

## Больничные акушерские инфекции: вчера, сегодня, завтра

В.Н. КУЗЬМИН, К.Н. АРСЛАНЯН, Э.И. ХАРЧЕНКО, Л.В. АДАМЯН

ФДПО ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Антибиотикорезистентность микроорганизмов — одна из наиболее острых проблем современного акушерства. Проанализирована текущая ситуация с антибиотикорезистентностью. Рассмотрены механизмы формирования и способы преодоления антибиотикорезистентности.

*Ключевые слова:* больничные инфекции, антибиотики, акушерство, перинатология.

## Nosocomial obstetric infections: Yesterday, today, tomorrow

V.N. KUZMIN, K.N. ARSLANYAN, E.I. KHARCHENKO, L.V. ADAMYAN

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Antibiotic resistance of microorganisms is one of the most acute problems of modern obstetrics. The paper analyzes current antibiotic resistance. It considers the mechanisms of its formation and ways to overcome the resistance.

*Keywords:* nosocomial infection, antibiotics, obstetrics, perinatology.

АБР — антибиотикорезистентность  
БИ — больничные инфекции

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
СРБ — С-реактивный белок

Приоритетным направлением борьбы с больничными инфекциями (БИ) в акушерском стационаре является совершенствование системы эпидемиологического надзора. Научно-практические исследования в этой области привели к разработке и внедрению в практическое здравоохранение различных компонентов эпидемиологического надзора: методы активного выявления больных, оценки лечебно-диагностического процесса. Особое внимание уделяется вопросам больничной гигиены, созданию безопасной среды, сбору и удалению отходов лечебно-профилактических учреждений [1–6].

Одна из важнейших задач, стоящих перед клиницистом, — своевременная и достоверная диагностика, невозможная без качественного лабораторного исследования. Только совместив синдромный диагноз с результатами лабораторной диагностики, можно говорить о потенциальной победе над инфекциями.

Первоначальные успехи применения первых антибиотиков и связанные с этим оптимизм и дальнейшие перспективы разработки новых антимикробных средств позволили ученым и клиницистам в 50-е и 60-е годы XX столетия высказать мнение о победе медицины над микробами и реальном устранении инфекционных болезней как значимого фактора общественной жизни человечества. Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причем особую остроту и драматизм проблема приобрела в последние 5–10 лет, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиоти-

кам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «постантибиотической эры».

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов вырабатывать устойчивость (резистентность) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении антимикробных препаратов в качестве средств профилактики в медицине, средств лечения и стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности осознана научным сообществом практически сразу после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счет разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих известные механизмы устойчивости [7–9].

Ситуация стала меняться к худшему с середины 90-х годов прошлого столетия, когда в силу ряда экономических причин и фундаментальных биологических препятствий процесс разработки и внедрения в практическую медицину новых антимикробных препаратов замедлился, а процесс распространения резистентности ускорился за счет роста потребления этих препаратов, прежде всего за счет их доступности. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. документе «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности». В документе предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а реализацию этих мер рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения.

Однако в глобальном плане эти меры оказались недостаточными. Результаты различных эпидемиологических исследований по-прежнему документируют рост и распространение резистентных микроорганизмов как в стационарах, так и вне стационаров.

### Контактная информация:

Харченко Эльмира Ильгизаровна — к.м.н., ассистент каф. репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: hadeeva\_elmira@inbox.ru

### Сведения об авторах:

Кузьмин Владимир Николаевич — д.м.н., проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Арсланиян Карине Норайровна — к.м.н., доц. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Адамян Лейла Владимировна — акад. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НЦ АГиП им. В.И. Кулакова, зав. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Это объясняется тем, что процесс формирования устойчивости является многофакторным, причем многие его составляющие взаимосвязаны. Известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к росту их устойчивости к используемым антибиотикам и снижению их эффективности. Другим, гораздо более глобальным по последствиям феноменом, является формирование устойчивости не только у микробов — возбудителей инфекции, но и у представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологически значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» антибиотикотерапии. Показано, что распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра.

Во всем мире из-за неправильного назначения и применения антибиотиков от суперинфекций умирают сотни тысяч людей. Послеродовой, послеабортный сепсис стоит на третьем месте в структуре материнской смертности в мире и на третьем-четвертом в нашей стране. К сожалению, они не сдают свои весьма сомнительные позиции. Именно сегодня как никогда очевидно необходимость консолидации всех специалистов — акушер-гинекологов, микробиологов, врачей лабораторной диагностики, клинических фармакологов — для успешного противодействия наступающей угрозе и выработки мер по сохранности хрупкого микромира [10—14].

Нельзя не вспомнить, что за всю историю существования человека на планете Земля от «родильной горячки», сепсиса умерли больше женщин, чем суммарно мужчин, женщин и детей за время всех эпидемий, пандемий и войн. Не бывает стерильных стационаров, поэтому идеология асептики вновь торжествует. И мы, спустя 150 лет, возвращаемся к мысли Земмельвеиса: акушерская инфекция передается в основном руками персонала, предметами ухода. Недопущение новых инфектов в имеющуюся микробиоту — это и есть та колоссальная задача, которая сконцентрирована в новейших рекомендациях ВОЗ по мытью рук. К большому сожалению, эта простая процедура до настоящего времени остается одной из наиболее проблемных в обеспечении профилактики БИ. Именно поэтому в прямом, а не в переносном смысле торжество чистых рук акушеров, неонатологов, хирургов — самая актуальная задача XXI века [15].

Еще тревожнее обстоит дело с мобильными телефонами: они сами по себе могут быть колоссальным резервуаром микробов и служить фактором передачи нозокомиальных инфектов. И это тоже не удивительно: мобильник всегда с нами — в болезни и в радости, дома и на работе. Исследователи из Индии показали, что бактериальная обсемененность свойственна 100% мобильных телефонов медицинских работников и 82% проб дают рост именно патогенных культур: коагулазонегативных стафилококков, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp. и *Enterococcus* spp. У людей, далеких от медицины, телефоны оказываются вдвое чище. Выходом может стать регулярная обработка поверхностей телефона антисептиками на основе спирта. Кроме того, в продаже появились устройства, позволяющие обеззараживать телефон при помощи ультрафиолетовых лучей: PhoneSoar (дословно: мыло для телефона) и CellBlaster, доказавший свою высокую антисептическую эффективность в российских и зарубежных исследованиях. На этом фоне становится понятной озабоченность контролирующими организаций качеством водопроводной воды. По оценкам ВОЗ, 54% населения Земли составляют изнеженные жители наших городов, которые имеют водопровод. К сожалению, не всегда вода из-под крана так безопасна, как хотелось бы. Российские исследователи в работе 2012 г. показали, что частота контаминации *Legionella pneumophila* систем горячего водоснабжения лечебно-профилактических учреждений Москвы составляет 68%. Причем доминируют штаммы, которые нередко выступают этиологическими агентами больничной пневмонии. Так, в 9% образцов вместе с *L. pneumophila* выделены и другие возбудители БИ: *Pseudomonas aeruginosa* (формирующая биопленки в водной среде), *Acinetobacter* spp. (часто дают начало штамму настоящих супербактерий в отделениях реанимации), *Brevibacterium vesicularis*, *Micrococcus luteus*. Важно, что в целом эти показатели сопостави-

мы с зарубежными (42—64%), однако это мало утешает: несложно представить, что произойдет при случайном употреблении контаминированной воды больными, входящими в группу риска развития пневмонии (из отделений трансплантологии, онкологии, интенсивной терапии). И частота вспышек БИ вследствие некачественной воды во всем мире постоянно растет [15].

Ныне открытые механизмы лекарственной резистентности микробов иллюстрируют бесконечную изобретательность бактерий в своем стремлении к выживанию, но в целом могут быть сгруппированы в четыре основные разновидности.

Первый нацелен на снижение внутриклеточной концентрации антибиотика, когда бактерия препятствует входу антибиотика извне или выкачивает его с бешеной скоростью посредством специальных мембранных «помп». Блокаду «на вход» антибиотика особенно успешно используют грамотрицательные бактерии — возбудители БИ (псевдомонады, клебсиеллы, ацинетобактер) и инфекций, передаваемых половым путем. (ИППП) (гонококк). Активный выброс — эффлюкс — антибиотика из клетки характеризуется наличием клеточного «насоса», выкачивающего наружу опасные вещества. При высокой терапевтической концентрации антибиотика в клетке, располагающей такой «помпой», происходит амплификация или гиперэкспрессия гена устойчивости, и «насос» начинает работать в десятки и сотни раз эффективнее [16].

Второй механизм — инактивация антибиотика путем гидролиза или изменения его структуры. Например, так борются бактерии с  $\beta$ -лактамами антибиотиками, расщепляя их с помощью ферментов  $\beta$ -лактамаз (пенициллиназы, карбапенемазы и др.). Причем  $\beta$ -лактамазы — самые известные ферментные факторы бактериальной обороны, но далеко не единственные [16].

Третий механизм — амплификация («тиражирование») гена, кодирующего белок-мишень. Результатом становится увеличение числа мишеней с сотен до тысяч и десятков тысяч в одной бактериальной клетке — молекулы антибиотика просто теряются среди обилия мишеней. И, наконец, четвертый механизм — модификация мишени действия антибиотика [16]. Например, мутация белков, на которые нацелен пенициллин, определяет устойчивость стафилококков к оксациллину и пневмококков — к пенициллину. И если первые три механизма микробной устойчивости можно попытаться преодолеть, повышая дозу антибиотика, то при модификации мишени такая тактика не работает. Яркий пример развития такой окончательной резистентности — устойчивость к стрептомицину. Первый из аминогликозидов, он был выведен из формулярного списка больниц Великобритании уже спустя 1 год после начала его активного назначения пациентам. Оказалось, что вследствие модификации рибосомальной субъединицы S12 антибиотик перестал связываться со своей мишенью — бактериальной рибосомой.

В группу риска развития антибиотикорезистентности (АБР) можно отнести в первую очередь самих врачей, а кроме них следующие категории пациентов: пожилых (старше 65 лет) с сопутствующими заболеваниями; перенесших антибактериальную терапию в предшествующие 90 дней; контактировавших с учреждениями здравоохранения — после госпитализации в стационар, лечения в дневном стационаре.

Самый высокий риск выделения полирезистентных возбудителей характерен для пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями, включая СПИД), а также при длительном пребывании в стационаре, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, и инфекционных осложнениях, возникших после стационарных инвазивных процедур. Такие пациенты могут представлять наибольшую клиническую проблему.

Под термином «полирезистентные» возбудители, как правило, подразумевают неферментирующие грамотрицательные возбудители, например, синегнойную палочку и ацинетобактер. Именно для больных группы риска следует «зарезервировать» препараты с антисинегнойной активностью: ципрофлоксацин (фторхинолон), цефоперазон, цефтазидим или цефепим (цефалоспорины) [17].

В целом круг антибиотиков, способных преодолеть возникшие механизмы резистентности неферментеров, узок (карбапенемы, тигециклин, полимиксин В), а зачастую для гарантирован-

ного успеха необходима комбинация различных препаратов (азтреонам, пиперациллин, цефтазидим, имипенем).

Уже несколько лет эксперты ВОЗ пристально наблюдают за проблемой АБР, а также за неуклонным приближением постантибиотиковой эры. Нынешнюю ситуацию красноречиво описал в 2014 г. Том Фриден (Tom Frieden), директор американских Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC): «...Каждый день, который мы не использовали, чтобы защитить антибиотики, делает борьбу с АБР более трудной и дорогостоящей задачей в будущем. Устойчивость к лекарствам может подорвать как нашу способность бороться с инфекционными заболеваниями, так и работу значительной части современной медицины».

В мае 2015 г. 68-я Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила глобальный план действий по борьбе с АБР. Авторы резолюции определили пять стратегических направлений:

1. Повышение уровня знаний о резистентности к противомикробным препаратам.
2. Увеличение количества наблюдений и исследований, посвященных АБР.
3. Борьба с распространением инфекций.
4. Оптимизация алгоритмов антибиотикотерапии.
5. Увеличение инвестиций в разработку новых лекарственных средств, вакцин, методов диагностики и других мероприятий.

Для достижения Цели 1 ВОЗ проводит глобальную многолетнюю кампанию с темой «Антибиотики: используйте с осторожностью». Официальное начало этой кампании состоялось во время первой ежегодной Всемирной недели правильного использования антибиотиков в ноябре 2015 г.

Устойчивость к антибиотикам ведет к более высоким медицинским расходам, более продолжительному пребыванию в больнице и к увеличению смертности. Только в Европейском союзе, согласно оценкам, устойчивые к лекарственным средствам бактерии вызывают ежегодно 25 тыс. случаев смерти и более 1,5 млрд. долл. США расходов здравоохранения и потерь производительности. Миру необходимо в неотложном порядке изменить способы назначения и использования антибиотиков. Даже если будут разработаны новые лекарственные препараты, без изменения поведения устойчивость к антибиотикам останется серьезной угрозой. Изменения поведения должны также включать действия по сокращению распространенности инфекций в результате вакцинации, мытья рук и надлежащей пищевой гигиены [18].

Многие страны (Австралия, Канада, Франция, Германия, Индия, Швеция, Великобритания и др.) поддерживают политику ВОЗ и разрабатывают национальные программы борьбы с резистентными микробами. Например, учитывая, что в США ежегодно 2 млн. заболеваний и 23 тыс. смертей связаны непосредственно с антибиотикорезистентными микроорганизмами, в этой стране разработали широкомасштабный национальный план по борьбе с микробной устойчивостью (2014). И первым шагом в национальной стратегии США названы мероприятия, призванные замедлить формирование новых антибиотикорезистентных штаммов и не допустить распространения суперинфектов. Защита человечества от АБР — всеобщая задача, однако ключевая роль принадлежит именно практикующим врачам. Осознав всю важность «борьбы за сохранение антибиотиков», врач в своей клинической работе вполне может придерживаться несложных правил рациональной антибиотикотерапии, которые в ноябре 2013 г. единодушно приняты в Москве всеми участниками III Конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» («Кодекс врача, назначающего антибиотик»).

Чтобы сделать антибиотикотерапию максимально эффективной, важно понимать, что одни антибиотики дают concentra-

ционно-зависимый антимикробный эффект, и для них определяющим становится пиковое значение максимальной концентрации (пусть даже кратковременное). К этой группе относят, например, аминогликозиды, фторхинолоны, колистиметат натрия. Для других важно время, в течение которого концентрация свободного антибиотика в крови превышает МПК в отношении возбудителя. Временизависимое антимикробное действие характерно для ванкомицина и  $\beta$ -лактамов — вот почему принимать, например, антибиотики пенициллинового ряда в классических справочниках рекомендовано строго каждые 8 ч. Следовательно, выбирать оптимальную схему дозирования антибиотика необходимо в зависимости от принадлежности препарата к первой или второй группе: увеличение разовой дозы (для антибиотиков с концентрационно-зависимым механизмом) или увеличение кратности приема (для антибактериальных средств, действие которых зависит от времени).

Существует мнение, что избежать резистентности бактерий можно, если каждые 5–7 дней назначать новый антибактериальный препарат. Однако этому заблуждению нет ни доказательств, ни логического объяснения. Оценку клинической эффективности лечения проводят через 48–72 ч после назначения антибиотика. Если терапия не дает ожидаемого эффекта, антибиотик нужно менять незамедлительно. А если препарат действует эффективно, то и в его замене на 5–7-й день нет необходимости, поскольку именно при «рваном» режиме антибиотикотерапии возрастает риск формирования резистентности у микроорганизмов. Важную информацию о целесообразности отмены антибиотика можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ). Нормализация их уровней (СРБ менее 24 мг/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл) или снижение на 90% от исходной величины и более — веский аргумент в пользу прекращения антибактериальной терапии. Чтобы повысить эффективность антибактериального лечения и предотвратить рост условно-патогенных бактерий, после использования антибиотика необходимо восстановить нормальную микрофлору [19].

Новое направление антимикробного лечения — антивирулентная терапия, основанная на поломке межклеточных взаимодействий микробов, еще только развивается. Взаимодействием между бактериями в колонии (биоопленке) можно считать аналогом гуморальной регуляции в организме млекопитающих, поэтому попытка вмешаться в активную кооперацию между отдельными бактериями (в так называемую кворумную сигнализацию) может нанести возбудителям большой урон [20].

Очень важна единая профессиональная ответственность врачей, фармацевтов-провизоров и пациентов за применение антибактериальных препаратов, правильная культура заботы о здоровье. Современные экспертные документы (руководство ВОЗ от 2015 г. и рекомендации Минздрава России по профилактике и лечению гнойно-септических заболеваний в акушерстве) также преследуют общую цель — улучшить здоровье матери и ребенка путем снижения вероятности инфекционных осложнений (и облегчения их последствий) на основе сведений доказательной медицины и эффективных клинических практик. Именно поэтому распространение и внедрение рекомендаций экспертов по профилактике и лечению инфекционных осложнений позволит существенно продвинуться в достижении «Целей развития тысячелетия», сформулированных ООН, — снизить материнскую и младенческую смертность, тем самым сохранив и приумножив репродуктивный потенциал всех стран, в том числе и России [21, 22].

*Исследование выполняется за счет гранта Российского научно-го фонда (проект №15-15-00109).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шкарин В.В., Арзеева А.Н. Дезинфекция и стерилизация в лечебно-профилактических учреждениях. Учебно-методическое пособие для студентов. Н. Новгород: НГМА; 2001. 120 с.
2. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Благодорова А.С. Эпидемиологический надзор за внутрибольничными инфекциями. Учебное пособие. Н. Новгород: НГМА; 2009. 124 с.

3. Шкарин В.В., Благодорова А.С., Ковалишена О.В., Алексеева И.Г., Иванова Н.Ю., Саперкин Н.В. Характеристика микробного пейзажа внешней среды родильных домов. Дезинфекционное дело. 2009;3:55-60.
4. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. Концепция многоуровневой системы эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. Медицинский альманах. 2009;2:14-21.
5. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Тутельян А.В., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011;1:4-7.
6. Коршунова Г.С. О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекциями в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007;1:4-5.
7. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. М.: Издательство Престо; 2014. 121 с.
8. Елисеев Е.В., Шмыков И.И., Феоктистов Ю.В. Безопасность фармакотерапии беременных. Медицина ДВ. Изд. 2-е, перераб. и доп.; 2009. 88 с.
9. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 464 с.
10. Стрижаков А.Н. Вводное слово. Москва: StatusPraesens. 2015;11, 5[28]:1.
11. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. Сепсис: эффективные клинические практики. Москва: StatusPraesens. 2016;2, 1[30]:117-127.
12. Абелевич А.И. Хирургический сепсис: современное состояние проблемы. Современные технологии в медицине. 2011;2:135-139.
13. Голубкова А.А., Богусевич Ю.А. Гнойно-септические инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургической клиники. Медицинский альманах. 2009;2:69-71.
14. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Фельдблюм И.В. Ведущие факторы риска развития внутрибольничных гнойно-септических инфекций в акушерских стационарах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005;6:72-5.
15. Радзинский В.Е. Биологический контент: не нарушить хрупкое равновесие. StatusPraesens. Москва. 2015;11, 5[28]:8-14.
16. Добрецова Т.А., Маклецова С.А. ВОЗ: мир вступил в постантибиотиковую эру. StatusPraesens. Москва. 2014;8, 3[20]:11-20.
17. Венцель Р.П. Внутрибольничные инфекции: Prevention and Control of Nosocomial Infections. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2004. 840 с.
18. Устойчивость к антибиотикам. Информационный бюллетень. Октябрь 2015 г. ВОЗ.
19. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Адьювантная терапия пероральными пробиотиками при антибактериальном лечении. StatusPraesens. Москва. 2015;3[26]:23-8.
20. Духанин А.С., Руднева О.Д., Рябинкина Т.С., Алеев И.А. Врач посреди микромира. Резистентность микробов к антибиотикам: почему она возникает и как с ней бороться? Москва: StatusPraesens. 2015;11, 5[28]:15-24.
21. Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве: Клинические рекомендации МЗ РФ от 27.05.2015 г. №15-4/10/2-2449. Москва: Минздрав России; 2015. 35 с.
22. WHO Recommendation for Prevention and Treatment of Maternal Peripartum Infections. Guideline. Geneva: WHO; 2015. 70 p.

Поступила 26.06.2016