

Таран О.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
м. Київ, Україна

Резистентність до антибіотиків у нефрологічній практиці

For cite: Pochki. 2017;6:66-70. doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93787

Резюме. Проблема стійкості до протимікробних препаратів у світі загострюється, є серйозною загрозою для світової громадської охорони здоров'я, яка потребує дій в усіх державних секторах та участі громадськості. Всесвітньою організацією охорони здоров'я названі 15 найбільш небезпечних і поширених штамів і груп супермікробів, які розподілені за трьома ступенями загрози здоров'ю населення. Щодо боротьби з резистентністю до антибіотиків на першому місці стоїть усвідомлення як медиками, так і громадянами того, що процес виникнення стійкості до антибіотиків пришвидшується в результаті неправильного та надмірного використання антибіотиків на тлі поганої профілактики інфекцій і боротьби з ними.

Ключові слова: антибіотики; антибіотикорезистентність; нефропатії; механізми резистентності до антибіотиків; причини резистентності до антибіотиків

Медична спільнота вже давно занепокоєна страшною, але невідчутною загрозою — резистентністю до протимікробних препаратів. Ця проблема для багатьох є поняттям абстрактним. Пересічні громадяни продовжують зловживати одним із найвеличніших досягнень науки, що рятує життя людей, а медичні працівники часто бездіяльні і, всупереч пересторогам науковців щодо дії стійких до антибіотиків бактерій на здоров'я людини, поглиблюють проблему.

У вересні 2016 року був опублікований інформаційний бюлетень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)[4], в якому вкотре наголошено, що резистентність до протимікробних препаратів, зокрема до антибіотиків, «ставити під загрозу ефективну профілактику і лікування зростаючого числа інфекцій, які викликаються бактеріями, паразитами, вірусами і грибами». Авторами окреслені основні факти щодо цього питання:

— проблема стійкості до протимікробних препаратів загострюється, є серйозною загрозою для

світової громадської охорони здоров'я, яка потребує дій в усіх державних секторах та участі громадськості;

— без ефективних антибіотиків буде складно забезпечити успішне проведення хірургічних операцій і хіміотерапії при раку;

— витрати на лікування пацієнтів із резистентними інфекціями вище, оскільки лікування займає більше часу, потрібні додаткові аналізи, застосовуються більш дорогі лікарські засоби;

— 480 000 людей у всьому світі щорічно захворює на туберкульоз із численною стійкістю до ліків. Проблема починає заважати боротьбі проти ВІЛ і малярії.

Що являє собою резистентність до антибіотиків і чому вона викликає занепокоєння в усьому світі?

Стійкість до антибіотиків є природною реакцією на ліки. Мільярди бактерій розмножуються, і цей процес може призвести до випадкових му-

тацій. Їх ДНК змінюються і можуть протистояти лікарським препаратам, що призначені для їх знищення. Тобто резистентність мікроорганізмів до антибіотиків може бути природною та набутою. **Справжня природна резистентність** характеризується відсутністю у мікроорганізму мішені дії антибіотика або її недоступністю як результату первинної низької проникності або ферментативної інактивації. Під **набутою резистентністю** розуміють властивість окремих штамів бактерій зберігати життєдіяльність при тих концентраціях антибіотиків, які пригнічують основну частину мікробної популяції.

На сьогодні відомі наступні механізми стійкості бактерій до антибіотиків [2]:

1. Модифікація мішені дії.
2. Ферментативна інактивація антибіотика.
3. Активне виведення антибіотика з мікробної клітки (ефлюкс).
4. Порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини.
5. Формування метаболічного шунта (здобуття генів метаболічного шляху, альтернативного тому, що пригнічується антибіотиками).

Якщо перші чотири механізми вивчені добре, то нові механізми резистентності, що виникають і поширюються континентами, знаходяться в стадії вивчення, ставлять під загрозу спроможність лікарів лікувати поширені інфекційні хвороби, подовжуючи терміни видужування. А іноді викликають інвалідність пацієнтів або їх смерть.

Крім того, вивчається і резистентність спадкова. Гени стійкості можливо отримати за допомогою спадкового перенесення від батьківської клітини або в результаті своєрідного статевого процесу, у разі якого бактерії з'єднуються ділянками клітинних стінок і обмінюються генами, або за допомогою бактеріофагів, які «розбігаючись» з вбитої бактерії, можуть зі своїми генами прихопити ділянку мікробної ДНК, передати її наступній зараженій бактерії та загинути під дією бактеріального імунітету.

Деталізація механізмів резистентності викладена в спеціальній літературі.

Нефрологів, як і лікарів інших спеціальностей, цікавлять окремі групи антибактеріальних засобів, що знайшли широке впровадження в клінічну практику. Лікування інфекцій нирок і сечовивідних шляхів — один із пріоритетних напрямків клінічної нефрології. Тому знання щодо механізмів резистентності до антибактеріальних препаратів збагачує лікаря та спрямовує його діяльність на підвищення ефективності лікування.

У нефрологічній практиці застосовуються основні групи антибактеріальних препаратів, що впливають на мікроорганізми різноманітними механізмами резистентності до цих груп.

Класифікація антибіотиків за хімічною будовою (1)

Бета-лактамі антибіотики, молекулярну основу яких становить бета-лактаме кільце. До них відносять:

— **Пеніциліни** — напівсинтетичні і природні антибіотики, молекула яких включає 6-амінопеніциланову кислоту, що складається з двох кілець — бета-лактамного і тiazолідонового. Серед пеніцилінів виділяють:

- амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, бакампіцилін);

- біосинтетичні (пеніцилін G, бензилпеніцилін);

- напівсинтетичні & # 8220-антистафілококова & # 8221 — пеніциліни (метицилін, оксацилін, флоксацилін, флуклоксацилін, диклоксацилін), головна перевага яких полягає в стійкості до мікробних бета-лактамаз, в основному стафілококових.

— **Цефалоспори́ни** — напівсинтетичні і природні антибіотики, які продуковані на основі 7-аміноцефалоспоринової кислоти і містять цефемове (теж бета-лактаме) кільце.

За структурою цефалоспори́ни схожі з пеніцилінами. Вони поділяються на препарати:

- *першого покоління*: цефалотин, цепорин, цефалексин;

- *другого покоління*: цефамезин, цефазолін (кефзол), цефамандол (мандол);

- *третього покоління*: цефотаксим (клафоран), цефуроским (кетоцеф), цефуроскиму аксетил (зиннат), цефтазидим (фортум), цефтриаксон (лонгацеф);

- *четвертого покоління*: цефпіром (кейт, цефром), цефепім.

— **Монобактами** — азтреонам (небактам, азакам).

— **Карбапенеми** — іміпенем і меропенем (мерон). Іміпенем використовується тільки в поєднанні з специфічним інгібітором ниркової дегідропептидази — циластатином.

— **Аміноглікози́ди** — містять аміноцукри, які поєднані глікозидним зв'язком з іншою частиною молекули (агліконовим фрагментом). До них відносяться:

- гентаміцин (гараміцин), стрептоміцин, канаміцин, мономіцин, неоміцин, тобраміцин (тобр), сизоміцин;

- напівсинтетичні аміноглікози́ди — амікацин (амікін), спектиноміцин, нетилміцин (нетилін).

— **Тетрациклі́ни** — молекулярну основу становить багатофункціональне гідронафтаценове з'єднання, що має родову назву «тетрациклін». До них відносять:

- напівсинтетичні тетрациклі́ни — хлортетрин, метациклін, доксициклін (вібраміцин), ролітетрациклін, міноциклін;

- природні тетрациклі́ни — тетрациклін, окситетрациклін (клініміцин).

Макроліди — у своїй молекулі містять макроциклічне лактонове кільце, яке пов'язане з вуглеводними залишками одним або кількома.

Серед них виділяють: олеандоміцин, еритроміцин, азитроміцин (сумамед), рокситроміцин (рулід), кларитроміцин (коаліціада), диритроміцин, спіраміцин.

Лінкозаміди — мають біологічні та фармакологічні властивості, близькі до макролідів.

До них відносять кліндаміцин і лінкоміцин. Ряд медичних джерел і фармацевтичних фірм-виробників хіміопрепаратів відносять їх до групи — макролідів, хоча в хімічному відношенні це інші препарати.

Глікопептиди — містять у своїй молекулі заміщені пептидні сполуки. До цієї групи відносять: тейкопланін (таргоцид), ванкоміцин (ванкацин, діатрацин), даптоміцин.

Поліпептиди — містять у своїй молекулі залишки поліпептидних сполук. До цієї групи відносять: бацитрацин, граміцидин, колістин, поліміксини М і В.

Полієни — у своїй молекулі містять сполучені подвійні зв'язки. До цієї групи відносять: ністатин, натаміцин, леворин, амфотерицин В.

Антрациклінові антибіотики. До них відносять протипухлинні антимікробні препарати карміноміцину, доксорубіцин, акларубіцин, рубоміцин.

Існують також антибіотики, що широко застосовуються на даний час, але не належать до жодної зі згаданих груп: фузидієва кислота (фузидин), фосфоміцин, рифампіцин.

Для **β -лактамних антибіотиків** [5] характерною є ферментативна інактивація в результаті гідролізу одного із зв'язків β -лактамного кільця ферментами β -лактамази, які зустрічаються переважно в усіх мікробів, з яких важливим виключенням є мікроорганізми роду *Streptococcus*. На сьогодні встановлена велика кількість β -лактамаз, але сучасні β -лактами (цефалоспорины II–IV поколінь, інгібіторозахищені пеніциліни, карбапенеми) не чутливі до гідролізу. Більше значення для клінічної практики мають плазмідні β -лактамази, які частіше зустрічаються у мікроорганізмів роду *Klebsiella*, доволі часто у *E.coli*, *Proteus* spp. Хромосомні β -лактамази, поширені серед нечисленних мікроорганізмів (*S.maltophilia*), руйнують карбапенеми. Вивчаються також механізми зниження проникності зовнішніх структур грамнегативних бактерій, активне виділення β -лактамів із мікробної клітини та модифікація мішеней дії. Останнім часом резистентність *Klebsiella pneumoniae* до карбапенемів поширилась на всі регіони світу. Мікроорганізм є частою причиною внутрішньолікарняних пневмоній, інфекцій кровотоку в пацієнтів відділень невідкладних станів, реанімацій, і майже в половині випадків карбапенеми неефективні в лікуванні цих станів. Відомо, що цефалоспорины

втрачають свою ефективність у зв'язку з розвитком стійкості збудника гонореї.

Серед грамнегативних бактерій можуть зустрічатися практично всі комбінації резистентності до окремих **аміноглікозидів**, особливо до гентаміцину і тобраміцину. Важливим фактом є природна резистентність до аміноглікозидів стрептококів та ентерококів, але поєднане застосування аміноглікозидів і β -лактамів призводить до полегшення транспорту аміноглікозидів, оскільки β -лактами руйнують структуру цитоплазматичної мембрани.

Хінолони/фторхінолони. Провідним механізмом формування резистентності до цієї групи препаратів є модифікація мішеней дії — зміна структури топоізомераз у результаті мутацій у відповідних генах. Вважається, що фторхінолони, які мають майже однакоє споріднення до обох топоізомераз, найменшою мірою сприяють селекції резистентності. Швидше за все, резистентність формується у штамів *P.aeruginose* та зростає у пневмококів. За даними ВООЗ, значну поширеність отримала резистентність *E.coli* до фторхінолонів, які найчастіше застосовувались при інфекції нирок і сечових шляхів. На цей час лікування фторхінолонами неефективне більше ніж в половині випадків.

Провідним механізмом формування резистентності в групі **макролідів, кетолідів і лінкозамідів** також є модифікація мішеней дії — SOS субстанції бактеріальної рибосоми. До модифікації мішеней призводить мутація в V домені 23S рРНК зі зниженням спорідненості до антибіотиків, і формується клінічно значуща стійкість. Але у формуванні резистентності мають значення й інші механізми. Останніми роками в Європі спостерігається тенденція до росту стійкості до макролідів (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин) серед *S.pioigenus*, *S.pneumoniae*, що викликана, на думку фахівців, недоцільним розширенням показань до їх застосування у випадках інфекцій дихальних шляхів легкого перебігу.

Тетрацикліни. У цієї групи антибактеріальних препаратів провідними механізмами формування резистентності є активне виведення та захист рибосом. Частота стійкості до тетрациклінів серед основних мікроорганізмів висока, що майже виключило їх з засобів вибору для лікування більшості інфекцій.

Глікопептиди (тейкопланін, ванкоміцин, дантоміцин). Основним механізмом формування резистентності є модифікація мішеней дії — блокування завершальної стадії синтезу пептидоглікану шляхом зв'язування молекули антибіотика з кінцевими амінокислотами в боковому пептидному ланцюжку. Найчастіше стійкість до антибіотиків цієї групи розвивається у ентерококів. У нефрологічній практиці антибіотики цієї групи призначають при перитонітах на перитонеальному діалізі та катетерній інфекції. Виділення ванкоміцинре-

зистентних ентерококів і стафілококів спонукає частіше досліджувати виділену культуру та точно її ідентифікувати, тому що деякі грампозитивні бактерії (*Lactobacillus* spp., *Pediococcus* spp.) мають природну стійкість до глікопептидів [3].

Резистентні бактерії знаходять максимум через декілька років після появи нового антибіотика, а іноді ще на стадії його клінічних досліджень. У 2013 році Центром за контролем і профілактикою захворювань (США) була опублікована доповідь щодо загрози стійкості до антибіотиків у США, в якій названі 15 найбільш небезпечних і поширених штамів і груп супермікробів, які розподілені за трьома ступенями загрози здоров'ю населення.

Перша група. До неї віднесені мікроби, які несуть найбільшу загрозу і потребують миттєвого реагування, — ентеробактерії, збудники псевдомембранозного коліту і гонореї. Унефрологічній практиці актуальними є ентеробактерії (бактерії *Klebsiella* і патогенні штами *E.coli* — збудники інфекції нирок і сечовивідної системи), стійкі до сильнодіючих антибіотиків — карбапенемів, а також фторхінолонів. Донедавна препаратом останньої надії в лікуванні ентеробактерій був колістин, але, за даними останнього часу, вже спостерігаються випадки резистентності до колістину.

Друга група. Бактерії, які несуть серйозну загрозу. В цю групу входять стійкі до флуконазолу дріжджоподібні гриби роду *Candida* і 11 бактерій, у тому числі найвідоміший супермікроб — метицилінрезистентний золотистий стафілокок.

Третя група. До неї віднесені два штами стрептококів (стійкі до еритроміцину і кліндаміцину) та золотистий стафілокок, стійкий до ванкоміцину.

Список супермікробів збільшується з кожним роком, і винними у цьому є як лікарі, які призначають антибіотики без необхідності, так і пацієнти, купуючи антибіотики без рецептів лікарів. Вражають дії лікарів, які не мають знань щодо резистентності до протимікробних препаратів, погано орієнтовані щодо глобалізації проблеми, у яких відсутня гуманітарна спрямованість медичної діяльності. Антибактеріальні препарати призначають за інерцією, а частіше — для страховки від звинувачень у бездіяльності, або якщо не впевнені в діагнозі. Безрецептурні продажі антибіотиків призвели до того, що 70 % антибіотиків приймаються безпідставно, хворі приймають їх так, як це розуміють вони (при вірусних інфекціях, що призводить до появи стійких до даного антибіотика штамів бактерій). Часто хворі (а це більше половини) забувають приймати ліки вчасно або відміняють їх раніше необхідно часу.

Безумовно, однією з основних причин появи стійких штамів мікробів є наявність госпітальних інфекцій. Увсьому світі визнається факт того, що більшість супермікробів відносять до госпіталь-

них інфекцій, оскільки мікроби, які вижили у приміщеннях, що заповнені людьми з послабленим імунітетом, насичених ліками, особливо швидко втрачають чутливість до всіх видів антибіотиків.

Штучний відбір стійких штамів відбувся і завдяки діяльності тваринників, які застосовували або ще застосовують антимікробні препарати у сільському господарстві, створюючи нечутливі до антибіотиків інфекції (сальмонельоз тощо). Сільськогосподарський сектор не зізнається в тому, що нехтує даними науки, оскільки застосування антибіотиків пришвидшує зростання тварин, а антибактеріальна профілактика їх хвороб дозволяє втримувати тварин у більш занедбаному стані.

Медики різних країн світу на різних рівнях спілкування іноді малюють апокаліпсичну картину світу без антибіотиків, вважаючи, що без них медицина впаде, а повернення в епоху до антибіотиків негативно вплине на охорону здоров'я у світовому масштабі. Тому з усіх рекомендацій щодо боротьби з резистентністю до антибіотиків на першому місці стоїть усвідомлення як медиками, так і громадянами того, що процес виникнення стійкості до антибіотиків пришвидшується в результаті неправильного та надмірного використання антибіотиків на тлі поганої профілактики інфекцій і боротьби з ними. Медики і фармацевти при ретельному виконанні профілактичних заходів щодо розвитку інфекцій (забезпечення чистоти довілля, інструментів та рук; дотримання термінів вакцинації) повинні у разі підозри на бактеріальну інфекцію виконувати бактеріальні посіви і тестування для підтвердження, призначати антибіотики тільки у разі, якщо вони дійсно необхідні. Особливо слід звернути увагу на правильне призначення антибіотиків у правильних дозах і з правильною тривалістю лікування. Не останнє місце в ряду профілактичних заходів займає санітарна просвітницька робота медиків серед населення, яка останніми роками проводиться в Україні на мінімальному рівні.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Antimicrobial resistance. WHO newsletter. September 2016 (in Russian). Available from: www.who.int/medicentre/factsheets/fs199/84/ru/.
2. Petrova MA. Basic mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 1997;21:2 (in Russian).
3. *Clinical Pharmacology. National leadership*. Moscow. GEOTAR-Media, 2009. 876 p. (in Russian).
4. Singh M, Dominy B. The evolution of cefotaxim activity in the TEM β -lactamase. *J Mol Biol*. 2012;415:205-220.
5. Strachunsky LS, Belousova UB, Kozlova SN. A practical guide to antiinfective chemotherapy. Smolensk, MAKMAX, 2007 (in Russian).

Отримано 10.01.2017 ■

Таран Е.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Резистентность к антибиотикам в нефрологической практике

Резюме. Проблема устойчивости к противомикробным препаратам в мире является серьезной угрозой для глобального общественного здравоохранения, которая требует действий во всех государственных секторах и участия общественности. Всемирная организация здравоохранения назвала 15 наиболее опасных и распространенных штаммов и групп супермикробов, которые распределены по трем степеням угрозы для здоровья населения. В борьбе с устойчивостью к антибио-

тикам на первом месте стоит осознание как медиками, так и гражданами того, что процесс появления антибиотикорезистентности ускоряется в результате неправильного и чрезмерного использования антибиотиков на фоне плохой профилактики инфекций и борьбы с ними.

Ключевые слова: антибиотики; антибиотикорезистентность; нефропатии; механизмы резистентности к антибиотикам; причины резистентности к антибиотикам

O.I. Taran

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Antibiotic Resistance in Nephrological Practice

Abstract. The problem of antibiotic resistance is a serious threat to the global public health and requires action by both the state and the public. The World Health Organization identified 15 most dangerous and prevalent superbugs, which it ranked based on three levels of threat they present to the public health. At the heart of the fight against antibiotic resistance lies the increased awareness of the

health professionals and general public that incorrect and excessive use of antibiotics amid poor practices in infection prevention and control contributes to the acceleration of antibiotic resistance.

Keywords: antibiotics; antibiotic resistance; nephropathy; mechanisms of resistance to antibiotics; causes of antibiotic resistance