

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ

Д. Н. Афонин, И. И. Зелёный, В. Н. Ходырев, А. А. Тютюнник

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Кафедра общей хирургии с уходом за больными (зав. каф. – кандидат мед. наук, доцент И. И. Зелёный), г. Луганск, Украина

Приведены основные механизмы и примеры природной и приобретенной резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Понимание механизмов и путей развития антибиотикорезистентности позволяет предположить и разработать ряд мер по профилактике быстрого развития устойчивости, а также вносить коррективы в схемы терапии, что позволит значительно продлить сроки использования тех или иных антибактериальных препаратов и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: антибиотики, резистентность, механизмы резистентности

Вступление. Антибиотики вносят свой вклад в селекцию резистентных штаммов микроорганизмов как при правильном применении антибактериальных препаратов, так и при неоправданном их назначении, неверном режиме дозирования, дозе, длительности терапии и т. д. Человечество вынуждено мириться с возникновением определенного количества резистентных штаммов бактерий, при условии, что антимикробная терапия проводилась правильно и главная цель – лечение пациента от бактериальной инфекции – была достигнута. Однако нерациональная антимикробная терапия угрожает появлением огромного числа устойчивых микроорганизмов и, рано или поздно, может лишить человечество одного из его величайших завоеваний – антибиотиков.

Механизмы развития резистентности к антибиотикам. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам давно обсуждается на страницах медицинской литературы. Развитие устойчивых штаммов связано с происходящими мутациями или при передаче генов, кодирующих резистентность, от устойчивых микроорганизмов к чувствительным [5, 6, 8]. Обычно резистентность у клинически значи-

мых микроорганизмов впервые выявляется в госпитальных условиях, а затем рано или поздно наблюдают ее распространение и среди микроорганизмов, циркулирующих в популяции людей вне стационаров. Известны случаи, когда селекция устойчивых микроорганизмов происходит у сельскохозяйственных животных на фоне применения антибиотиков как пищевых добавок. В качестве наиболее свежего примера можно привести появление в Европе ванкомицинорезистентных энтерококков вследствие применения гликопептидных антибиотиков в сельском хозяйстве [7]. Логическим следствием признания описанной закономерности является вывод о возможности ограничения распространения устойчивости к антибиотикам при уменьшении их селективного прессинга. Этот вывод не находит широкого практического подтверждения, как факт распространения устойчивости на фоне применения антибиотиков. Однако, простая с первого взгляда задача ограничения применения антибиотиков на практике решается далеко не просто. Причем подходы к ее решению будут различаться в зависимости от того, что является целью: снижение уровня резистентности среди микроорганизмов – возбудителей госпитальных или внебольничных инфекций. В обоих случаях необходимо сократить потребление антибиотиков, к которым сформировалась устойчивость, и найти равную им по эффективности замену. При этом в первом случае сложность связана с тем, что возбудители нозокомиальных инфекций, как правило, характеризуются множественной устойчивостью к препаратам разных классов, и выработать эффективные схемы лечения не всегда легко, даже по экономическим соображениям, учитывая то, что объем мероприятий ограничивается одним учреждением. В случае же внебольничных инфекций речь идет, как правило, об устойчивости микроорганизмов к од-

ной группе антибиотиков, однако ограничительные мероприятия должны охватывать значительные географические территории.

Несмотря на то что во многих протоколах и выводах санитарных служб мы можем видеть информацию о том, что нет тенденции роста устойчивости к антибактериальным препаратам, всё же так довольно часто в практике встречаемся с фактами использования 3-го поколения цефалоспоринов для профилактики послеоперационных осложнений, использования максимальных дозировок антибиотиков в отделениях интенсивной терапии.

Резистентность бактерий к антибиотикам развивается и в том случае, если изменяется не антибиотик, а мишень для его действия [4, 5, 11]. Широко известным примером подобного вида устойчивости может быть резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину.

Еще один механизм резистентности – приобретение бактериями способности активно удалять (выкачивать) антибиотики из клеток с помощью насосов [1, 2, 4]. Так, этот механизм характерен для приобретенной устойчивости к тетрациклинам. Антибиотики, проникшие внутрь бактерии, изгоняются из нее наружу. В результате они не успевают связаться со своими мишенями (если речь идет о тетрациклинах, то с рибосомами) и оказать антибактериальное действие.

Следующий механизм резистентности – нарушение проницаемости бактерий для антибиотиков [4, 6, 12]. Пенициллинсвязывающие белки – мишени для действия β -лактамовых антибиотиков – у грамположительных микроорганизмов не прикрываются никакими защитными барьерами. Напротив, у грамотрицательных бактерий эти белки прикрыты наружной фосфолипидной мембраной. β -лактамы проникают через этот защитный барьер посредством диффузии через поры, которые образуются «пуриновыми» белками.

Ускользая от антибактериального действия антибиотиков микроорганизмы могут и в том случае, если сформируют новый метаболический путь взамен того, который подавляется антимикробным препаратом [4, 5, 9]. Например, *S. aureus* в результате мутации приобрели способность синтезировать дополнительный пенициллинсвязывающий белок. Этого оказалось достаточно и для полноценного синтеза клеточной стенки стафилококков, и для формирования устойчивости не только к антистафилококковым (метициллину и оксациллину), но и ко всем β -лактамовым антибиотикам.

В клинической практике следует различать резистентность возбудителей внебольничных и госпитальных (внутрибольничных) инфекций. Как правило, профиль резистентности возбудителей внебольничных инфекций существенно не различается в разных регионах страны, что связано с общими традициями использования антибиотиков в условиях одного государства [1, 2]. Поэтому результаты микробиологических исследований, полученные в каком-либо одном регионе, должны учитываться врачами, работающими в других регионах страны.

Проблемы распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей госпитальных инфекций, как уже было отмечено, существенно отличаются от таковых во внебольничных условиях. Наибольшее практическое значение на сегодняшний день, вероятно, имеет распространение среди грамотрицательных микроорганизмов (чаще всего среди клебсиелл) бета-лактамаз расширенного спектра, существенно ограничивающих клиническую эффективность цефалоспоринов III поколения [1, 2, 9]. Имеется достаточное количество наблюдений, показывающих, что сокращение потребления этих антибиотиков сопровождается снижением частоты устойчивости к ним. Однако полной элиминации резистентных штаммов удавалось добиться только при небольших вспышках госпитальных инфекций, вызванных штаммами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра.

Основой рекомендаций по антибактериальной терапии различных инфекций являются результаты микробиологических исследований по определению чувствительности к антибиотикам ключевых возбудителей этих заболеваний [5, 8, 9]. Такие исследования позволяют отслеживать динамику изменения чувствительности микроорганизмов к основным антибактериальным средствам и вносить коррективы в стандарты терапии. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что при небольшом уровне резистентности эффективность антибактериальной терапии не снижается. Однако лечение становится неэффективным, когда количество резистентных штаммов превышает некий пороговый уровень. Для внебольничных пневмококковых инфекций этот показатель составляет примерно 20–30 % [2, 5].

В настоящее время необходимость применения антибиотиков с целью эрадикации *Helicobacter pylori* не оспаривается большинством специалистов. Основными антибиотиками, которые используются в схемах

лечения данной патологии являются амоксициллин, кларитромицин, метронидазол и тетрациклин. *Helicobacter pylori* β-лактамаз не продуцирует, поэтому основным механизмом резистентности к β-лактамам является изменение мишеней их воздействия [10].

Резистентность к кларитромицину достигает 40 % в некоторых странах, при этом нужно сказать, что это зависит от того, является ли микроорганизм чувствительным к нему. В тех случаях, когда заболевание вызвано чувствительными штаммами *Helicobacter pylori*, эрадикацию наблюдают у 80–90 % пациентов, а если резистентными штаммами, то только в 20–30 %.

Важно отметить, что в отличие макролидов, к тетрациклину отсутствует резистентность, (в литературе встречаются лишь единичные данные без описания молекулярного механизма устойчивости) [3, 10].

Клиническое значение устойчивости к нитроимидазолам (метронидазол, тинидазол) не столь значительное, как в случае макролидов. При лечении нитроимидазолами хеликобактерных инфекций, ассоциированных с устойчивостью к данному классу антибиотиков, частота эрадикации снижается с 80–90 % до 60–80 %. Механизм резистентности связан с мутациями в ферментных системах (нитроредуктазах) микроорганизмов. В развивающихся странах частота выделения резистентных к нитроимидазолам штаммов может достигать 80–90 %, в то время как в Европе этот показатель колеблется от 0 до 49 % [3, 10].

В целом очевидно, что контролировать распространение антибиотикорезистентности возможно как в госпитальных, так и во вне-

больничных условиях. Однако, как и в любой проблеме, даже при наличии теоретических предпосылок для ее разрешения, на практике возникают нюансы и тонкости. Формирование политики антибактериальной терапии, направленной на снижение уровня устойчивости, возможно лишь на основании знания механизмов возникновения резистентности и закономерностей ее распространения.

Выводы. 1. Существует природная и приобретенная устойчивость к антибиотикам. Природная резистентность объясняется отсутствием у микроорганизма мишени для действия антибиотика или её недоступностью. Приобретенная устойчивость развивается либо вследствие мутаций, либо при передаче генов, кодирующих резистентность, от резистентных бактерий чувствительным микроорганизмам.

2. Приобретенная устойчивость вырабатывается по определенным механизмам: разрушение антибиотика; изменение мишени действия антибиотика; уменьшение проницаемости клеточной стенки или же, вообще, блокада механизмов транспортировки антибиотика внутрь бактериальной клетки либо активное его выведение из микроорганизмов; приобретение нового метаболического пути взамен того, который подавляется антибиотиком.

3. Ввиду широкого распространения роста антибиотикорезистентности целесообразно было бы регулярно изучать микробиологический пейзаж и профиль резистентности ключевых возбудителей в каждом отделении больницы для своевременного внесения корректив в стандарты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н. В. Клинический опыт лечения тяжелых госпитальных инфекций с применением ингибиторозащищенного цефалоспорины III поколения // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – № 4. – С. 33–40.
2. Зубков М. Н. Цефалоспорины при внебольничных пневмониях: альтернатива выбора // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – № 4–5. – С. 73–78.
3. Кудрявцева Л. В., Исаков В. А., Иванков И. О. и др. Резистентность *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксицилину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001г. // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 61–63.
4. Савченкова Л. Г., Лукьянчук В. Д. Проблема антибиотикорезистентности в современной медицине // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 1. – С. 2–7.
5. Сидоренко С. В. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М. – 2000. – С. 1–6.
6. Смирнов Г. Б. Механизмы приобретения и потери генетической информации бактериальными геномами // Усп. совр. биол. – 2008. – Т. 128. – № 1. – С. 52–76.
7. Koletzko S., Antos D., Richey F. et al. Antibiotic resistance strains obtained from children living in Europe: results of a prospective multicenter study from 1999–2002. // J.Ped. Gastroenterol.Nutr. – 2004, – Vol. 39, –P.– 252.
8. Girgis H., Hottes A., Tavazoie S. Genetic architecture of intrinsic antibiotic susceptibility // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4. – P. 562–569.
9. Ryan R. P., Dow J. M. Diffusible signals and interspecies communication in bacteria //

biology. – 2008. – Vol. 154. – P. 1845–1858.

10. Fallone C. A. Epidemiology of the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* // *Can. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 14, – P. 879–82.

11. Woods J. B. Antimicrobials for biological

warfare agents // *Biological weapons defense.* N. J. – 2005. – P. 285–315.

12. Yim G., Wang H. H. Davies J. Antibiotics as signaling molecules // *Phil. Trans. R. Soc. B.* – 2007. – Vol. 362. – P. 1195–1200.

Д. М. Афонін, І. І. Зельоний,
В. Н. Ходирев, О. А. Тютюнник

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ У ПОВСЯКДЕННІЙ ПРАКТИЦІ

м. Луганськ, Україна

Резюме. Наведено основні механізми та приклади природної та набутої резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Розуміння механізмів і шляхів розвитку антибіотикорезистентності дозволяє припустити і розробити ряд заходів щодо профілактики швидкого розвитку стійкості, а також вносити корективи у схеми терапії, що дозволить значно подовжити терміни використання тих чи інших антибактеріальних препаратів і поліпшити результати лікування.

Ключові слова: антибіотики, резистентність, механізми резистентності.

D. N. Afonin, I. I. Zelyoniy,
V. N. Khodyrev, A. A. Tyutyunnik

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN EVERYDAY PRACTICE

Lugansk, Ukraine

Summary. The basic mechanisms and examples of natural and acquired resistance of microorganisms to antibiotics. Understanding the mechanisms and ways of development of antibiotic resistance suggest and develop a series of measures to prevent the rapid development of resistance, as well as make adjustments in therapies that will significantly extend the use of certain antibiotics, and improve treatment outcomes.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, mechanisms of resistance