

Лусевич А.И.,

студентка

3 курс, лечебный факультет

Пермский Государственный Медицинский Университет им. академика

Е.А. Вагнера

Россия, г. Пермь

Щербакова Е.С.,

студентка

3 курс, лечебный факультет

Пермский Государственный Медицинский Университет им. академика

Е.А. Вагнера

Россия, г. Пермь

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ

***Аннотация:** В статье рассматриваются механизмы защиты от антибактериальных препаратов группы бета-лактамов. Данные механизмы приобретены энтеробактериями в ходе эволюции. Проводится анализ литературы по имеющейся теме. Освещается эпидемиология резистентности бактерий.*

***Ключевые слова:** грамотрицательные бактерии, энтеробактерии, механизмы антибиотикорезистентности, бета-лактамы, антибиотики.*

***Annotation:** The article discusses the mechanisms of protection against antibacterial drugs of the beta-lactam group. These mechanisms were acquired by enterobacteriaceae in the course of evolution. The analysis of literature on the existing topic is carried out. The epidemiology of bacterial resistance is discussed.*

***Key words:** gram-negative bacteria, enterobacteriaceae, mechanisms of antibiotic resistance, beta-lactam antibiotics.*

С каждым годом увеличивается число заболеваний, вызванных энтеробактериями. В этот список входят пневмонии, инфекции мочеполовой системы, глазные болезни и многие другие. В больничной среде же на данный момент представители рода *Enterobacteriaceae* являются одними из наиболее частых возбудителей инфекций (70% от всей массы составляют грамотрицательные, 35% из которых – энтеробактерии), ведущими из них являются *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae*. Такая волна грамотрицательных бактерий связана с внедрением пенициллинастабильных препаратов в практике, что значительно сократило роль грамположительных [4, 5].

Почему важно обратить внимание на нозокомиальные инфекции? Потому что бактерии там наиболее часто встречаются с антибиотиками, из-за этого происходит селекция бактерий: более устойчивые выживают и размножаются; имеется большая скученность микроорганизмов, передающих свои механизмы защиты горизонтальным путем – появляются госпитальные экovarы, имеющие множественные механизмы резистентности к основным препаратам эмпирической терапии. Также в больницах производится множество инвазивных процедур, начиная от инъекций и заканчивая хирургическими операциями. При этом организмы людей, находящихся в стационарах, ослаблены, что также вносит свою лепту в развитие антибиотикорезистентности [2].

В то же время, такие виды как *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* обладают исключительной способностью к формированию вторичной резистентности к антибиотикам разных классов и по этой причине входят в группу наиболее проблемных бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций — ESKAPE [8].

Рассмотрим подробнее: какие механизмы используют энтеробактерии в защите от антибактериальных препаратов, в частности, от бета-лактамов антибиотиков. Перечислим подгруппы: пенициллин и его производные, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы. Мишенью действия этих антибиотиков являются пенициллинсвязывающие белки, которые участвуют в

синтезе клеточной стенки бактерий (пептидогликана) [6]. Наружная мембрана грамотрицательных малопроницаема для этих препаратов, они могут проникнуть только через поры, но несмотря на это, их можно использовать, особенно при эмпирической терапии.

Самый частый механизм у энтеробактерий – выработка бета-лактамаз (ферментов, разрушающих антибиотик). Это обусловлено местоположением кодирующего гена – внутривидовая бета-лактамаза – непосредственно в хромосоме (обуславливает появление резистентного клона), но есть так же и отдельные гены, находящиеся в плазмидах, благодаря которым происходит быстрая передача генов внутри и меж видов. На данный момент известно более 500 ферментов, различающихся по специфичности (пенициллиназы, цефалоспорины, БЛРС, карбапенемазы), по восприимчивости к их ингибиторам (клавулановая кислота, тазобактам, сульбактам), также бета-лактамазы принято делить на классы: А, С, D и В. При этом предполагается, что первые 3 класса произошли из почвенных экосистем в результате селекции природными бета-лактаминами антибиотиками, продуцируемыми определенными микроорганизмами, происхождение же В класса не ясно [3, 4, 5, 7].

Наибольшей популярностью у бактерий семейства пользуются бета-лактамазы широкого спектра, способные инактивировать цефалоспорины 1 и 2 поколения, например, встречаются у 30-40% штаммов *E. Coli*. Несмотря на такую распространенность, они не представляют серьезной опасности, так как многие современные препараты уже не так чувствительны к гидролизу, в отличие от бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), поскольку последние способны ингибировать цефалоспорины 3 поколения и частично 4 (последнее), что обуславливает неэффективность целой группы антибиотиков. Наиболее часто БЛРС имеются у бактерий рода *Klebsiella*, достаточно часто у *E. Coli* и *Proteus spp.*, реже у остальных [1, 4, 5, 7].

Также существует феномен гиперпродукции хромосомных бета-лактамаз класса С, происходит он из-за изменений в регуляторных областях хромосом,

приводящих к уменьшению производства фермента. Этот механизм часто включается в результате лечения цефалоспоридами 3 поколения больных с тяжелыми госпитальными пневмониями или бактериемией, вызываемой *Enterobacter spp.* и *Serratia marcescens*. Только цефалоспорины 4 поколения и карбапенемы из бета-лактамов антибиотиков могут использоваться в данном случае. Но помимо всего прочего, эмпирическая терапия затруднена еще тем, что у энтеробактера есть карбапенемазы – ферменты, ингибирующие антибиотики группы карбапенемов [4, 5, 7].

Еще у бактерий имеется механизм борьбы с непосредственным проникновением антибиотиков в клетку через клеточную мембрану. В норме антибиотик проходит через порыны, но в результате изменений в порине OprD, у бактерий формируется устойчивость, например, у *Klebsiella*.

В целом, при внебольничных инфекциях, вызываемых энтеробактериями, цефалоспорины 3 поколения являются высокоэффективными средствами, эффективность же их при госпитальных инфекциях без лабораторных исследований весьма затруднительно спрогнозировать. Ситуация осложняется и тем, что у *Klebsiella* уже описана устойчивость к карбапенемам [7].

Заключение

- С каждым годом регистрируется тенденция не только к количественному увеличению антибиотикорезистентных энтеробактерий, но и к качественному;
- Из них особенно важной является устойчивость к цефалоспоридам (одним из препаратов выбора в эмпирической терапии) не только 1, 2, но и 3, 4 поколений;
- Встречаются полирезистентные энтеробактерии, обладающие несколькими механизмами одновременно.

Список литературы:

1. Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А. Молекулярные механизмы резистентности грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей инфекций

к бета-лактамам антибиотикам / Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А. // Вестник КАЗНМУ. – 2015. – 223-227 с;

2. Довнар А.Г. Характеристика множественной резистентности клинических штаммов энтеробактерий, ацинетобактер и кандид / Довнар А. Г., Носова Е. С. // Журнал ГГМУ. – № 4 (36). – 2011. – 53-54 с;

3. Егорова С.А. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов энтеробактерий / Егорова С.А., Макарова М.А. // Инфекция и иммунитет. –2018. – 349-354 с;

4. Иванов Д.В. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы. Молекулярные механизмы устойчивости к бета-лактамам антибиотикам штаммов клебсиелл выделенных при внутрибольничных инфекциях / Иванов Д.В., Егоров А.М. // Биомедицинская химия. – Т. 54, № 1. – 2008. – 64-67 с;

5. Иванов Д.В. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы. Фенотипирование потенциальных продуцентов АМРС-бета-лактамаз семейства Enterobacteriaceae и молекулярные механизмы устойчивости Enterobacter cloacae, выделенных при внутрибольничных инфекциях / Иванов Д.В., Егоров А.М. // Биомедицинская химия. – Т. 55, № 1. – 2009. – 50-60 с;

6. Сидоренко С.В. Бета-лактамы антибиотики / Сидоренко С.В., Яковлев С.В. // РМЖ. – 20. – 15-18 с;

7. Страчунский Л.С. Механизмы резистентности микроорганизмов / Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б. // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – 2002. – 40-45 с;

8. Таксономическая структура бактериальных инфекций мочевых путей у онкологических больных / Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Агинова В.В., Ключникова И.А., Дьякова С.А., Дмитриева А.И., Калинин Т.А. // Сибирский онкологический журнал. – Т. 16, № 6. – 2017. – 5-10 с.