

К вопросу о рациональном применении антибиотиков в акушерстве и гинекологии

Все мы становимся свидетелями того, что развитие резистентности к антибиотикам влияет на ведение пациенток с гинекологической и акушерской патологией. За последнее время отмечается повышенная резистентность возбудителя гонореи (*N. gonorrhoea*) к пенициллинам и фторхинолонам, появление метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) и резистентность стрептококка группы В к эритромицину и клиндамицину, что является причиной изменения схем лечения антибиотиками.

Необходимо отметить, что, независимо от того, назначены ли антибиотики надлежащим или ненадлежащим образом, само их применение может привести к потере эффективности, позволяя микроорганизмам не только выживать, но и размножаться в процессе, подобном естественному отбору. Кроме того, организмы могут делиться генетической информацией через плазмиды, которые представляют собой небольшие сегменты ДНК, способные кодировать продукцию факторов устойчивости.

Одна из наиболее распространенных причин использования антибиотиков в акушерстве — инфекции мочевых путей, осложняющие от 3% до 10% беременностей. Клинически значимое заболевание может включать бактериурию, острый цистит, пиелонефрит. Во время беременности эти инфекции чаще всего вызываются группой *Enterobacteriaceae*, которая включает грамотрицательные палочки, *Escherichia coli* (82,5%), *Klebsiella pneumoniae* (7,6%), *Proteus mirabilis* (4,9%) и *Enterobacter* (5,7%), а также стрептококки, стафилококки, энтерококки, однако частота выявляемости отдельных организмов значительно варьируется.

Следует подчеркнуть, что одной из основных причин резистентности к антибиотикам у *Enterobacteriaceae* является производство ферментов, известных как бета-лактамазы, инактивирующие антибиотики класса пени-

циллинов и цефалоспоринов, которые имеют сходную структуру бета-лактамового кольца.

Совсем недавно в этом классе антибиотиков появились ферменты расширенного спектра бета-лактамазы (ESBL), которые являются еще более активными. Помимо резистентности к пенициллинам и цефалоспорином, ESBL организмы продуцируют и другие ферменты, что дает им дополнительную устойчивость к фторхинолонам, аминогликозидам и сульфаметоксазол-триметоприму. Их называют организмами, устойчивыми к множественным лекарственным формам (MDRO), а распространенность ESBL-продуцирующей *Escherichia coli* увеличилась в США с 7,8% до 18,9% в период 2010–2014 гг.

С учетом резистентности ESBL к большинству часто используемых антибиотиков, эти инфекции все труднее поддаются лечению. И это оставляет акушерам-гинекологам все меньший арсенал эффективных лекарств, из которых можно выбирать. Фактически, CDC позиционирует антибиотикорезистентность грамотрицательных организмов как одну из самых больших угроз для профилактики и лечения инфекций, опасных для репродуктивного и соматического здоровья женщин.

Бессимптомная бактериурия (ББ) сначала определялась как наличие 10⁵ колониеобразующих единиц бактерий, последовательно выявленных в двух образцах. Не выявленная, неправильно или недостаточно пролеченная ББ может привести к пиелонефриту у 30–40% беременных, важно проводить скрининг на ББ при первом антенатальном визите. В настоящее время рекомендуется проводить лечение после получения одной положительной культуры. Большинство инфекций при ББ и остром цистите составляют грамотрицательные организмы семейства *Enterobacteriaceae*.

Типичные схемы антибиотиков для инфекций нижних отделов мочевыводящих

путей, таких как ББ и острый цистит, включают нитрофурантоин, пероральные цефалоспорины второго и третьего поколений, триметоприм-сульфаметоксазол.

Выбор антибиотика основывается на результатах локальной или индивидуальной чувствительности, а лечение продолжается в течение 4–7 дней. При пиелонефрите имеет место выраженная клиника: лихорадка, озноб, болезненность в области поясницы и/или тошнота в присутствии бактериурии. Пиелонефрит во время беременности может привести к сепсису, респираторному дистресс-синдрому женщины, шоку и материнской смертности. Лечение пиелонефрита требует более длительной терапии антибиотиками, по сравнению с ББ или циститом, необходима внутривенная терапия с последующим пероральным антибиотиком для завершения 10–14-дневного курса.

Пенициллин и цефалоспорины химически производятся из бета-лактамовой структуры. Механизм их действия направлен на нарушение биосинтеза бактериальной клеточной стенки путем связывания с пенициллинсвязывающими белками (PBPs), которые отвечают за их целостность. Общим механизмом устойчивости к антибиотикам является выработка ферментов, известных как бета-лактамазы, которые могут разрушить бета-лактамовое кольцо пенициллинов и сделать организмы устойчивыми к антибиотику. Современные технологии позволили создать новый класс антибиотиков (цефалоспорины, цефамицины, монобактам, карбапенемы), которые преодолели эту форму устойчивости к антибиотикам путем модификации бета-лактамовой кольцевой структуры. Вторым направлением преодоления было добавление боковых цепей к бета-лактамовому кольцу (пенициллины расширенного спектра или цефалоспорины нового поколения), чтобы сделать препарат менее уязвимым для бета-лактамаз микроорганизма. Альтернативно, пенициллин или цефалоспорин можно комбинировать с ингибитором бета-лактамазы, таким как сульбактам, клавулановая кислота или тазобактам. Эти ингибиторы бета-лактамазы инактивируют ферменты бета-лактамазы микроорганизма, так что партнер-антибиотик лекарственного средства может связы-

вать и ингибировать РВР, необходимые для формирования и целостности клеточной стенки. Примерами таких комбинаций являются ампициллин + сульбактам, амоксициллин + клавулановая кислота, пиперациллин-тазобактам и цефтолозан-тазобактам. Идентифицировано множество различных ферментов бета-лактамазы, каждый из которых обладает определенными характеристиками резистентности, хотя в отдельности они не формируют полной устойчивости к цефалоспориновому новому поколению, пенициллинам расширенного спектра или комбинированным препаратам, ингибирующим бета-лактамазу.

ESBL-продуцирующие организмы устойчивы к бета-лактамовым антибиотикам (пенициллинам, цефалоспориновым, монобактам) и многим комбинациям ингибиторов пенициллина-бета-лактамазы, несмотря на изменения, внесенные в их химические структуры. Генетическая информация этих ферментов часто переносится на плазмиды. Это позволяет легко распределять гены среди других организмов, что облегчает их распространение. Указанные микроорганизмы могут также переносить факторы устойчивости к нитрофурантоину, аминогликозидам, фторхинолонам и антибиотикам на основе сульфонида. Высокоактивные бета-лактамазы ответственны за некоторое повышение микробиологической устойчивости.

Подобно росту внебольничной MRSA, за пределами стационаров значительно увеличивается частота инфекций *Escherichia coli*, продуцирующих ESBL.

Вполне вероятно, что в недалеком будущем акушеры-гинекологи столкнутся в стационарных и амбулаторных условиях с заболеваниями, вызванными MDRO, ранее наблюдавшимися только в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Необходимо обращать внимание на такие факторы риска развития резистентных организмов, как предыдущее воздействие антибиотиков, госпитализация в стационар и наличие постоянного катетера.

Поскольку уровень устойчивости к антибиотикам с каждым годом повышается, необходимо проверять чувствительность к антибиотикам и проводить консультации со специалистами по инфекционным заболе-

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ваниям в случаях выявления полирезистентных штаммов. Также важно при лечении инфекций мочевыводящих путей контролировать эрадикацию возбудителя через 10–14 дней после лечения. Карбапенемы, фосфомицин и новые цефалоспорины безопасны для использования во время беременности и обеспечивают активность против ESBL-продуцирующих *Enterobacteriaceae*, устойчивых к препаратам, ранее применяемым для терапии.

Необходимо помнить, что такие стратегии, как адекватная обработка рук, контактные меры предосторожности при работе с пациентами с резистентными организмами и рациональное применение антибиотиков (ограничение назначения неэффективных антибиотиков и антибиотиков широкого спектра действия, когда точно выявлен возбудитель, циклическое использование антибиотиков в учреждениях), будут способствовать успеху борьбы с инфекциями в акушерстве и гинекологии в будущем.

Уважаемые коллеги!

Приглашаю вас участвовать в телемостах «Рациональное использование антибиотиков в современных условиях», расписание которых представлено на нашем сайте. В программу телемостов включены актуальные лекции о профилактике и лечении перинатальных инфекций, эффективной тактике при экстрагенитальных воспалительных заболеваниях, диагностике и лечении сепсиса. Представленная в этих лекциях информация основана на данных рандомизированных клинических исследований, собственных данных авторов и учитывает рекомендации международных гайдлайнов.

Также в ноябре 2018 г. впервые в Украине будет проведен Международный конгресс «Антибиотикорезистентность Stop», в программу которого включены вопросы профилактики и преодоления осложнений при лечении инфекционных заболеваний и воспалительных осложнений в акушерстве, перинатологии и гинекологии.

Юлия Давыдова, д.мед.н., руководитель отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»