

Ролдугина Юлия Сергеевна, студентка,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, г. Белгород

Рогозин Никита Артемович, студент,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, г. Белгород

Бочарова Ксения Александровна,
кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой
микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии,
Белгородский Государственный Национальный
исследовательский университет, г. Белгород

Шванова Татьяна Александровна, ассистент кафедры
микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии,
Белгородский Государственный Национальный
исследовательский университет, г. Белгород

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ

Аннотация: Резистентность бактерий к антибиотикам является актуальной проблемой в лечении бактериальных инфекционных заболеваний. В работе изложены: изменчивость микроорганизмов под действием препаратов, механизм действия бета-лактамов, способы определения резистентности к химиопрепаратам и профилактические меры предотвращения данной проблемы.

Ключевые слова: изменчивость микроорганизмов, способы определения резистентности, механизм действия, профилактические меры.

Антибиотики (от греч. anti- против, bios – жизнь) – биологически активные вещества, являющиеся продуктами жизнедеятельности различных организмов (грибов, бактерий, животных, растений) и обладающие способностью в чрезвычайно малых концентрациях избирательно подавлять микро- паразитоорганизмы *in vitro* и *in vivo*.

Бета-лактамы – группа антибиотиков, включающие природные пенициллины, несколько поколений полусинтетических пенициллинов, несколько поколений цефалоспоринов, нетрадиционные бета-лактамы. Всего группа бета-лактамов включает в себя около 100 препаратов, активных против многих грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий. (М.В. Эйдельштейн «Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов» Пособие для врачей. Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии – 2001.)

Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) – ферменты бактерий, обладающие способностью разрушать большинство применяемых для лечения инфекционных заболеваний бета-лактамов (цефалоспорины, пенициллины, монобактамы) Продуцентами БЛРС являются грамотрицательные бактерии разных родов и семейств (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Salmonella enterica*, *Morganella*, *Pseudomonas* и др.)



Чтобы выживать в меняющихся условиях, бактериям приходится активно развиваться и приспосабливаться. Аналогичные процессы происходят при воздействии на них антибиотиков. Бактерии, у которых возникают нужные мутации, выживают, образуются резистентные штаммы. Существует два типа лекарственной устойчивости: естественная и приобретенная. (Н.С. Богомолова, Л.В. Большаков, Т.Д. Орешкина, С. М. Кузнецова. «Пособие для врачей» Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва – 2004-2008.)

Естественная лекарственная устойчивость является видовым признаком, то есть она присуща всем представителям данного вида, и не содержит в своей основе никаких специфических механизмов. Чаще всего эта резистентность связана с недоступностью мишеней для данного антибиотика, обусловленной очень слабой проницаемостью клеточной стенки и цитоплазматической мембраны.

Приобретенная лекарственная устойчивость возникает у отдельных представителей данного вида бактерий только в результате изменения их генома. Резистентность грамотрицательных организмов может быть вызвана хромосомными или плазмидно-опосредованными бета-лактамазами. Хромосомно-опосредованная резистентность может быть результатом воздействия соединений-индукторов (индукция) или отбора стабильно дерепрессированных мутантов. Плазмиды представляют собой внехромосомные элементы ДНК, которые могут передавать устойчивость между бактериями. Распространенными бета-лактамазами, кодируемыми плазмидой, являются ферменты типа TEM и SHV, которые включают новые бета-лактамазы расширенного спектра действия. Инфекции, вызванные устойчивыми бактериями, часто приводят к более длительному пребыванию в больнице, более высокой смертности и увеличению стоимости лечения. Когда бактерии развивают устойчивость во время противомикробной терапии, терапевтический эффект наступает примерно у 50% пациентов. (А.И. Коротяев, С.А. Бабичев «Медицинская микробиология, иммунология и вирусология» – 2008.)

Механизмы формирования резистентности бактерий к бета-лактамам хорошо изучены. *E. coli* и *Shigella spp.* продуцируют небольшое количество бета-лактамаз AmpC и чувствительны к ампициллину и другим бета-лактамам антибиотикам. *Enterobacter spp.*, *S. freundii*, *Serratia spp.*, *M. morgani*, *P. stuarti* и *P. rettgeri* продуцируют небольшие количества индуцируемых AmpC бета-лактамаз, которые не ингибируются ингибиторами бета-лактамаз, вызывая внутреннюю резистентность к ампициллину, ко-амоксиклаву и цефалоспорином первого поколения. *K. pneumoniae* продуцирует небольшие количества SHV-1 бета-лактамазы и бета-лактамаза K1 хромосомы *K. oxytoca*, вызывающие устойчивость к ампициллину, карбенциллину, тикарциллину и ослабленную зону ингибирования к пиперациллину по сравнению с пиперациллином с тазобактамом. Они чувствительны к ингибиторам бета-лактамаз. В то время как *P. mirabilis* демонстрирует незначительную хромосомную экспрессию бета-лактамаз, *P. vulgaris* продуцирует хромосомные бета-лактамазы класса A (цефуросимазы), вызывающие устойчивость к ампициллину, тикарциллину и цефалоспорином первого и второго поколений. Антибиотики вызывают появление приобретенных или вторичных бета-лактамаз, единственной функцией которых является защита бактерий от антибиотиков. Выработка бета-лактамаз широкого спектра действия (TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA-1) приводит к устойчивости к ампициллину, тикарциллину, цефалоспорином первого поколения и пиперациллину. Высокий уровень бета-лактамаз приводит к устойчивости к их ингибиторам. Все большую озабоченность вызывают бета-



лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), опосредуемые плазмидами. Большинство из них являются мутантами классических типов TEM- и SHV-бета-лактамаз. В отличие от этих исходных ферментов, ESBL гидролизуют оксиминоцефалоспорины, такие как цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим, цефпиром и цефепим, азтреонам, а также пенициллины и другие цефалоспорины, за исключением цефамицина (цефокситин и цефотетан). Они подавляются ингибиторами бета-лактамаз. Бета-лактамазы AmpC являются хромосомными и индуцируются у большинства *Enterobacter spp.*, *S. freundii*, *Serratia spp.*, *M. morgani* и *Providentia spp.* Они устойчивы почти ко всем пенициллинам и цефалоспорином, к ингибиторам бета-лактамаз и азтреонаму, а также чувствительны к цефепиму и карбапенемам. Бета-лактамазы AmpC, опосредованные плазмидами, возникли в результате переноса хромосомных генов индуцируемой бета-лактамазы AmpC в плазмиды. Все бета-лактамазы AmpC, опосредуемые плазмидой, имеют субстратные профили, сходные с исходными ферментами, из которых они, по-видимому, получены. За одним исключением, плазмидоопосредованные AMPC отличаются от хромосомных AMPC тем, что они не поддаются индуцированию. Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) выпустил рекомендации по скринингу и подтверждению ESBL изолятов *E. coli*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*. Рекомендаций NCCLS по выявлению ESBLs и отчетности о них у других организмов или по выявлению бета-лактамаз AmpC, опосредованных плазмидой. Высокий уровень экспрессии AmpC может препятствовать распознаванию ESBL у видов, которые продуцируют индуцируемую AmpC бета-лактамазу, кодируемую хромосомами. Виды, индуцируемые AmpC (например, *Enterobacter spp.* и *S. freundii*), могут быть распознаны с помощью тестов на антагонизм дисками цефокситина / цефотаксима / цефокситина / цефотаксима. («Основы микробиологии и иммунологии» В.Н. Мальцев, Е.П. Пашков, Л.И. Хаустова – 2020.

Можно выделить следующие пять биохимических механизмов формирования резистентности:

1. Разрушение молекулы антибиотика. Такой механизм лежит главным образом в основе формирования устойчивости к бета-лактамам антибиотикам.
2. Модификация структуры молекулы антибиотика, в результате которой утрачивается ее биологическая активность. Гены, содержащиеся в R-плазмидах, кодируют белки, которые вызывают различные модификации молекул антибиотика.
3. Изменение структуры чувствительных к действию антибиотиков мишеней.
4. Образование бактериями «обходного» пути метаболизма для биосинтеза белка-мишени, который оказывается нечувствительным к данному химиопрепарату – механизм, лежащий в основе резистентности к сульфаниламидным препаратам.
5. Формирование механизма активного выведения из клетки антибиотика, в результате чего он не успевает достичь своей мишени (один из вариантов устойчивости к тетрациклинам). («Медицинская микробиология, вирусология, иммунология» А.А. Воробьев – 2004.)

Способы определения чувствительности бактерий к химиопрепаратам.

Метод диффузии в агар с применением стандартных дисков, пропитанных антибиотиком, и метод серийных разведений антибиотика.

Метод заключается в использовании заранее приготовленных из фильтровального картона дисков диаметром 6 – 0,5 мм. В России выпускается более 20 стандартных дисков. Содержание антибиотика в диске указано на этикетке и соответствует рекомендациям ВОЗ.

Пример представлен на рисунке 1.



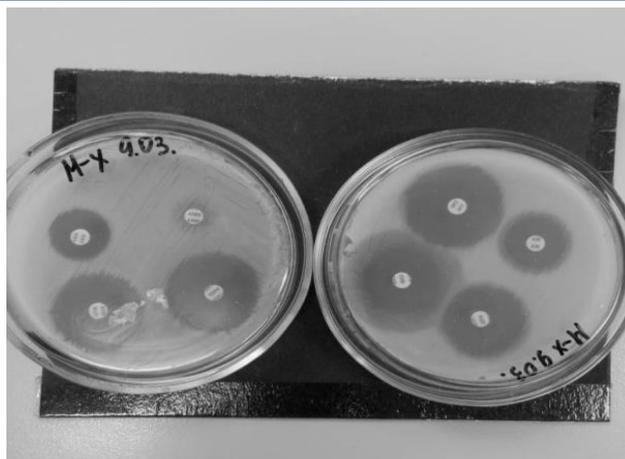


Рис.1

Профилактика и борьба

Устойчивость к антибиотикам набирает темпы из-за их неправильного и чрезмерного использования, а также слабой профилактики инфекций и борьбы с ними. Меры к ослаблению последствий устойчивости и ограничению её распространения можно принимать на всех уровнях общества.

Население

Для предотвращения распространения устойчивости к антибиотикам и борьбы с ним индивидуумы могут: принимать антибиотики только по назначению квалифицированного работника здравоохранения; никогда не требовать антибиотиков, если, по словам медработника, в них нет необходимости; всегда соблюдать рекомендации медработника при использовании антибиотиков; никогда не давать свои антибиотики другим лицам или не использовать оставшиеся антибиотики; предотвращать заражение в соответствии с «Пятью важнейших принципов безопасного питания», регулярно мыть руки, соблюдая гигиену во время приготовления пищи, избегая тесного контакта с больными.

Лица, формирующие политику

Для предотвращения распространения устойчивости к антибиотикам и борьбы с ним лица, формулирующие политику, могут: обеспечить принятие действенного национального плана действий против устойчивости к антибиотикам; улучшать эпиднадзор за устойчивыми к антибиотикам инфекциями; усиливать меры политики, программы и осуществление мер профилактики инфекций и борьбы с ними; регулировать и поощрять надлежащее использование качественных препаратов и обращение с ними; предоставлять информацию о последствиях устойчивости к антибиотикам.

Медработники

Для предотвращения распространения устойчивости к антибиотикам и борьбы с ним медработники могут: предотвращать инфекции, обеспечивая чистоту своих рук, инструментов и окружающей среды; назначать и отпускать антибиотики только в случаях, когда в них есть необходимость, в соответствии с действующими лечебными инструкциями. Информировать группы по эпиднадзору об инфекциях с устойчивостью к антибиотикам; беседуйте с пациентами о том, как правильно принимать антибиотики, об устойчивости к антибиотикам и об опасности их неправильного использования; говорите пациентам, как предотвращать инфекции.



Индустрия здравоохранения

Для предотвращения распространения устойчивости к антибиотикам и борьбы с ним индустрия здравоохранения может: инвестировать средства в научные исследования и разработку новых антибиотиков, вакцин, средств диагностики и других инструментов. («Основы микробиологии: учебник и практикум для вузов» И.Б. Леонова – 2017.)

Список литературы:

1. А.И. Коротяев, С.А. Бабичев «Медицинская микробиология, иммунология и вирусология» – 2008.
2. «Медицинская микробиология, вирусология, иммунология» А.А. Воробьев – 2004.
3. «Основы микробиологии: учебник и практикум для вузов» И.Б. Леонова – 2017.
4. «Основы микробиологии и иммунологии» В.Н. Мальцев, Е.П. Пашков, Л.И. Хаустова – 2020.
5. М.В. Эйдельштейн «Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов» Пособие для врачей. Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии – 2001.
6. Н.С. Богомоллова, Л.В. Большаков, Т.Д. Орешкина, С. М. Кузнецова. «Пособие для врачей» Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва – 2004-2008.

