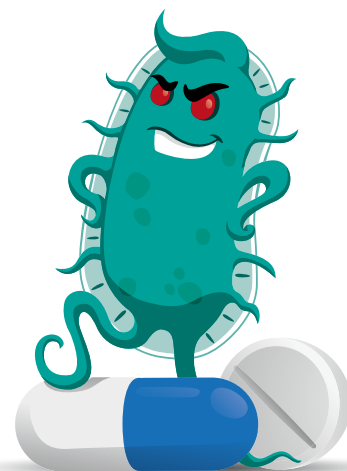


# Устойчивость бактерий к антибиотикам: у истоков явления

Быстрое распространение среди бактерий генов устойчивости к антибиотикам требует кардинального пересмотра стратегии разработки новых антибактериальных средств. В частности, следует обратить внимание на один из важнейших источников антибиотикорезистентности — огромное разнообразие непатогенных бактерий, обитающих в окружающей среде. В их арсенале — множество всевозможных способов защиты своих жизненно важных систем, в том числе тех, которые служат мишенями для антибиотиков. И в ответ на каждый новый антибактериальный препарат они с высокой вероятностью предложат свои рецепты устойчивости



## СКРЫТЫЕ РЕЗЕРВЫ

Большинство применяемых в медицине антибиотиков имеют природное происхождение или являются производными природных молекул. Многие получены из почвенных бактерий, в частности актиномицетов. На протяжении всей своей истории микроорганизмы использовали антибиотики для борьбы с конкурентами. Последним удавалось выживать благодаря формированию механизмов устойчивости к антибиотикам. То есть и антибиотики, и устойчивость к ним существовали и в допенициллиновую эру.

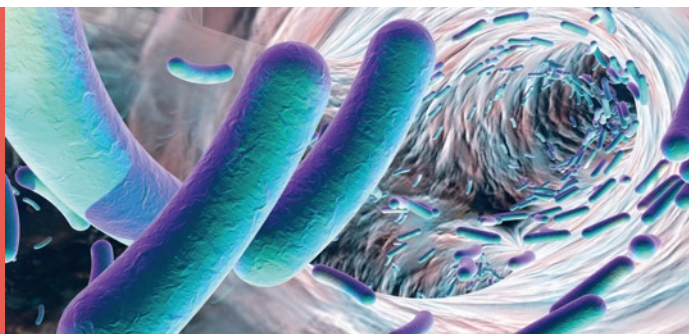
Анализ древней ДНК, выделенной из вечной мерзлоты (возраст отложений — 30 тыс. лет) показал наличие в ней генов устойчивости к антибиотикам нескольких классов. А прямой скрининг бактерий, выделенных в пещере, где не ступала нога человека, выявил у них устойчивость к 14 современным антибиотикам. Было обнаружено, что многие клинически значимые гены резистентности «пришли» из природных источников, не связанных с человеком. Еще в 1973 г. одинаковые факторы устойчивости к канамицину были обнаружены и в почвенных стрептомицетах, и в клинически значимой патогенной кишечной палочке. Позднее при сравнении ДНК почвенных и патогенных бактерий было обнаружено, что и те, и другие содержат гены резистентности с совпадением нуклеотидной последовательности >99%. Бактерии, продуцирующие антибиотики, часто содержат факторы устойчивости к ним (чтобы защитить себя), которые теоретически могут быть переданы бактериям других видов, в том числе патогенным.

Несмотря на то что явление антибиотикорезистентности существует с древнейших времен, применение антибиотиков человеком резко ускорило его распространение среди бактерий. Метагеномный анализ почвенных проб различных периодов показал корреляцию между числом генов резистентности и все более активным применением антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве.

## КАТАСТРОФА РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Гены резистентности часто возникают в результате точечных мутаций в хромосоме бактерии, однако они могут передаваться только дочерним клеткам. Наибольшей проблемой является распространение генов резистентности, которые находятся в плазмидах (внехромосомных кольцевых фрагментах ДНК, способных к автономной репликации) и, благодаря этому, способны к горизонтальному переносу — передаче не потомкам, а находящимся рядом бактериям, иногда даже других видов. Это может происходить, например, при одновременном инфицировании больного несколькими патогенами. Так, горизонтальный перенос генов был зафиксирован в 2002 г. в США у пациента, инфицированного одновременно метициллинрезистентным штаммом *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Enterococcus faecalis*. Генетический анализ упомянутых штаммов показал, что плазмида, содержащая «кассету» генов устойчивости к ванкомицину и трем другим антибиотикам, перешла от *E. faecalis* к MRSA, в результате чего появился новый ванкомицинрезистентный штамм MRSA (VRSA).

**«Резистом» — так стали называть совокупности генов антибиотикорезистентности у микроорганизмов в конкретной среде по аналогии с «геномом», «протомом», «метаболом» и т.д.**



Горизонтальному переносу генов резистентности мы обязаны быстрому распространению в мире устойчивости к цефалоспорином и карбапенемам, хинолонам, а также к резервному антибиотику колистин. Ген *blaNDM-1*, ответственный за синтез металло-β-лактамазы из Нью-Дели, разрушающей практически все β-лактамы антибиотики, включая карбапенемы, впервые был выделен в Индии в 2009 г. Ген быстро распространился по Азии и Балканам, в настоящее время его обнаруживают в госпитальных штаммах бактерий во всем мире. Все обитаемые континенты «покрыл» еще один ген устойчивости к карбапенемам — *kpc*, впервые выделенный из *Klebsiella pneumoniae* в 2001 г.

Для хинолонов риск распространения резистентности в течение длительного времени оценивали как низкий, пока в 1998 г. не была зафиксирована плазмид-опосредованная резистентность к ним: плазмидный ген *qnr* кодирует белок, защищающий ДНК-гиразу бактерий от воздействия хинолонов. На сегодня ген *qnr* зафиксирован в Европе, Северной и Южной Америке, Северной Африке, на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии. Возможным источником *qnr* считают водную бактерию *Shewanella algae*, в которой он, возможно, выполнял какую-то другую функцию. Происхождение плазмидного гена устойчивости к хинолонам из непатогенной для человека бактерии является еще одним подтверждением гипотезы о том, что патогенные бактерии черпают гены в окружающей среде.

В последние годы в зону риска попал резервный антибиотик колистин: плазмидный ген *mcr-1*, обеспечивающий устойчивость к нему *Escherichia coli*, впервые был обнаружен в Китае в 2016 г., спустя год — в США, а в настоящее время выявлен в 30 странах на пяти континентах.

## В ФОКУСЕ — РЕЗИСТОМ

Быстрое распространение *mcr1*, *kpc*, *blaNDM1*, *qnr* и других плазмидных генов резистентности указывает на два момента. Во-первых, в войне с патогенными бактериями человечество сдает позиции. Новые антибиотики появляются все реже, а резистентность к ним развивается все быстрее. Так, резистентность к антибиоту тигециклину была зафиксирована еще до его регистрации. Во-вторых, новые антибиотики тестируют на отсутствие резистентности только среди бактерий, патогенных для человека. Исследователи не принимают во внимание возможность переноса генов резистентности от бактерий окружающей среды, непосредственно не связанных с человеком. Мишени большинства антибиотиков высококонсервативны и характерны для многих типов бактерий, а это означает, что представители любого из них могут развить механизмы защиты своих жизненно важных функций и рано или поздно передать их другим бактериям.

Катастрофическая ситуация с распространением антибиотикорезистентности требует новых подходов к разработке антибиотиков и мониторингу резистентности бактерий. Быть на шаг впереди бактерий в «гонке антибиотиков» поможет всестороннее изучение резистентности. Современные методы функциональной метабеномики (изучение генетического материала, полученного из образцов окружающей среды), сиквенирования и биоинформатики постоянно расширяют понимание механизмов возникновения и распространения генов резистентности к антибиотикам, их генетического контекста. Эти методы необходимо использовать для постоянного мониторинга эволюции и распространения факторов резистентности до их попадания в патогенные бактерии. Полученные с помощью этих методов данные помогут оценивать риск развития устойчивости к новым антибиотикам, подбирать эффективные комбинации нескольких антибиотиков, а также своевременно разрабатывать методы преодоления антибиотикорезистентности бактерий.

Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук

## В Европе рекомендуют ограничить применение хинолонов и фторхинолонов

Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) Европейского медицинского агентства (European Medicine Agency's — EMA) рекомендовал\* ограничить применение системных и ингаляционных форм антибиотиков групп фторхинолонов и хинолонов. Это связано с низким, но все же существующим риском развития инвалидизирующих побочных эффектов, в основном со стороны мышц, связок, костей и нервной системы

PRAC рекомендовал убрать с рынка некоторые ЛС, в том числе, все, содержащие хинолоны. Согласно позиции PRAC, фторхинолоны не должны применяться: для лечения нетяжелых инфекций; для лечения пациентов, у которых ранее отмечались побочные эффекты после приема хинолонов и фторхинолонов; для лечения инфекций легкой и средней степени тяжести, кроме случаев, когда другие рекомендованные при этих заболеваниях антибактериальные средства не могут быть использованы. Они также не должны применяться для лечения диареи путешественников и рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей.

PRAC рекомендовал с осторожностью использовать фторхинолоны у пожилых пациентов, пациентов с заболеваниями почек, после трансплантации органов, а также получающих системные кортикостероиды, так как эти лица имеют повышенный риск поражения связок при приеме антибиотиков данной группы.

PRAC рекомендовал врачам предупреждать пациентов о том, что необходимо прекратить прием фторхинолонов при первых признаках побочных эффектов со стороны мышц, связок, костей (воспаление или разрыв связок, боль и/или слабость в мышцах, боль и/или отек в суставе) или нервной системы (ощущение покалывания в теле, депрессия, спутанность сознания, нарушения сна, зрения, слуха, изменение вкуса и обоняния).

Исследования безопасности PRAC были анонсированы в 2017 г. и касались антибиотиков класса фторхинолонов: ципрофлоксацина, флуфеквина, левофлоксацина, ломефлоксацина, моксифлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина, прулифлоксацина, руфлоксацина; антибиотиков класса хинолонов: циноксацина, налидиксовой кислоты, пипемидовой кислоты.

В США FDA еще в 2016 г. повысило строгость предупреждения о связи между приемом фторхинолонов и инвалидизирующими и потенциально перманентными побочными эффектами со стороны связок, мышц, суставов, нервов и ЦНС.

Рекомендации PRAC будут рассмотрены Комитетом по медицинским продуктам для человека EMA, который и сформулирует окончательную позицию Агентства. На завершающем этапе вопрос будет рассмотрен Европейской Комиссией.

\*PRAC Recommends Restrictions on Fluoroquinolone, Quinolones // Medscape — Oct 05, 2018.