

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ

Е.С.Привалова, О.С.Ситкина, С.Б.Марасанов, Т. А. Лукомник

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

На сегодняшний день по сравнению с прошлыми годами при лечении инфекционных заболеваний врачам приходится назначать большие дозы антибиотиков широкого действия. Это связано с различными причинами, которые приведут в итоге к образованию резистентности бактерий к этим препаратам. Чтобы исключить формирование резистентности микроорганизмов к антибиотикам необходимо знать её механизмы.

Цель работы: изучение механизмов формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам и борьба с этими механизмами.

Резистентность – это сопротивляемость, устойчивость организма к воздействию различных факторов.

Гены антибиотикорезистентности, являясь транспозонами, легко перемещаются (из плазмиды в плазмиду или в хромосому), что обеспечивает их быстрое распространение внутри популяций, видов.

Механизмы развития резистентности к антибиотикам у микроорганизмов:

1. отсутствием мишени для антибиотика вследствие уменьшения проницаемости клеточной мембраны для антибиотиков;
2. модификация мишени;
3. активное выведение;
4. ферментативной инактивации;

1) Часто резистентность обусловлена отсутствием мишени для антибиотика вследствие уменьшения проницаемости клеточной мембраны для антибиотиков. Устойчивость к антибиотикам, иногда связана с нарушением проницаемости мембраны чаще при лечении инфекций, вызванных *Serratia* и *P.aeruginosa*. В результате мутаций возможна полная или частичная утрата поринов при изменениях структуры липополисахаридов.

Бета-лактамы нарушают структуру цитоплазматической мембраны бактерий, тем самым облегчая транспорт аминогликозидов.

2) Модификация мишени действия — достаточно значимый механизм устойчивости бактерий. Приведем конкретные примеры: мишенями действия бета-лактамов являются ферменты, участвующие в синтезе клеточной стенки бактерий. В результате модификации этих ферментов уменьшается сродство к бета-лактамам антибиотикам. Особенно этот механизм устойчивости развит у стафилококков и пневмококков. Гены ПСБ локализованы на хромосомах. У некоторых микроорганизмов присутствует дополнительный пенициллинсвязывающий белок (ПСБ 2а). Например, у коагулазонегативных стафилококков и *S.aureus*.

Резистентность бактерий к макролидам и линкосамидам связана с модификацией мишени действия - 50S субъединице бактериальной рибосомы. Эти антибиотики

имеют общий участок связывания с рибосомой. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S субъединицы рРНК.

3) В резистентности бактерий к макролидам и линкосамидам определенное значение имеет и такой механизм, как активное выведение антибиотиков, кодируемое *mef*-генами, распространенными среди многих грамположительных бактерий. Но у стафилококков и энтерококков активное выведение макролидов осуществляют транспортные системы другого типа, кодируемые генами *msr*.

4) Ферментативная инактивация – это один из основных видов формирования резистентности.

Ферменты бактерий, которые инактивируют АБ обладают следующими свойствами: субстратный профиль (способность к гидролизу определенных АБ); локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная); чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

Например, синтез бета-лактамаз, которые связываются с бета-лактамными антибиотиками. Связывание бета-лактамазы с бета-лактамным антибиотиком катализирует гидролиз аминной связи лактамного кольца, что и приводит к инактивации антибиотика.

У некоторых микроорганизмов существуют и другие системы для ферментативного инактивирования антибиотиков. Например, для борьбы с аминогликозидами присоединяется к ним другая химическая группа. Механизмы ферментативной инактивации аминогликозидов: ацетилирование, аденилирование, фосфорилирование.

Для борьбы с этим механизмом образования резистентности используют неконкурентные ингибиторы пенициллиназ (например, клавулановая кислота). Но эти препараты используют в комплексе лечения с антибиотиками.

В настоящее время существует понятие «химиотерапевтическая резистентность макроорганизма», когда отсутствие результатов лечения не связано с антибиотиком, а определяется состоянием организма больного, снижением его реактивности. Для борьбы с этой резистентностью, в лечении инфекции применяются иммуностимулирующие препараты, которые используют как в острый период, так и для профилактики. Например, Бронхо-Мунал, Уро-Ваксом. Их применяют для стимуляции собственных сил организма. Они являются и лизированными лизатами бактерий, вызывающих инфекционные болезни дыхательной и мочевыводящей путей соответственно.

Эти препараты, по сравнению с антибиотиками, имеют меньше противопоказаний и побочных эффектов. Взаимодействия выше перечисленных иммуностимуляторов с другими лекарственными препаратами до настоящего времени не установлено. В качестве меры предосторожности Уро-Ваксом не следует применять препарат за 2 недели до и в течение 2-х недель после приема внутрь живых вакцин. Разовая доза иммуностимуляторов меньше чем антибиотиков.

Но помимо множества преимуществ у иммуностимуляторов, они имеют и недостатки. Стоимость стимуляторов на порядок дороже антибиотиков, и к тому же

эти препараты по фармакологическим свойствам не могут заменить антибиотики в лечении, их нужно назначать как дополнение.

Хочется отметить, что антибиотики также могут обладать небольшим иммуномодулирующим эффектом. Иммуноподавляющим эффектом обладают аминогликозиды, тетрациклины и рифамицины. Пенициллины, монобактамы обладают нейтральным действием. Положительные иммуностимулирующие эффекты наиболее выражены у Цефпимизола, Цефаклора, Цефодизима (цефалоспорины). Цефотаксим оказывает стимулирующее действие на реакцию нейтрофилов к опсонизированным частицам, цефпимизол повышает выработку макрофагами факторов, стимулирующих активность нейтрофилов.

Несомненно, с резистентностью к антибиотикам бороться очень сложно. Чтобы проще было бороться с этой проблемой, нужно соблюдать принципы рациональной антибиотикотерапии, такие как, проведение терапии с применением антибиотиков в максимальных дозах до полного преодоления болезни; периодическая замена широко применяемых препаратов недавно созданными или редко назначаемыми (резервными); комбинированное лечение; проведение оценки вида антибактериального препарата; оценивание периодически вид возбудителя и устойчивость штаммов микроорганизмов; применение антибиотиков по назначению врача; ограничивание применения в пищевой промышленности и ветеринарии препаратов; назначение препаратов с узким спектром действия.

Один из главных принципов рациональной антибиотикотерапии – назначения антибиотика, к которому чувствительны бактерии, этот принцип косвенно влияет на многие правила профилактики резистентности. Ведь врач, к которому обратился пациент, назначает лабораторные анализы, через которые реализуется этот принцип. Этот принцип поможет найти более эффективный препарат с узким спектром действия. Найденный таким методом лучший для данного для лечения препарат, который уменьшит срок лечения, где даже побочные эффекты не смогут остановить курс лечения. Для определения чувствительности бактерий к антибиотикам выделяют три основных метода: диффузионные методы (например, E-тесты), методики разведения (например, метод серийных разведений), ПЦР. Согласно полученным данным, все бактерии по отношению к чувствительности к антибиотикам разделяют на 3 типа: чувствительные, умеренно устойчивые, резистентные.

Очень важно в лечении полностью преодолеть болезнь, недолечённая болезнь может привести к формированию резистентности к применяемым антибиотикам, но при этом важно не перелечить больного. Для этого важно назначать оптимальный курс лечения и дозировку препаратов, но эти факторы зависят как от самих антибиотиков (например, фармакодинамических, фармакокинетических свойств), так и от самой болезни (например, её формы, тяжести). В ходе проведенных исследований доказано, что семидневный курс антибактериального препарата ципрофлоксацин имеет такую же эффективность, как и 14-дневный курс препаратов из группы фторхинолонов. В одном из исследований участвовали две подгруппы из 73 и 83 женщин, больных острым пиелонефритом, получавших лечение ципрофлоксацином (7 дней) и фторхинолоном (14 дней). Как показали

результаты, в обеих группах эффективность лечения составила 96-97 %. При этом в группе, проходившей лечение фторхинолоном, у 5 пациенток развились симптомы кандидоза, в то время как в другой группе подобных симптомов выявлено не было. Более длительное применение антибиотика повышает риск нарушения микрофлоры человека. Ципрофлоксацин в этом эксперименте показал свою эффективность в короткие сроки лечения, что вызвало меньше побочных действий.

Результаты и обсуждение

Существует несколько механизмов формирования резистентности у микроорганизмов. Не всегда длительность формирования резистентности прямо зависит от механизма. Но зная эти механизмы, мы можем подобрать правильное лечение, при этом параллельно соблюдая и другие принципы рациональной антибиотикотерапии. При этом не стоит забывать, что альтернативы антибиотикам в лечении инфекции – нет. Существуют только вспомогательные препараты, которые только усилят действие антибиотика.

Литература

1. Ныс П.С., Курочкина В.Б., Складенко А.В., Вейнберг Г.А. Беталактамы соединения. Взаимосвязь структуры и биологической активности // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т. 45, № 11. – С. 36 – 42.
2. Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И., Жильцов И.В. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам // Медицинские новости. 2004. №2–С.10-18.
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов. С.Н. и др. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: НИИАХ СГМА, 2007.- С. 70.
4. Всё о бактериях и других микроорганизмах. Б. м., 2005 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://probakterii.ru/prokaryotes/vital-functions/> (дата обращения: 20.12.2016).
5. Живые и биокосные системы. Б. м., б. г. // Научное электронное периодическое издание Южного федерального университета. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-10/article-10> (дата обращения: 16.12.2017).
6. Резистентность микроорганизмов и пути ее преодоления. Б. м., 2005 г. // Vetatlas. [Электронный ресурс]. URL: <http://blog.vetatlas.ru/knigi/veterinariya/rezistentnost-mikroorganizmov-i-puti-ee-preodoleniya/2559/> (дата обращения: 25.12.2016).