

УДК: 615.28: 615.015.8

**Резистентность микроорганизмов к современным противомикробным лекарственным средствам**

**Карнаух Э.В., Летик Я.В.**

***Харьковский Национальный медицинский университет* (61022, Украина, Харьков, просп. Ленина, дом 4. Харьковский Национальный медицинский университет), e-mail:** [**ella69k@mail.ru**](mailto:ella69k@mail.ru)

**Представлены основные механизмы и общие закономерности развития резистентности микроорганизмов к основным фармакологическим группам противомикробных лекарственных средств (β-лактамные антибиотики, аминогликозиды, хинолоны/фторхинолоны,** [**макролид**](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml)**ы, кетолиды,** [**линкозамид**](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml)**ы, тетрациклины, гликопептиды, сульфаниламиды, полимиксины, нутрофураны, нитроимидазолы), которые в настоящее время наиболее широко применяются в практической медицине для лечения бактериальных инфекций. Эти знания при соблюдении правил и принципов рациональной антибиотикотерапии и противомикробной химиотерапии позволят повысить качество и сократить сроки лечения бактериальных инфекций.**

**Ключевые слова: резистентность микроорганизмов, антибиотики, рациональная химиотерапия**

**resistance of microorganisms to modern antimicrobial DRUGS**

**Karnaukh E.V., Letik Ya.V.**

***The Kharkiv National Medical University* (61022, Ukraine, Kharkov, Lenin’s prospect, 4. The Kharkiv National Medical University), e-mail:** [**ella69k@mail.ru**](mailto:ella69k@mail.ru)

**The basic mechanisms and general laws of development of microbial resistance to the main pharmacological groups of antimicrobial drugs (β-lactam antibiotics, aminoglycosides, quinolones/fluoroquinolones, macrolides, ketolides, lincosamides, tetracyclines, glycopeptides, sulfonamides, polymyxin, nutrofurany, nitroimidazoles), which are currently the most widely used in practical medicine for treating bacterial infections, presented in this article. This knowledge and if observe subject to the rules and principles of rational antibiotic and antimicrobial chemotherapy will improve quality and shorten the treatment of bacterial infections.**

**Key words**: **resistance of microorganisms, antibiotics, rational chemotherapy**

**Резисте́нтность** (от лат. *resistentia* — сопротивление, противодействие) — сопротивляемость (устойчивость, невосприимчивость) организма к воздействию различных факторов — инфекций, ядов, загрязнений, паразитов и т. п. В частности, «неспецифической резистентностью» называют [врождённый иммунитет](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D1%91%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%B8%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%82). В медицине термин чаще применяется в отношении механизмов невосприимчивости [микроорганизмов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D1%8B) антимикробным [лекарственным средствам](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE). Резистентность организма не является постоянной величиной, зависит от экологических условий, ослабевает при сильном переохлаждении, недостаточном питании, физическом переутомлении. У млекопитающих, впадающих в [спячку](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BF%D1%8F%D1%87%D0%BA%D0%B0), в этот период отмечена высокая сопротивляемость воздействию инфекций и токсинов (так, даже столь острая инфекция, как [чума](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A7%D1%83%D0%BC%D0%B0), у пребывающих в спячке [сусликов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%83%D1%81%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B8) и [сурков](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%83%D1%80%D0%BA%D0%B8) принимает латентную форму).

у микроорганизмов  резистентность— полная или частичная невосприимчивость к противомикробным препаратам (к [антибиотикам](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8), [фторхинолонам](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%85%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%BD%D1%8B), сульфаниламидам и т. д.) — может достигаться за счёт [биосинтеза](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7) микроорганизмом [ферментов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B), инактивирующих лекарственный препарат, либо таким изменением структуры соединений-мишеней, атакуемых антибиотиком, при котором микроорганизм мог бы продолжать свою жизнедеятельность в присутствии антимикробного препарата [1-3].

**Антибио́тикорезисте́нтность** (от [Антибиотик](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA) и [Резистентность](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C_(%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F))) — фено́мен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких [антибактериальных препаратов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8), снижение чувствительности (устойчивость, невосприимчивость) культуры микроорганизмов к действию определенного антибактериального вещества. **Усто́йчивость** (или *резисте́нтность*) **к антибио́тикам** может развиваться в результате естественного отбора посредством случайных мутаций и/или благодаря воздействию самого антибиотика. Микроорганизмы способны переносить генетическую информацию устойчивости к антибиотикам путём горизонтального переноса генов. Кроме того, антибиотикорезистентность микроорганизмов может быть создана искусственно методом генетической трансформации, например, внесением искусственных генов в [геном](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BC) [микроорганизма](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC).

И такого рода антибио́тикорезисте́нтность даже для современной медицины является поистине глобальной и актуальной проблемой. Так, например, развитие и распространение устойчивости к [ванкомицину](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD) форм [золотистого стафилококка](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%BA_%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%81%D1%82%D1%8B%D0%B9) и та опасность, которую она представляет для пациентов больниц («госпитальные штаммы») — прямой результат эволюции путём [естественного отбора](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%95%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BE%D1%82%D0%B1%D0%BE%D1%80). Ещё один пример — развитие [штаммов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%BC) [шигеллы](http://ru.wikipedia.org/wiki/Shigella_dysenteriae), устойчивых к антибиотикам из группы сульфаниламидов [5]

Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности возбудителя инфекционной болезни в результате угнетения более или менее специфичного для микроорганизмов метаболического процесса. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с мишенью, в качестве которой может выступать либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

Истинная природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.

Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретенную устойчивость. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

1. Модификация мишени действия.

2. Инактивация антибиотика.

3. Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс).

4. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

5. Формирование метаболического «шунта».

Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к **β-лактамным антибиотикам** является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β-лактамного кольца ферментами [β-лактамазами](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#b-lactamase). К настоящему времени описано более 200 ферментов, различающихся по следующим практически важным свойствам (табл. 1):

- Субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных β-лактамов, например [пенициллинов](http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml) или [цефалоспоринов](http://www.antibiotic.ru/ab/023-29.shtml), или тех и других в равной степени).

- Локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной - наблюдают распространение резистентного клона.

- Чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

Таблица 1. Характеристика основных ферментов β-лактамных антибиотиков, определяющих их резистентность к антимикробным леарственным средствам.

|  |  |
| --- | --- |
| Ферменты | Характеристика |
| Плазмидные в-лактамазы класса А стафилококков | Гидролизуют [природные и полусинтетические пенициллины](http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml#pen_class) кроме метициллина и [оксациллина](http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml#oxacillin). Чувствительны к ингибиторам. |
| Плазмидные в-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют [природные и полусинтетические пенициллины](http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml#pen_class), [цефалоспорины I поколения](http://www.antibiotic.ru/ab/023-29.shtml#cs1). Чувствительны к ингибиторам. |
| Плазмидные в-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют [природные и полусинтетические пенициллины](http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml#pen_class), [цефалоспорины I-IV поколения](http://www.antibiotic.ru/ab/023-29.shtml#cs). Чувствительны к ингибиторам |
| Хромосомные в-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий | Гидролизуют [природные и полусинтетические пенициллины](http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml#pen_class), [цефалоспорины I-III поколения](http://www.antibiotic.ru/ab/023-29.shtml#cs). Не чувствительны к ингибиторам. |
| Хромосомные в-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют [природные и полусинтетические пенициллины](http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml#pen_class), [цефалоспорины I-II поколения](http://www.antibiotic.ru/ab/023-29.shtml#cs). Чувствительны к ингибиторам. |
| Хромосомные в-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий | Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая [карбапенемы](http://www.antibiotic.ru/ab/030-32.shtml#carbapenems). Не чувствительны к ингибиторам. |
| Плазмидные β-лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно *P.aeruginosa*) | Гидролизуют [природные и полусинтетические пенициллины](http://www.antibiotic.ru/ab/013-22.shtml#pen_class), [цефалоспорины I-II поколения](http://www.antibiotic.ru/ab/023-29.shtml#cs1). Многие способны также гидролизовать [цефалоспорины III поколения](http://www.antibiotic.ru/ab/023-29.shtml#cs3). Большинство не чувствительны к ингибиторам. |

Основным механизмом устойчивости к [**аминогликозидам**](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) является их *ферментативная инактивация* путем модификации. Модифицированные молекулы [аминогликозидов](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) (АМФ) теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка. Описаны три группы [АМФ](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#amf), осуществляющих инактивацию [аминогликозидов](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml), путем их связывания с различными молекулами: ААС - присоединяющие молекулу уксусной кислоты, АРН - присоединяющие молекулу фосфорной кислоты, нуклеотидил- или ANT - присоединяющие молекулу нуклеотида аденина. Общее число описанных [АМФ](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#amf) превышает 50, каждый из них характеризуется более или менее уникальным субстратным профилем. Гены ферментов локализуются, как правило, на плазмидах, что приводит к быстрому внутри- и межвидовому распространению устойчивости. Среди грамположительных и грамотрицательных бактерий распространены различные ферменты (табл. 2).

Таблица 2. Основные ферменты микроорганизмов, определяющие их резистентность к аминогликозидным антибиотикам.

|  |  |
| --- | --- |
| Ферменты | Устойчивость к антибиотикам |
| Грамположительные микроорганизмы | |
| APH (3')-III | Канамицин, Неомицин, Амикацин |
| ANT (4')-I | Тобрамицин, Амикацин |
| ANT (6)-I | Стрептомицин |
| ААС (6')-APH (2'') | Гентамицин, Тобрамицин, Нетилмицин, Амикацин |
| Грамотрицательные микроорганизмы | |
| **ANT (2'')** | Канамицин, Гентамицин, Тобрамицин |
| **ААС (2')** | Гентамицин, Тобрамицин, Нетилмицин |
| **AAC (3)-V** | Гентамицин, Тобрамицин, Нетилмицин |
| **AAC (3)-I** | Гентамицин |
| **AAC (6')-I** | Тобрамицин, Нетилмицин, Амикацин |
| **APH (3')-I** | Канамицин, Неомицин |
| **APH (3')-II** | Канамицин, Неомицин |
| **APH (3')-VI** | Канамицин, Амикацин |

На практике среди грамотрицательных бактерий могут встречаться практически все комбинации устойчивости к отдельным [аминогликозидам](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml). Это связано с разнообразием субстратных профилей отдельных ферментов и возможностью наличия у бактерии одновременно нескольких генов [АМФ](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#amf). Число [АМФ](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#amf), встречающихся у грамположительных бактерий, не столь велико. Определенное клиническое значение имеет распространение среди грамположительных бактерий бифункционального фермента ААС (6')-APH (2''), разрушающего большинство клинически значимых [аминогликозидов](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml), кроме [стрептомицина](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) и [спектиномицина](http://www.antibiotic.ru/ab/078-79.shtml). Как следует из таблицы, маркером наличия этого фермента является устойчивость к [гентамицину](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml), другие ферменты, распространенные среди грамположительных бактерий, не инактивируют этот антибиотик.

Другой механизм резистентности –это *снижение проницаемости внешних структур*. Проникновение [аминогликозидов](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) через внешнюю и цитоплазматическую мембраны бактерий является сложным процессом. Низкая природная чувствительность к [аминогликозидам](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) некоторых микроорганизмов (например, *B.cepacia*) связана именно с недостаточной проницаемостью для [АМП](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#amp) внешней мембраны этих микроорганизмов. Их мутации, приводящие к изменению структуры липополисахарида у *E.coli* и *P.aeruginosa*, могут обусловить значительное повышение устойчивости к [аминогликозидам](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml).

Природная устойчивость к [аминогликозидам](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) анаэробов объясняется тем, что транспорт этих антибиотиков через цитоплазматическую мембрану связан с системами переноса электронов, которые у анаэробов отсутствуют. По этой же причине факультативные анаэробы в условиях анаэробиоза, становятся значительно более устойчивыми к [аминогликозидам](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml), чем в аэробных условиях.

Практически важным фактом является природная устойчивость к [аминогликозидам](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) стрептококков и энтерококков, связанная с преимущественно анаэробным метаболизмом этих бактерий и, соответственно, невозможностью транспорта антибиотиков к чувствительным мишеням. При совместном воздействии на микробную клетку [аминогликозидов](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) и β-лактамов последние нарушают структуру цитоплазматической мембраны бактерий и облегчают транспорт [аминогликозидов](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml). В результате этого между β-лактамами и [аминогликозидами](http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml) проявляется выраженный синергизм.

# Ведущим механизмом устойчивости к [хинолонам/фторхинолонам](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) (табл.3) является *модификация мишеней* для их действия - двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза состоит из двух gyrА и двух gyrB субъединиц (соответствующие гены *gyrА* и *gyrB*). Топоизомераза IV - из субъединиц parC и parE (соответствующие гены *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме [1, 3, 4].

Таблица 3. Классификация хинолонов.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| I поколение –  нефторированные | II поколение –  «грамотрицательные» | III поколение –  «респираторные» | IV поколение –  «респираторные  +антианаэробные» |
| Налидиксовая к-та  Оксолиновая к-та  Пипемидовая к-та | Ципрофлоксацин  Норфлоксацин  Офлоксацин  Пефлоксацин  Ломефлоксацин | Спарфлоксацин  Левофлоксацин | Моксифлоксацин |

Поскольку топоизомеразы выполняют несколько различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех [хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) можно выделить первичную и вторичную мишень действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный хинолон проявляет наибольшее сродство. [Хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml), которые бы проявляли абсолютно одинаковое сродство к обеим топоизомеразам не существует.

У грамотрицательных бактерий наибольшее сродство [хинолоны](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) проявляют к ДНК-гиразе, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия. У грамположительных бактерий для большинства [хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) первичной мишенью действия является топоизомераза IV, но для [спарфлоксацина и гатифлоксацина](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) - ДНК-гираза. [Моксифлоксацин и гемифлоксацин](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml), вероятно, обладают приблизительно одинаковым сродством к обоим ферментам.

Основным механизмом устойчивости к [хинолонам](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) является изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов. Аминокислотные замены, в свою очередь, приводят к снижению сродства [хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) к ферментам и повышению [МПК](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mic) препаратов. Частота возникновения мутаций, вероятно, мало зависит от воздействия [хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml), однако, формирование устойчивых штаммов возможно лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. В подавляющем большинстве случаев устойчивость формируется ступенеобразно. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью действия [хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml), [МПК](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mic) препаратов обычно повышается в 4-8 раз, а антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие [хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) на микроорганизм продолжается, то возможно возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, повышение [МПК](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mic) еще в 4-8 раз. У штаммов бактерий с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживают несколько мутаций в генах обеих топоизомераз.

Считается, что [фторхинолоны](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml), обладающие приблизительно одинаковым сродством к обеим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.

Важно отметить, что, за некоторыми исключениями, мутации в генах топоизомераз приводят к приблизительно одинаковому снижению сродства к ферментам для всех [хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml). Однако клиническое значение это приобретает лишь в том случае, если [МПК](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mic) становится выше фармакодинамически обоснованного критерия чувствительности. Так, например, при исходных величинах [МПК](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mic) левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении штамма пневмококка 1,0 и 0,12 мг/л, соответственно, снижение сродства [хинолонов](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml) к топоизомеразе IV в 8 раз приведет к увеличению [МПК](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mic) до 8,0 и 1,0 мг/л. По фармакодинамически обоснованным критериям мутантный штамм окажется устойчивым к левофлоксацину, но сохранит чувствительность к моксифлоксацину.

Основным механизмом резистентности микроорганизмов к антимикробному действию антибиотиков из группы[**макролидов**](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml)**, кетолидов** и[**линкозамидов**](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml)также является **м***одификация мишени действия.* Основной мишенью действия этих антибиотиков является 50S субъединица бактериальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, все эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рРНК. Известно около 20 генов (*erm* - erythromycin ribosome methylation), кодирующих фермент метилазу, они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах. Метилазы широко распространены среди многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Метилирование мишени действия [макролидов](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) обусловливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам ([МПК](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mic) > 32-64 мг/л).

Описано два варианта синтеза метилазы: конститутивный и индуцибельный. При конститутивном типе синтез фермента не зависит от внешних условий. Соответственно, бактерии проявляют устойчивость ко всем [макролидам](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и [линкозамидам](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml). При индуцибельном типе синтеза фермента для его начала необходима индукция. Синтез стрептококковых метилаз индуцируется всеми [макролидами](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и [линкозамидами](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml), соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам. В отличие от этого, синтез стафилококковых метилаз способен индуцировать только 14- и 15-членные [макролиды](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml), соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость к перечисленным антибиотикам, но сохраняют чувствительность к 16-членным [макролидам](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и [линкозамидам](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml). Таким образом, в клинической практике могут встречаться стафилококки устойчивые как ко всем [макролидам](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и [линкозамидам](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml), так и только к 14- и 15-членным [макролидам](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml).

У ряда микроорганизмов (*S. pneumoniae*, *Mycobacterium* spp., *Brachyspira hyodysenteriae*, *Propionibacterium* spp., *B. pertussis*, *H. influenzae*, *H. pylori*) известен и другой механизм модификации мишени для [макролидов](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и [линкозамидов](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml) - в результате мутаций в V домене 23S рРНК снижается сродство к антибиотикам и формируется клинически значимая устойчивость. При этом механизме наблюдают перекрестную резистентность ко всем [макролидам](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и [линкозамидам](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml). Снижение чувствительности к [макролидам](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml)/[линкозамидам](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml) штаммов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *S. oralis* вызывают также мутации в генах рибосомальных белков L4 и L22.

Еще один механизм развития резистентности – это *активное выведение препарата.* Активное выведение [макролидов](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и [линкозамидов](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml) осуществляют несколько транспортных систем. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая *mef*-геном, распространенная среди *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* и многих других грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные [макролиды](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и обеспечивает невысокий уровень резистентности ([МПК](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mic) от 1 до 32 мг/л). [Линкозамиды](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml) и 16-членые [макролиды](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) сохраняют активность.

Гены *mef* локализованы на хромосомах в составе конъюгативных элементов, что обеспечивает достаточно эффективное внутри- и межвидовое распространение. У стафилококков и энтерококков активное выведение [макролидов](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml), но не [линкозамидов](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml), осуществляют транспортные системы другого типа, кодируемые генами *msr*. Существуют также транспортные системы, осуществляющие избирательное выведение некоторых препаратов, например, [линкомицина](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml) или олеандомицина.

Ферменты, инактивирующие [макролиды](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml) и [линкозамиды](http://www.antibiotic.ru/ab/050-51.shtml), — т.е. механизм резистентности по типу ф*ерментативной инактивации* — описаны среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Некоторые из них обладают широким субстратным профилем (макролидфосфотрансферазы *E.coli* и *Staphylococcus* spp.), другие инактивируют только отдельные антибиотики (эритромицинэстеразы, распространенные среди семейства *Enterobacteriaceae*, линкомицинацетилтрансферазы стафилококков и энтерококков). Клиническое значение ферментов, инактивирующих [макролидные антибиотики](http://www.antibiotic.ru/ab/042-47.shtml), невелико.

Частота устойчивости к [**тетрациклинам**](http://www.antibiotic.ru/ab/047-49.shtml) среди клинически наиболее значимых микроорганизмов достаточно высока, что не позволяет рассматривать их как средства выбора для лечения большинства инфекций.

Механизм *Активного выведения* является наиболее распространенным среди грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Детерминанты резистентности обычно локализованы на плазмидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение. Часть генов и соответствующие белки (TetA - TetE) распространены среди грамотрицательных бактерий, другие (TetK, TetL) среди грамположительных.

Также известно семейство защитных белков — механизм «*Защита рибосомы*» — которые позволяют бактерии синтезировать белок, даже несмотря на связывание с рибосомой молекулы [тетрациклина](http://www.antibiotic.ru/ab/047-49.shtml). Механизм подобной защиты пока мало изучен. Описано, по меньшей мере, 5 генов, кодирующих защитные белки, они распространены среди грамотрицательных и грамположительных бактерий и детерминируют устойчивость ко всем [тетрациклинам](http://www.antibiotic.ru/ab/047-49.shtml).

Механизм действия [**гликопептидов**](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml) заключается в блокировании завершающей стадии синтеза пептидогликана путем связывания молекулы антибиотика с концевыми аминокислотами в боковой пептидной цепочке (D-аланин-D-аланин) — т.е. механизм резистентности по типу «*Модификация мишени действия*».

Механизм устойчивости к [гликопептидам](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml) наиболее детально изучен у энтерококков, он связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи. Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC. Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализуются на плазмидах, а фенотипа VanB - в основном на хромосомах. Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к [ванкомицину](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml) и [тейкопланину](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml), для VanB - вариабельная резистентность к [ванкомицину](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml) и чувствительность к [тейкопланину](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml). Фенотип VanC характерен для *E.gallinarum*, *E.casseliflavus* и *E.flavescens*, проявляющих природно низкий уровень устойчивости к [ванкомицину](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml).

Сообщения о выделении единичных штаммов [метициллинорезистентных](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#mrsa) и метициллиночувствительных *S.aureus* со сниженной чувствительностью к [ванкомицину](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml) (GISA) начали появляться в различных странах с 1997г.. Для штаммов со сниженной чувствительностью характерно утолщение клеточной стенки, уменьшение аутолитической активности. Обсуждается возможность избыточной продукции мишеней действия [гликопептидов](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml). Снижение чувствительности к [гликопептидам](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml) было описано ранее среди [КНС](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#coag_neg_staph). На практике при выделении ванкомицинорезистентных энтерококков и стафилококков необходимо проявлять настороженность, тщательно проверять чистоту исследуемой культуры и точность ее идентификации. Так, необходимо иметь в виду, что некоторые грамположительные бактерии (*Lactobacillus* spp., *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp.) обладают природной устойчивостью к [гликопептидам](http://www.antibiotic.ru/ab/052-54.shtml).

[**Сульфаниламиды**](http://www.antibiotic.ru/ab/056-60.shtml) и триметоприм (входящий в комбинацию Бисептола (Бактрим, Ко-тримоксазол) блокируют различные этапы одного метаболического пути бактерий - синтез фолиевой кислоты, благодаря чему между ними отмечается выраженный синергизм. [Сульфаниламиды](http://www.antibiotic.ru/ab/056-60.shtml), являющиеся структурным аналогом ПАБК, являются конкурентными ингибиторами дигидроптеоратсинтетазы. Триметоприм подавляет активность дигидрофолатредуктазы.

Это пример такого механизма развития резистентности, как «*Формирование метаболического шунта».* Резистентность к триметоприму может являться результатом приобретения генов дигидрофолатредуктазы, нечувствительной (или малочувствительной) к ингибиции, а устойчивость к [сульфаниламидам](http://www.antibiotic.ru/ab/056-60.shtml) - генов дигидроптеоратсинтетазы. Известно несколько типов каждого из устойчивых ферментов, но их происхождение не совсем ясно. Гены ферментов, устойчивых к ингибированию, часто находятся в составе подвижных генетических элементов (транспозонов) в ассоциации с генами, детерминирующими устойчивость к другим антибиотикам.

Устойчивость может также сформироваться в результате мутаций в генах указанных ферментов — т.е. по механизму «*Модификация мишени действия*».

*Ферментативная инактивация* (ацетилирование) является основным механизмом устойчивости к [**хлорамфеникол**у](http://www.antibiotic.ru/ab/082-83.shtml). Гены ферментов - хлорамфениколацетилтрасфераз, как правило, локализуются на плазмидах и входят в состав транспозонов в ассоциации с генами устойчивости к другим [антимикробным](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#amp) препаратам.

[**Полимиксины**](http://www.antibiotic.ru/ab/054-55.shtml) оказывают бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии, нарушая *целостность цитоплазматической мембраны*, действуя подобно поверхностно активным веществам. Приобретенная устойчивость отмечается редко.

Механизм действия [**нитрофуранов**](http://www.antibiotic.ru/ab/063-64.shtml) изучен недостаточно полно. Считается, что приобретенная устойчивость к этим препаратам встречается крайне редко, о ее механизмах можно судить лишь предположительно.

[**Нитроимидазолы**](http://www.antibiotic.ru/ab/061-62.shtml) активируются в микробной клетке ферментом нитроредуктазой, возникающие при этом свободные радикалы, повреждают ДНК бактерий. Устойчивость у подавляющего большинства анаэробных бактерий отмечается крайне редко и не имеет практического значения.

Реальные проблемы возникают при развитии устойчивости у *H.pylori*, обусловленной инактивацией нитроредуктазы в результате мутаций в соответствующих генах.

Множественная устойчивость микроорганизмов, связанная со *снижением проницаемости внешних структур бактериальной клетки,* является наименее специфичным механизмом устойчивости и, обычно, приводит к формированию устойчивости одновременно к нескольким группам антибиотиков. Чаще всего причиной этого явления становится полная или частичная утрата пуриновых белков. Кроме этого, относительно хорошо изучена система **MAR** (multiple antibiotic resistance - *множественная устойчивость к антибиотикам*). На фоне применения [тетрациклинов](http://www.antibiotic.ru/ab/047-49.shtml) или [хлорамфеникола](http://www.antibiotic.ru/ab/082-83.shtml) формируется устойчивость не только к этим антибиотикам, но и к β-лактамам и [хинолонам](http://www.antibiotic.ru/ab/038-42.shtml). Активация MAR системы приводит к одновременному снижению количества одного из пуриновых белков (OmpF) и повышению активности одной из систем активного выведения.

Снижение проницаемости за счет утраты или снижения количества пуриновых белков встречается в ассоциации с продукцией [β-лактамаз расширенного спектра](http://www.antibiotic.ru/ab/microbiol_termins.shtml#bles). Утрата одного из пуриновых белков (D2) *P.aeruginosa* приводит к избирательному снижению чувствительности микроорганизма к [имипенему](http://www.antibiotic.ru/ab/030-32.shtml) [1, 3-5].

Таким образом, знание рассмотренных механизмов развития резистентности микроорганизмов к основным антимикробным лекарственным средствам, широко применяемым в современной медицинской практике, в сочетании со строгим соблюдением правил и принципов рациональной антибиотикотерапии и противомикробной химиотерапии в целом, позволит практикующим врачам существенно повысить качество и сократить сроки лечения бактериальных инфекций.

**Литература:**

1. Клінічна фармакологія: підручник / Кол. авторів; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – С. 556 – 595.
2. Резистентность. Биология [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ru.wikipedia.org/wiki/Резистентность>
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Механизмы резистентности микроорганизмов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/001-07.shtml>

# страчунский л.с., козлов с.н. современная антимикробная химиотерапия. хинолоны/фторхинолоны (руководство для врачей). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/mach/mac0109.shtml>

1. Устойчивость к антибиотикам [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://ru.wikipedia.org/wiki/Устойчивость\_к\_антибиотикам](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B9%D1%87%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C_%D0%BA_%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%BC)