошим субстратом для широко распространившихся в последние годы БЛРС типа СТХ-М. Имеющиеся клинические наблюдения у пациентов с инфекциями, вызванными продуцентами БЛРС, недостаточно хорошо документированы и имеют ретроспективный характер. В целом, ни одно из авторитетных руководств последних лет не рекомендует использование цефалоспоринов IV поколения против БЛРС-продуцирующих бактерий.

3. Наиболее активной комбинацией в отношении продуцентов БЛРС, выделенных в России, является цефоперазон/сульбактам в соотношении 1:1. Однако нет опубликованных клинических данных, подтверждающих эффективность этого антибиотика при БЛРС-инфекциях.

Комбинированные препараты, содержащие один их пенициллинов и ингибитор  $\beta$ -лактамаз, теоретически привлекательны для лечения БЛРС-инфекций, но клинические данные не подтверждают это. Одной из причин может быть частое продуцирование различных типов  $\beta$ -лактамаз одной бактерией.

**Можно ли применять, к примеру, цефтазидим при полной чувствительности к нему возбудителя, умеренно устойчивого к цефотаксиму вследствие продукции БЛРС?**

Это нельзя делать, так как при БЛРС-инфекциях основным фактором, определяющим возможность применения какого-либо антибиотика, является его клиническая эффективность. Резистентность *in vivo* к цефтазидиму, при чувствительности *in vitro*, может быть обусловлена тем, что в очаге инфекции микроорганизмы находятся в гораздо более высокой концентрации, чем *in vitro*. Это ведет к резкому возрастанию МПК, в данном случае цефтазидима. Это явление было названо эффектом инокулома. Оно также характерно для всех других цефалоспоринов I–IV поколения и пенициллинов, но не для карбапенемов. Многочисленные данные, полученные как у животных, так и в клинических условиях, показывают, что при наличии любого фермента из группы БЛРС нельзя применять цефалоспорины.

**Каковы перспективы эволюции резистентности, обусловленной БЛРС?**

Во-первых, распространение БЛРС будет продолжаться, так как цефалоспорином расширенного спектра – движущей силы появления БЛРС – нет реальной альтернативы в связи с общим снижением затрат на разработку новых антибиотиков. Тем более, что цефтриаксон стал во многих странах «рабочей лошадью» педиатров в амбулаторной практике,

где применяется, например, в виде коротких курсов (1–3 инъекции) для лечения острого среднего отита. В связи с резким ростом резистентности гонококков к фторхинолонам, ведущими препаратами для лечения гонореи стали цефтриаксон парентерально и цефиксим внутрь.

Во-вторых, БЛРС уже вышли за порог ОРИТ и все чаще создают проблемы в обычных отделениях, учреждениях длительного ухода, в амбулаторной практике. Очень тревожным является первое сообщение из Южной Африки о выделении двух штаммов *Haemophilus parainfluenzae*, продуцирующих БЛРС. Можно только представить себе ту катастрофу, которая разразится при приобретении БЛРС гонококками или при мутации TEM-1 гонококков в БЛРС.

В-третьих, в нашей стране проблема осложняется применением многочисленных дешевых генериков цефалоспоринов III поколения, качество которых из-за обилия торговых марок и несовершенства лабораторных методов практически невозможно проконтролировать. Кроме этого, низкий уровень инфекционного контроля и отсутствие реального прогресса в этой области способствуют распространению антибиотикорезистентности в целом и БЛРС-инфекций в частности. Все это происходит на фоне неудовлетворительного состояния микробиологической диагностики и недопонимания врачами и администрацией лечебных учреждений проблем антибиотикорезистентности.

Если лаборатории страны не научатся выявлять БЛРС, а эпидемиологи, клиницисты и организаторы здравоохранения не будут уделять внимание этой проблеме, то через несколько лет мы останемся только с карбапенемами как с последним оружием в борьбе с тяжелыми грамотрицательными инфекциями. Это будет напоминать начало эпохи антибиотиков, когда весь мир надеялся только на пенициллин. Но это было начало...

**Литература**

1. Opal S.M., Medeiros A.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p. 253-70.
2. Эйдельштейн М.В.  $\beta$ -Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2001; 3:223-42.
3. Paterson D., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. Internatio-

- nal prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. Ann Intern Med 2004; 140:26-32.
4. Эйдельштейн М.В. Выявление  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Пособие для врачей. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2001; 3:183-9.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2004; 6:306-59.