

35. Carmi E, Defossez-Tribout C, Ganry O, Cene S, Tramier B, Milazzo S, Lok C. Ocular Complications of Atopic Dermatitis in Children. *Acta Derm. Venereol.* 2006; 86: 515–517.

36. Yoo TK, Kim SW, Seo KY. Age-Related Cataract Is Associated with Elevated Serum Immunoglobulin E Levels in the South Korean Population: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0166331.

37. Kalhan TA, Loo EXL, Kalhan AC, Kramer MS, Karunakaran B, Un Lam C, Van Bever H, Shek LP, Goh A, Chong YS, Lee BW, Gluckman P, Kwek K, Saw SM, Godfrey K, Hsu CY. Atopic dermatitis and early childhood caries: Results of the GUSTO study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 2000–2003.

38. Кулакова Е.В., Елизарова В.М., Пампура А.Н., Виноградова Т.В., Варламов Е.Е. Роль эндогенных антимикробных пептидов (кателицидина LL-37) в развитии кариеса у детей с атопическим дерматитом. Лечение и профилактика. 2013; 1 (5): 73–76.

39. Röss K, Annus T, Putnik U, Luts K, Uibo R, Uibo O. Celiac disease in children with atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2014; 31 (4): 483–488.

40. Egeberg AI, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Gallstone Risk in Adult Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis: Possible Effect of Overweight and Obesity. *Acta Derm. Venereol.* 2017; 97 (5): 627–631.

41. Drucker AM, Thompson JM. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2. *Allergy.* 2017; 72 (5): 831–834.

42. Chia B, Tan A, Tey HL. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (6): 810–813.

43. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T. The epidemiology of hand eczema in the general population: prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2010; 62: 75e87.

44. Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rance F, Paul C, Giordano-Labadie F. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy.* 2009; 64 (5): 801–806.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-176-186
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-176-186>

И.И. Закиров¹, Э.Р. Кадырова², А.И. Сафина¹, А.Р. Каюмов²

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* НА МОДЕЛИ МУКОВИСЦИДОЗА КАК ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ; ²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) Федеральный университет, г. Казань, РФ



Во многом течение и прогноз муковисцидоза (МВ) зависят от степени поражения бронхолегочной системы. Важное место в развитии хронического воспаления в бронхолегочной системе играют условно-патогенные микроорганизмы. Рациональная антибактериальная терапия (АБТ) позволяет сдерживать естественное течение болезни. Однако широкое использование антибиотиков (АБ) создает проблемы резистентности микроорганизмов. В статье проведен обзор литературы, отражающий механизмы развития антибактериальной резистентности (АБР) *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, которые наиболее часто колонизируют дыхательные пути при МВ. АБР *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* реализуется механизмами природной и приобретенной устойчивости. Приобретенная устойчивость бактерий развивается в результате естественного отбора посредством случайных мутаций и/или благодаря воздействию антибактериальных препаратов. Микроорганизмы переносят генетическую информацию устойчивости к АБ путем горизонтального переноса генов, что создает угрозу распространения полирезистентных штаммов бактерий. Рациональная АБТ является ключевым механизмом сдерживания развития антибиотикоустойчивости бактерий.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, муковисцидоз, антибактериальная резистентность.

Цит.: И.И. Закиров, Э.Р. Кадырова, А.И. Сафина, А.Р. Каюмов. Антибиотико-резистентность *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* на модели муковисцидоза как хронического заболевания бронхолегочной системы. *Педиатрия.* 2018; 97 (2): 176–186.

Контактная информация:

Закиров Ильнур Илгизович – к.м.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
 Адрес: Россия, 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11
 Тел.: (843) 562-52-62,
 E-mail: ZAKIROV.ILNUR@inbox.ru
 Статья поступила 2.02.18,
 принята к печати 19.03.18.

Contact Information:

Zakirov Inur Ilgizovich – Ph.D., assistant prof. of Pediatrics and Neonatology Department, Kazan State Medical Academy, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 Address: Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11
 Tel.: (843) 562-52-62,
 E-mail: ZAKIROV.ILNUR@inbox.ru
 Received on Feb. 2, 2018,
 submitted for publication on Mar. 19, 2018.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN THE MODEL OF CYSTIC FIBROSIS AS A CHRONIC DISEASE OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM

¹Kazan State Medical Academy, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

The course and prognosis of cystic fibrosis (CF) in many ways depend on the degree of bronchopulmonary system lesion. Important role in the development of chronic inflammation in the bronchopulmonary system belongs to conditionally pathogenic microorganisms. Rational antibiotic therapy (ABT) allows to restrain the natural course of the disease. However, wide spread use of antibiotics (AB) creates problems of microorganisms' resistance. The article reviews the literature on antibacterial resistance (ABR) development mechanisms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, which most often colonize the respiratory tract in CF. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* ABR realizes by the mechanisms of natural and acquired resistance. The acquired resistance of bacteria develops as a result of natural selection through random mutations and/or through the action of antibacterial drugs. Microorganisms carry genetic information of resistance to antibiotics by horizontal gene transfer, which threatens the spread of multidrug resistant bacteria strains. Rational ABT is a key mechanism for restraining the development of bacteria antibiotic resistance.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, cystic fibrosis, antibacterial resistance.

Quote: I.I. Zakirov, E.R. Kadyrova, A.I. Safina, A.R. Kayumov. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in the model of cystic fibrosis as a chronic disease of the bronchopulmonary system. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 176–186.

Как отдельная нозологическая единица муковисцидоз (МВ) был описан в 1905 г. В настоящее время, несмотря на появление огромного числа антибактериальных препаратов (АБП), основной причиной госпитализации и смертности больных МВ являются хронические инфекции респираторного тракта. Зачастую воспалительные процессы бактериальной этиологии определяют не только течение хронического бронхолегочного процесса у таких пациентов, но и лечение, перспективы для трансплантации, качество жизни и общую выживаемость [1].

Данные микробиологического исследования свидетельствуют, что основными возбудителями легочных инфекций у больных МВ являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. В последнее десятилетие клиническую значимость приобретают неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НФМО) — *Burkholderia cepacia complex* (Всс), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus* [2].

Частота хронического инфицирования пациентов с МВ метициллинчувствительными штаммами *S. aureus* составляет 56%, MRSA – 6,4%, *P. aeruginosa* – 32,1%, *Burkholderia cepacia complex* – 6,6% [2, 3]. Кроме того, в 70% случаев хроническая инфекция нижних дыхательных путей (ДП) вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, при этом в отличие от амбулаторных больных МВ у госпитализированных пациентов эти ассоциации представлены зачастую не двумя, а тремя и более видами микроорга-

низмов. Наиболее часто встречается ассоциация *S. aureus* + *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa* + *B. cepacia complex* [2].

Общие вопросы резистентности микроорганизмов к АБП

Эффективность терапии в большей степени определяется чувствительностью микроорганизмов к АБП, однако в результате роста их числа спектр устойчивости значительно расширился и появилось множество устойчивых штаммов. В настоящее время антибиотикорезистентность (АБР) является одной из наиболее актуальных клинических проблем. Все больше инфекционных агентов не реагируют на традиционное лечение, а в ряде случаев и антибиотики (АБ) резерва утратили свою эффективность, что привело к большому количеству осложнений и росту уровня летальности от бактериальных инфекций [4, 5].

С клинической точки зрения, важно дифференцировать штаммы, имеющие генетически обусловленную резистентность к АБП, от штаммов с фенотипической устойчивостью, поскольку именно от этого будет зависеть тактика лечения. К примеру, при стафилококковых инфекциях, вызванных штаммами, характеризующимися наличием гена *mecA*, терапия β-лактамами АБ (пенициллинами, цефалоспоридами, карбапенемами) неэффективна, ген *msr* обуславливает резистентность к макролидам, а гены *vanA* и *vanB* – к гликопептидам (VISA и VRSA) [6].

Условно можно выделить следующие причины АБР:

- 1) необоснованное назначение АБ;

2) неверно подобранная схема лечения (неправильная дозировка, длительность терапии);

3) назначение АБП без учета спектра действия;

4) бесконтрольный прием АБ среди населения ввиду неадекватного доступа к лекарственным препаратам [7].

Резистентность бактерий к АБП может быть природной или приобретенной.

Природная резистентность обусловлена генетически. Чувствительность к АБ при этом снижена либо за счет ферментативной инактивации АБ, либо характеризуется отсутствием мишени действия или ее недоступностью вследствие низкой проницаемости бактериальной оболочки. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и может легко прогнозироваться, при наличии таковой у бактерий АБП становятся неэффективны. Примерами природной резистентности являются резистентность *P. aeruginosa* к ампициллину и тетрациклинам в силу низкой проницаемости клеточной стенки, или резистентность микоплазм к β-лактамам вследствие отсутствия активного транспорта.

Приобретенная устойчивость – свойство отдельных штаммов бактерий оставаться жизнеспособными при тех концентрациях АБ, которые подавляют основную часть популяции. Приобретенная резистентность бывает перекрестной (в пределах одной группы АБ) и ассоциированной (между различными группами АБ). Например, MRSA, как правило, резистентны ко всем β-лактамам, макролидам, аминогликозидам, линкозамидам [4, 8].

Во всех случаях формирование чувствительности обусловлено генетически: либо за счет приобретения новой генетической информации, либо вследствие изменения уровня экспрессии собственных генов.

В основе механизмов приобретенной резистентности лежат следующие факторы:

1. Горизонтальная передача генов (обмен генетической информацией) и последующая рекомбинация способствуют появлению устойчивых штаммов:

а) перенос плазмид резистентности (R-плазмид), которые, как правило, кодируют перекрестную устойчивость к нескольким группам АБ;

б) перенос мигрирующих (мобильных) генетических элементов: IS-элементов (инсерционные последовательности), интегронов, транспозонов, генных кассет и др.

2. Повышение скорости генетической рекомбинации вследствие хромосомных мутаций (тем самым обеспечивается разнообразие механизмов резистентности к АБ) [8, 9].

Важную роль в формировании резистентности к АБП играют биопленки (БП). В их составе бактерии обладают свойством множественной антибактериальной устойчивости, что весьма затрудняет терапию и приводит к росту летальности от инфекционных заболеваний [10]. При

наличии БП традиционные механизмы резистентности, которые описаны ниже, не являются ведущими в микробных сообществах. В таких случаях актуальны несколько иные механизмы устойчивости:

1) обмен генетической информацией и мутации внутри БП протекают с более высокой скоростью. На эту скорость влияют недостаток питательных веществ и кислорода, микроокружение, сигналы Quorum sensing (способность бактерий общаться и координировать свое поведение за счет секреции молекулярных сигналов);

2) имеется так называемый «молекулярный фильтр», роль которого выполняет матрикс. В связи с этим диффузия АБ внутрь БП затрудняется;

3) БП состоят из бактерий, при этом более «сильные» бактерии защищают «слабых». Кроме того, имеются клетки-персистеры, резистентные к АБ за счет их метаболической инертности [5, 11].

Механизмы приобретенной устойчивости:

1. Модификация мишени действия. Затрагивает практически все группы АБП и является одним из наиболее распространенных механизмов резистентности среди бактерий. Изменения мишени могут быть ферментативными и мутационными. Также мишень может быть заменена (или могут появиться метаболические шунты);

2. Низкая проницаемость бактериальной оболочки. Данный механизм широко распространен среди грамотрицательных бактерий (толстая клеточная стенка, состоящая из липополисахаридов (ЛПС) и других компонентов, играет роль естественного барьера). Снижение количества или утрата пориновых каналов (воронкообразные белковые структуры (пориновые белки), встроенные в ЛПС), изменение их функции или структуры снижают эффективность транспорта АБ, что проявляется в формировании резистентности в основном к гидрофильным АБ: тетрациклинам, некоторым фторхинолонам, β-лактамам (у *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*);

3. Ферментативная инактивация АБ. На сегодняшний день известны 4 класса ферментов, которые участвуют в модификации или разрушении АБП:

а) лиазы (фермент Vgb разрушает С-О связи и инактивирует стрептограмин В);

б) трансферазы (фосфо-, гликозил-, аденил-, ацетил- и АДФ-рибозилтрансфераза) чаще всего модифицируют хлорамфеникол, стрептограмин и аминогликозиды;

в) редокс-ферменты участвуют в модификации и инактивации АБ сравнительно редко (известен лишь фермент TetX, инактивирующий тетрациклины);

г) гидролазы (β-лактамы) [12];

4. Эффлюкс-системы. Данный механизм резистентности осуществляется за счет эффлюксных насосов (интегральных мембранных транспортеров), предотвращающих накопление АБ внутри бактериальной клетки. Эффлюксные

насосы в зависимости от источника энергии, спектра субстратов, которые они выбрасывают наружу, и структуры подразделяются на 5 суперсемейств;

5. Защита мишени. Является наименее изученным механизмом АБР. Известно лишь, что некоторые бактерии синтезируют белки, изменяющие мишень и тем самым предотвращающие связывание АБ с мишенью.

Одним из механизмов резистентности к фузидиевой кислоте является защита от нее фактора элонгации G (EF-G). Фузидиевая кислота образует комплекс с EF-G, блокируя трансляцию. Белки семейства FusB взаимодействуют с комплексом EF-G+FA, что приводит к его разрушению с последующим возобновлением трансляции [13].

Профилактика резистентности:

1. Предотвращение передачи бактериальных инфекций;

2. Контроль применения АБ среди населения и распространения резистентных штаммов;

3. Соблюдение принципов рациональной АБТ:

- своевременное лечение, которое должно проводиться по рекомендованной схеме для данного препарата (дозировка, длительность лечения, способ введения);

- назначение АБ только по показаниям и, как следствие, улучшение диагностики инфекционных заболеваний;

- комбинирование препаратов с различными спектрами и механизмами действия;

4. Антибиотикограмма (выбор препарата с учетом чувствительности возбудителя) [4].

На современном этапе в клинической микробиологии известно около 37 АБП. Некоторые из них:

- авибактам (ингибитор β-лактамаз): обладает широким спектром, в т.ч. активностью против бактерий, продуцирующих КРС (*Klebsiella pneumoniae carbapenemases*), активен против MRSA в комбинации с цефтаролином;

- делафлоксацин и немоноксацин (фторхинолоны): активны против грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая VRE и MRSA. Делафлоксацин также обладает активностью против штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *P. aeruginosa*, которые резистентны к хинолонам. Потенциальные показания: острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур (ABSSSI), синдром диабетической стопы, неосложненная гонорея и другие инфекции мочевыводящих путей, внебольничная/госпитальная пневмония;

- плазмицин: устойчив к ферментам, инактивирующим аминогликозиды, в частности гентамицин. Действует синергически с цефтобиолом и даптомицином против MRSA, а также против *Pseudomonas* в сочетании с дорипенемом, цефепимом и пиперациллином с тазобактамом. Доказано, что плазмицин имеет более низкую минимально подавляющую концентра-

цию (МПК) для *Acinetobacter* по сравнению с другими аминогликозидами. Потенциальные показания к плазмицину: госпитальная/ИВЛ-ассоциированная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, осложнения катетеризации (сепсис и др.);

- тетрациклины (омадацилин и эравацилин): обладают широким спектром действия против грамотрицательных и грамположительных бактерий. Показания: ABSSSI, внебольничная/госпитальная пневмония и инфекции мочевыводящих путей;

- радезолид: представляет собой оксазолидинон, обладающий активностью против штаммов, резистентных к линезолидам. В отличие от других оксазолидинонов, его уровень накопления внутри макрофагов и нейтрофилов выше, чем у других оксазолидинонов, что более эффективно при его применении против внутриклеточных бактерий. Потенциальные показания для радезолида: внебольничная пневмония и ABSSSI;

- кетолид (солитромицин): активен против грамположительных бактерий. Показан для лечения инфекций кожи и мягких тканей, неосложненной гонореи, уретрита [7, 14].

АБР микроорганизмов при МВ

При МВ дефектный белок не способен адекватно выполнять роль хлорного канала, клетки накапливают избыточное количество ионов хлора вследствие чего меняется электрический потенциал. За ионами хлора в клетку устремляются ионы натрия, выполняющие роль насоса. Вода усиленно всасывается из околоклеточного пространства, секрет экзокринных желез сгущается, затрудняется его эвакуация [2, 5].

Слишком густой и вязкий секрет задерживает частицы, поступающие с воздухом, однако в отличие от здоровых людей, слизь не очищает ДП, а забивает их, формируя слизистые пробки, обтурирующие мелкие бронхиолы. Такие пробки часто инфицируются, что значительно усугубляет течение основного заболевания. Присоединение инфекции приводит к воспалительным изменениям, повреждению ресничек слизистой оболочки респираторного тракта, вследствие чего слизь, микроорганизмы и инородные частицы еще хуже выводятся из ДП. С другой стороны, инфекционные агенты приводят к усиленному образованию слизи, что в свою очередь сопровождается еще большим формированием пробок и созданием наиболее благоприятных условий для размножения и распространения микроорганизмов. Таким образом возникает порочный круг: присоединение инфекции – образование слизи – воспаление. Цикл повторяется, приводя постепенно к необратимому повреждению легких [16].

В связи с тем, что хроническая инфекция ДП определяет течение основного заболевания, АБТ является обязательным компонентом в комплексном лечении больных МВ. АБТ рекомендована всем пациентам с легочными проявлениями

ями МВ, у которых отмечается обострение или выявляются возбудители респираторной инфекции в количестве более 10^3 – 10^4 колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании (Сила рекомендации 1; уровень достоверности А) [17].

Поскольку основные возбудители хронической инфекции бронхолегочной системы достаточно широко распространены во внешней среде, необходимо знать и учитывать микробиологический статус госпитализированных пациентов с МВ и в соответствии с обнаруженными микроорганизмами размещать больных в палату с пациентами, имеющими аналогичный микробиологический статус. Размещение пациентов с МВ в совместные палаты с хронической инфекцией респираторного тракта, вызванной другими возбудителями, недопустимо, поскольку в таких случаях возможна передача микроорганизмов от одного пациента к другому и формирование смешанной инфекции, для которой характерно более тяжелое течение [15].

Установлено, что условно-патогенная флора выявляется у 61,9% детей до 1 года, у 92,9% — в возрасте 1–4 года, у 93,8% — в возрасте 5–7 лет и в возрасте 8–14 и 15–18 лет — у 100% детей с МВ, что свидетельствует о колонизации легких возбудителями у больных МВ с первых дней после рождения. У детей с МВ до 1 года *S. aureus* обнаруживается в 28,6% случаях, а *P. aeruginosa* — в 19%, в возрасте 5–7 лет *S. aureus* высевается в мокроте у 87,5%, а *P. aeruginosa* — у 31,2% детей [2].

Механизмы АБР штаммов *S. aureus*

Staphylococcus aureus — неподвижные факультативно анаэробные грамположительные шаровидные микроорганизмы, для которых характерно скопление в чистой культуре в виде гроздьев винограда. Стафилококки растут на простых питательных средах (мясо-пептонный бульон, мясо-пептонный агар), устойчивы в окружающей среде, чувствительны к хлорсодержащим средствам дезинфекции, спирту. Являются галофильными (хорошо размножаются при высокой концентрации NaCl — до 15%), способны расти в широком диапазоне температур от 7 до 48,5 °С (оптимум 30–37 °С); pH 4,2–9,3 (оптимум pH 7–7,5), вследствие чего достаточно устойчивы к нагреванию, хорошо переносят высушивание [18].

S. aureus был впервые обнаружен Робертом Кохом в 1878 г. В 1880 г. Луи Пастер выделил его из содержимого фурункула. В 1881 г. данная бактерия описана как возбудитель огромного числа воспалительных процессов А. Огюстоном, а в 1884 г. более подробно изучена Ф. Розенбахом. Данный микроорганизм получил свое название за счет своего внешнего вида под микроскопом (пигменты из группы каротиноидов придают бактерии характерный золотистый цвет).

Золотистый стафилококк — бактерия-ком-

менсал. *S. aureus* колонизирует кожу и поверхности слизистых оболочек. При этом основным резервуаром является полость носа, но микроорганизм может обитать и в области промежности, в гортани, в желудочно-кишечном тракте, в подмышечных областях и на волосистой части кожи головы, поэтому большое значение имеет наличие входных ворот (повреждения кожи, слизистых оболочек), где и формируются нагноительные процессы. Существует внутривидовая дифференциация *S. aureus* на фаговары и фагогруппы, что используется в реакции фаготипирования для выяснения источника заражения и путей передачи инфекции [19, 20].

В современной медицинской практике большую опасность представляют экзогенные стафилококковые инфекции для больных в стационарах — внутрибольничные инфекции. Источниками заражения зачастую являются больные со стертыми формами стафилококковой инфекции, а также здоровые носители госпитальных штаммов (медицинские работники представляют наибольшую эпидемическую опасность, поскольку являются постоянными носителями).

Факторы, механизмы и пути передачи стафилококка достаточно разнообразны: искусственный (через нестерильные медицинские инструменты), аэрогенный (воздушно-капельный, воздушно-пылевой), фекально-оральный (пищевой) и др.

Эндогенная оппортунистическая инфекция представляет не меньшую опасность, чем экзогенные факторы. Стафилококки являются представителями нормальной микрофлоры, однако при снижении иммунитета штаммы повышают свою вирулентность, вызывая патологические процессы как в исходном биотопе, так и в других биотопах организма за счет транслокации и миграции, поэтому наиболее восприимчивы к *S. aureus* дети первого года жизни и лица с отягощенным фоном (иммунодефицитные состояния, травмы, тяжелые сопутствующие заболевания). Зачастую клинические формы стафилококковой инфекции рассматриваются как аутоинфекция [21].

Стафилококковые инфекции отличаются многообразием и включают более 100 нозологических форм. Бактерии способны поражать практически все ткани организма.

Выделяют следующие факторы патогенности *S. aureus*:

1) микрокапсула, которая способствует адгезии микроорганизма и подавляет фагоцитоз;

2) адгезины — обеспечивают процессы адгезии стафилококков к различным клеткам и тканям организма;

3) белок А — связываясь с Fc-участком Ig приводит к тому, что молекулы IgG связываются с поверхностью бактериальных клеток в неправильной ориентации, вследствие чего нарушены опсонизация и фагоцитоз;

4) β -лактамаза – обеспечивает устойчивость бактерий к β -лактамам АБ;

5) экзотоксины – гемолизины α , β , γ , δ – мембранотоксины, способные повреждать мембраны клеток. Экзотоксин, вызывающий синдром токсического шока, является суперантигеном; лейкоцидин избирательно действует на лейкоциты, разрушая их; эксфолиативный токсин (А и В) разрушает межклеточный контакт в эпидермисе;

6) термоустойчивые энтеротоксины – гистотоксины, вызывающие пищевую интоксикацию. Являются суперантигенами – вызывают поликлональную стимуляцию Т-лимфоцитов с последующей гиперсекрецией цитокинов и вторичной интоксикацией;

7) экзоферменты – плазмокоагулаза вызывает свертывание плазмы крови; липаза приводит к деструкции клеточных оболочек, способствует генерализации возбудителя; фибринолизин способствует распространению инфекции; лизоцим растворяет клеточные стенки конкурентных бактерий; ДНКаза расщепляет ДНК; нейрамидаза расщепляет сиаловые кислоты, способствуя проникновению в клетки.

Стафилококки часто характеризуются полирезистентностью к АБ (β -лактамам, эритромицину, тетрациклину, хлорамфениколу и др.). Эта устойчивость может контролироваться хромосомными мутациями (MRS-штаммы) или R-плазмидами (синтез β -лактамаз).

С момента открытия пенициллина и введения его в клиническую практику, как основного препарата для лечения бактериальных инфекций, в популяции стафилококков закрепилась мутация, за счет которой на сегодняшний день большинство штаммов резистентны к этому АБ (фермент пенициллиназа, вырабатываемая *S. aureus*, расщепляет молекулу пенициллина).

Для борьбы со стафилококковой инфекцией широко применяют метициллин, однако в настоящее время все чаще встречаются устойчивые к нему штаммы, в связи с чем *S. aureus* делят на MSSA (метициллинчувствительные) и MRSA (метициллинрезистентные) [21].

Метициллинорезистентность обусловлена генетически и характеризуется наличием *mec*-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (*staphylococcal cassette chromosome mec* – *SCCmec*) [22]. Основа этого комплекса – структурный ген *mecA*. Этот ген кодирует пенициллинсвязывающий белок 2a (ПСБ2a), который обладает низким сродством к β -лактамам и продолжает функционировать, тогда как «классические» ПСБ (карбокси-транспептидаза) блокируются [20].

Выделяют 4 типа *SCCmec*. Для всех этих типов общим является наличие гена *mecA*, а также генов *ccrA* и *ccrB*. Белки, которые они кодируют, осуществляют эксцизию и сайт-специфическую интеграцию *mecA* в геном *S. aureus*.

Кроме того, в состав I, II и III типов *SCCmec* комплекса входят генетические структуры, отвечающие за устойчивость к АБ других групп:

- *ermA* – ген резистентности к эритромицину;
- *aadD* – ген резистентности к тобрамицину и канамицину;
- *tetK* – ген резистентности к тетрациклину [23].

Штаммы MRSA можно разделить на внебольничные (CA-MRSA) и нозокомиальные (HA-MRSA), они существенно различаются по вирулентности и чувствительности к АБ. Некоторые авторы указывают на присутствие гена *pvl* (лейкоцидин Пантон-Валентина) в качестве возможного маркера CA-MRSA, но в последнее время PVL-положительные штаммы выделяются и в стационарах [13].

Эпидемиологически *pvl* ассоциируется с тяжелыми пневмониями и инфекциями кожи. Ранее заболевания, вызванные PVL-положительными штаммами, были спорадическими и характеризовались небольшими вспышками некротизирующих кожных инфекций, однако на сегодняшний день все чаще регистрируются тяжелые пневмонии с высокой летальностью, которые преимущественно поражают здоровых молодых людей [24].

Резистентность практически всех клинически значимых штаммов бактерий обусловлена наличием в этих штаммах β -лактамаз. На сегодняшний день известно около 600 β -лактамаз, кодируемых генами, расположенными на хромосоме и плазмиде.

Классифицируют β -лактамазы по молекулярно-биологическим и функциональным свойствам. Важно отметить, что плазмидно-кодируемые β -лактамазы – только конститутивные, тогда как хромосомно-кодируемые могут быть индуцибельными и конститутивными [25].

По механизму действия β -лактамазы делятся на металлоферменты (в активном центре Zn) и сериновые (в активном центре остаток серина). Помимо этого, β -лактамазы делятся на молекулярные классы в зависимости от аминокислотной последовательности. Каждый молекулярный класс объединяет несколько функциональных групп, которые отличаются по способности к гидролизу тех или иных АБ с β -лактамной структурой.

Резистентность к аминогликозидам осуществляется за счет их ферментативной инактивации путем модификации. Выделяют 3 группы аминогликозидмодифицирующих ферментов, инактивирующих аминогликозиды, путем их связывания с различными молекулами: аденином – ANT, уксусной кислотой – AAC, фосфорной кислотой – APH. Всего описано около более 50 АМФ, каждый из которых характеризуется уникальным субстратным профилем. В результате модификации молекулы аминогликозидов теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка [26].

В России наиболее характерна резистентность к гентамицину, что, вероятно, обусловлено широким и необоснованным его назначением. Несколько реже возникает резистентность к нетилмицину. Устойчивость к амикацину практически не встречается [23].

Резистентность к фторхинолонам возникает в результате хромосомных мутаций в генах, кодирующих топоизомеразу 4 (*parC*, *parE*) и ДНК-гиразу (*gyrA*, *gyrB*). Фторхинолоны взаимодействуют с двумя ферментами, и оба эти фермента играют важную роль для выживания бактерий. От того, насколько АБ ингибирует неизмененный фермент, будет зависеть уровень резистентности, достигаемый путем развития изменений в одном из ферментов.

Защита рибосом от тетрациклинов – классический пример механизма защиты мишени. TetM и tetO действуют как фактор элонгации EF-G, который участвует в синтезе белка. Взаимодействуя с рибосомой, tetO и tetM (детерминанты резистентности к тетрациклину) изменяют ее конформацию, вытесняя тетрациклин из его сайта связывания. Также устойчивость к тетрациклину может возникать в результате механизма эффлюксных насосов. Tet-помпы выводят из клетки АБ, используя протонный градиент как источник энергии.

По аналогичному механизму может возникнуть устойчивость к макролидам – помпы, которые выбрасывают АБ из клетки, кодируются двумя генами: *mefE*, который входит в состав MEGA-элемента хромосомы (macrolide efflux genetic assembly), и *mefA* (локализован на транспозоне) [9]. Кроме того, существует множество семейств генов, кодирующих ферменты, которые изменяют структуру мишени и снижают тем самым вероятность связывания АБ с мишенью. Эти гены могут локализоваться как на хромосомах, так и на плазмидах. К примеру, *erm* (erythromycine ribosomal methylation) кодирует метилазы, деметилирующие аденин в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы, вследствие чего нарушено связывание макролидов с большой субъединицей. Поскольку мишени для линкозамидов, стрептограмина В и макролидов частично перекрываются, метилирование формирует перекрестную устойчивость к этим АБ.

Cfr-опосредованная устойчивость к линезолиду также является примером ферментативной модификации мишени. Cfr локализуется на плазмидах, кодирует метилазу и передает устойчивость не только к линезолиду, но и к линкозамидам, хлорамфениколу и стрептограмину А. Гены, кодирующие мишени некоторых АБ, существуют в нескольких копиях. К примеру, 23S рРНК 50S-субъединица рибосом является мишенью линезолида и кодируется несколькими копиями одного гена. Мутация в одной копии и последующая рекомбинация между гомологичными аллелями способствуют модификации в структуре мишени и приводят к неэффектив-

ности использования линезолида против некоторых штаммов *S. aureus* [8].

В случаях VRSA (vancomycine resistant *S. aureus*) устойчивость связана с кластером генов *van*, меняющих структуру пептидогликана двумя путями:

- 1) разрушение концевого D-аланина нарушает связывание ванкомицина с мишенью;
- 2) происходит замена концевого D-аланина на D-серин (относительно низкая устойчивость) или D-лактат (высокая резистентность).

Известны три фенотипа устойчивости: *vanA*, *vanB* и *vanC*.

VanA локализован на плазмидах и характеризуется высоким уровнем резистентности к ванкомицину и тейкопланину. *VanB* локализован, как правило, на хромосомах, резистентность к ванкомицину и чувствительность к тейкопланину – вариабельная. Фенотип *vanC* характерен для микроорганизмов, которые проявляют природно низкий уровень устойчивости к гликопептидам (*Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* и *Enterococcus flavescens*).

Сообщения о выделении единичных штаммов метициллинрезистентных и метициллинчувствительных *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA) появились только в последние годы в Японии и США.

Механизмы АБР штаммов *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa – граммотрицательная бактерия, которая вызывает заболевания у человека и животных. Обнаруживается в почве, воде, наружных кожных покровах человека. Несмотря на то, что *P. aeruginosa* является облигатным (строгим) аэробом, она может размножаться и при низком содержании кислорода, таким образом может заражать как естественную, так и искусственно созданную окружающую среду [27].

Первое описание раневой инфекции, вызванной синегнойной палочкой, принадлежит Люке (1862), который отметил сине-зеленое окрашивание перевязочного материала. В 1897 г. официально зарегистрирована первая вспышка госпитальной инфекции, вызванной синегнойной палочкой.

Мукоидный и немучоидный фенотипы *P. aeruginosa* встречаются повсеместно и выявляются в почве, растениях во многих естественных и искусственных водных резервуарах [28]. Данная палочка поражает разнообразием вызываемой патологии, являясь причиной широкого круга заболеваний — от интоксикаций до обширных гнойно-воспалительных процессов и септического шока. Идеальной средой обитания *P. aeruginosa* являются ДП больных МВ: густая, вязкая мокрота, нарушенная осмолярность, замедленный мукоцилиарный клиренс, мало-вентилируемые участки бронхиального дерева. Инфицированию и в последующем колонизации микроорганизмов способствуют также спец-

ифичность строения апикальной поверхности эпителиальных клеток (измененный белковый трансмембранный регулятор проводимости МВ является дополнительным рецептором для прикрепления синегнойной палочки), повреждения эпителия, наносимые протеазами лейкоцитов крови человека и бактериальных агентов, дисбалансированный иммунитет, «коллапс» антиоксидантной защиты.

Факторы патогенности *Pseudomonas aeruginosa*:

1) факторы адгезии: пили, белки жгутиков — флагеллярные протеины, липид А. Данные факторы обеспечивают адгезию на тканях и абиотических поверхностях;

2) факторы инвазии и диссеминации, благодаря которым происходит разрушение тканевых барьеров и межклеточного вещества. К числу важнейших протеолитических ферментов инвазии принадлежат два варианта эластазы — LasA и LasB, щелочная протеаза (AprA), протеаза IV (PrpL). Эластазы разрушают эластин, коллаген и фибрин, вызывая деструкцию соединительной ткани и нарушая раневые барьеры; они могут вызывать деградацию IgG и IgA, интерферонов (ИНФ). Щелочная протеаза активна в отношении фибрина, факторов комплемента и в комплексе с эластазой разрушает молекулы γ - и α ИФН. Протеаза IV вызывает деструкцию эластина, факторов комплемента, молекул IgG и Fe-связывающих белков человека лактоферрина и трансферрина. Кроме того, *P. aeruginosa* продуцирует два различных экзотоксина. Среди них экзотоксин А из-за способности блокировать синтез белка наиболее активно поражает легочную ткань, паренхиму печени, почек, приводя к некрозам, кровоизлияниям и формированию острой или хронической дисфункции пораженных органов. Среди факторов, поражающих легочную ткань, особое место отводится синильной кислоте, вырабатываемой синегнойной палочкой, которая синтезируется при окислительном декарбоксилировании глицина при участии фермента *P. aeruginosa* гидрогенцианид-синтазы. Полагают, что синильная кислота за счет местной и общей интоксикации усугубляет течение хронического бронхолегочного воспаления при МВ-пневмониях, ассоциированных с синегнойной палочкой;

3) влияние синегнойной палочки на обмен веществ хорошо изучен на примере захвата железа сидерофорами бактерии, жизненно необходимого для функционирования железосодержащих ферментов дыхательной цепи. Повреждающий эффект сидерофоров усугубляется тем, что синегнойная палочка не только активно «отбирает» железо у клеток хозяина, но и разрушает «железособирающие» белки человека;

4) факторы длительной персистенции и «ускользания» от иммунной системы. Защита от повреждения кислородными радикалами осуществляется за счет пигментов, оксидазы, аль-

гината. Особый интерес на современном этапе представляют мукоидные (альгинатобразующие) и биопленочные штаммы. Альгинат увеличивает вязкость секретов и экссудатов, следствием чего блокируется отток экссудата (один из самых важных этапов патогенеза синегнойной пневмонии при МВ) и затрудняется миграция в очаг воспаления клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Альгинат непосредственно ингибирует эффекторные способности иммунных клеток. БП содержит два обязательных атрибута — скопления клеток и связывающий их внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс, локализованный на каком-либо разделе сред с разными физико-химическими свойствами [29].

К основным группам АБ, обладающих клинически значимой антипсевдомонадной активностью, относятся бета-лактамы, аминогликозиды и фторхинолоны.

Спектр природной чувствительности (устойчивости) *P. aeruginosa* к АБ определяется строением внешней мембраны микроорганизма, которой, как известно, у грамотрицательной бактерии является ЛПС. Клеточная стенка практически непроницаема для экзогенных гидрофильных веществ (моно- и дисахаридов, аминокислот, коротких пептидов), транспорт которых внутрь бактериальной клетки осуществляется через пориновые каналы.

Из клинически значимых АБ гидрофильными свойствами обладают β -лактамы, мишенью действия которых являются ПСБ, которые локализованы в цитоплазматической мембране, что предполагает необходимость преодоления β -лактаманного АБ внешней мембраны бактерии.

Основным пориновым белком, ответственным за транспорт β -лактаманых АБ через внешнюю мембрану, является OprF. Определенную роль играют также белки OprC, OprE, OprB. У *P. aeruginosa* описан своеобразный пориновый белок — OprD (ранее именовавшийся D2), который используется только для транспорта карбапенемных АБ. Естественными субстратами для OprD являются дипептиды, с которыми карбапенемы обладают определенным структурным сходством [30].

Различия в уровне антипсевдомонадной активности отдельных β -лактамов в значительной степени объясняются различиями в их способности диффундировать через внешнюю мембрану микроорганизма. Наибольшую природную активность проявляют карбапенемы за счет сравнительно небольшой молекулярной массы АБ и наличия в молекуле двух противоположных электрических зарядов, которые облегчают транспорт. Антипсевдомонадная активность уменьшается в следующем порядке: цефалоспорины IV поколения — цефпиром и цефепим, азтреонам, цефалоспорины III поколения — цефтазидим, цефоперазон и цефпирамид, уреидопенициллины (прежде всего пиперациллин), тикарциллин и карбенициллин [30, 31].

Синтез индуцибельных хромосомных β -лактамаз *P. aeruginosa* воздействует на уровень природной активности β -лактамных АБ.

Данные ферменты разрушают все β -лактамы, кроме карбапенемов и некоторых цефалоспоринов IV поколения, их активность не подавляется такими ингибиторами, как сульбактам, клавуланат, тазобактам. Синтез ферментов, которые относятся к классу С, начинается после контакта с аминопенициллинами, цефалоспоридами I–II поколений, карбапенемами. Карбоксипенициллины, уреидопенициллины, цефалоспорины III поколения являются слабыми индукторами, но чувствительны к гидролизу этим ферментом [30].

Таким образом, уровень природной активности β -лактама в отношении *P. aeruginosa* зависит от баланса трех его свойств: способности проникать через внешнюю мембрану микроорганизма, способности индуцировать синтез хромосомных β -лактамаз и устойчивости к гидролизу этими ферментами [30].

Приобретенная резистентность к этой группе АБ является весьма распространенным явлением среди *P. aeruginosa*. Основным механизмом резистентности является дерепрессия продукции хромосомных β -лактамаз класса С. Основой феномена являются мутации в генах, регулирующих продукцию указанных ферментов. Мутации, ведущие к дерепрессии синтеза хромосомных β -лактамаз, возникают спонтанно, независимо от воздействия АБ. Однако на фоне терапии, когда происходит элиминация чувствительных микроорганизмов, штаммы-гиперпродуценты приобретают преимущества. Селекция может происходить на фоне лечения антипсевдомонадными пенициллинами, в т.ч. и защищенными, а также цефалоспоридами III поколения.

На фоне лечения карбапенемными АБ селекции не происходит, так как, обладая устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами, эти препараты подавляют и дерепрессированные мутанты. В меньшей степени подобным свойством обладают цефалоспорины IV поколения. Дерепрессированные штаммы *P. aeruginosa* проявляют устойчивость ко всем β -лактамным АБ, кроме карбапенемов и частично цефалоспоринов IV поколения [30, 32].

Однако некоторое повышение МПК отмечается и для этих АБ. Кроме хромосомных β -лактамаз, у *P. aeruginosa* описаны многочисленные и разнообразные плазмидные β -лактамазы, относящиеся к трем основным классам: А, D и В. Ферменты различаются по своему субстратному профилю (способности разрушать те или иные бета-лактамы) и по чувствительности к ингибиторам. Для практики важны следующие моменты: β -лактамазы класса А (TEM, PER, SHV, PSE группы) угнетаются ингибиторами, класса D (ОХА группа) – устойчивы к ингибиторам. И те, и другие не способны разрушать карбапенемные АБ. Устойчивость *P. aeruginosa* к β -лактамным

АБ, связанная с продукцией β -лактамаз класса А (угнетаемых ингибиторами), встречается не часто, вследствие этого защищенные пенициллины (например, пиперациллин/тазобактам) имеют лишь незначительные преимущества в сравнении с незащищенными. β -лактамазы класса В (так называемые металлоэнзимы) у *P. aeruginosa* встречаются редко, однако они обладают крайне неблагоприятным свойством – способностью гидролизовать карбапенемы [30, 33].

Основным механизмом устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемным АБ является утрата в результате мутации поринового белка OprD (или снижение его экспрессии). Этот механизм в большей степени характерен для имипенема, чем меропенема, так как транспорт последнего может осуществляться и через другие пориновые белки. Именно высокой специфичностью белка OprD объясняются наблюдаемые на практике случаи избирательной устойчивости к имипенему при сохранении чувствительности к меропенему, а иногда и к другим β -лактамам [30].

На практике ситуация значительно осложняется тем, что штаммы *P. aeruginosa* могут обладать одновременно несколькими механизмами резистентности к β -лактамным АБ. Например, дерепрессия хромосомных β -лактамаз может сочетаться с продукцией плазмидных β -лактамаз и со снижением проницаемости внешней мембраны. Интерпретация результатов оценки чувствительности, а главное – прогнозирование эффективности лечения инфекций, вызванных такими штаммами, связаны со значительными трудностями.

Гидрофобные (липофильные) и амфифильные АБ, такие как фторхинолоны, тетрациклины и хлорамфеникол, способны проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных микроорганизмов (в т.ч. *P. aeruginosa*), минуя пориновые каналы. Липофильные АБ достаточно хорошо проникают и через цитоплазматическую мембрану в цитоплазму, где локализуется мишень их действия (рибосомы и ферменты топоизомеразы).

Однако, несмотря на хорошую способность проникать через внешнюю мембрану *P. aeruginosa*, перечисленные АБ обладают лишь незначительной антипсевдомонадной активностью или вовсе лишены ее.

Фактором, ограничивающим уровень их природной активности, является наличие у *P. aeruginosa* (и других псевдомонад) механизма активного выведения липофильных АБ из цитоплазмы – выброса. Система, осуществляющая выброс, состоит из трех белков. Белки MexA и MexB связаны с цитоплазматической мембраной и осуществляют транспорт из цитоплазмы в периплазму, белок OprM локализован во внешней мембране и осуществляет выведение из периплазмы во внешнюю среду. Гены белков MexA, MexB,

OprM организованы в единый оперон, уровень их экспрессии регулируется геном *mexR*.

Кроме описанной, у *P. aeruginosa* существуют и другие системы выброса. Из группы гидрофильных АБ наибольшее клиническое значение имеют фторированные хинолоны, а среди них ципрофлоксацин, обладающий максимальной антипсевдомонадной активностью. Новые фторхинолоны, в частности клинафлоксацин, проявляют более высокую антипсевдомонадную активность.

На уровне природной активности аминокликозидных АБ особенности строения внешней мембраны и системы выброса *P. aeruginosa* сказываются лишь в незначительной степени. Транспорт этих препаратов через внешнюю мембрану осуществляется в результате феномена самоактивации. Аминокликозиды вытесняют дивалентные катионы из участков их связывания в липополисахаридном слое, что приводит к дестабилизации и повышению проницаемости последнего. Транспорт аминокликозидов через цитоплазматическую мембрану микроорганизмов является энергозависимым.

Наибольшую природную активность в отношении *P. aeruginosa* проявляют тобрамицин, гентамицин, нетилмицин, сизомицин и амикацин. «Старые» аминокликозиды (стрептомицин, канамицин, неомицин) существенно уступают перечисленным АБ [30].

Устойчивость *P. aeruginosa* к аминокликозидным АБ опосредуется тремя механизмами, перечисленными в порядке возрастания частоты и клинической значимости: модификация участка связывания рибосом с АБ, снижение транспорта внутрь бактериальной клетки (нарушение проницаемости внутренней или внешней мембраны), ферментативная инактивация АБ. Инактивация аминокликозидных АБ осуществляется путем модификации их молекулы тремя группами ферментов: ацетилтрансферазами (присоединяют остаток уксусной кислоты), фосфотрансферазами (присоединяют остаток фосфорной кислоты) и нуклеотидилтрансферазами (присоединяют остаток адениловой кислоты). Гены перечисленных ферментов локализованы на плазидах. Каждый из аминокликозидмодифицирующих ферментов обладает характерным субстратным профилем. К сожалению, достаточно часто штаммы *P. aeruginosa* могут продуцировать одновременно несколько ферментов. Вследствие этого, оценив чувствительность к некоторым из аминокликозидных АБ, прогнозировать уровень чувствительности к другим не представляется возможным. Продукция аминокликозидмодифицирующих ферментов обычно приводит к высокому уровню устойчивости; незначительное снижение уровня чувствительности *P. aeruginosa*, как правило, связано с нарушением транспорта аминокликозидов внутрь бактериальной клетки.

Как уже было отмечено выше, фторированные хинолоны выводятся из цитоплазмы *P. aeruginosa* в результате активности системы выброса MexA-MexB-OprM. Регуляция активности системы выброса осуществляется геном *mexR*, в результате мутаций в указанном гене уровень экспрессии белков системы выброса может значительно возрастать, что сопровождается повышением устойчивости *P. aeruginosa* к фторированным хинолонам [29].

Не менее важным механизмом устойчивости к фторхинолонам является модификация мишеней действия этих препаратов. Мишенями действия хинолонов в бактериальной клетке являются два фермента, контролирующих пространственную организацию ДНК (ДНК-гираза и топоизомераза IV). У грамотрицательных микроорганизмов основной мишенью является ДНК-гираза, а у грамположительных – топоизомераза IV. Хинолоны ингибируют активность этих ферментов, связываясь с небольшим участком их молекул, называемым «хинолоновым карманом». При возникновении мутаций (аминокислотных замен) в области «хинолонового кармана», на его участке, обозначаемом как «область, детерминирующая устойчивость к хинолонам», сродство препаратов к ферментам снижается, величина МПК препарата в отношении микроорганизма возрастает, т.е. проявляется резистентность. Единичные мутации сопровождаются незначительным повышением МПК; чем больше мутаций накапливается у штамма, тем выше его устойчивость. Так, высокий уровень резистентности *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину может быть результатом двух мутаций в генах фермента ДНК-гирасы и одной – в генах топоизомеразы IV [30].

Возможно также формирование резистентности в результате селекции мутаций, обеспечивающих повышение активности систем выброса. Вполне реальной является также комбинация нескольких механизмов резистентности, например, модификация чувствительной мишени и усиление активного выброса [30].

Таким образом, широкое использование АБП в лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями порождает распространение резистентных штаммов бактерии. Основными механизмами приобретенной устойчивости микроорганизмов являются модификация мишени воздействия, изменения проницаемости клеточной оболочки бактерии, ферментативная инактивация АБ и формирование эффлюкс-систем. Поэтому в лечении больных с хроническими заболеваниями легких должны соблюдаться основные принципы АБТ и элементарные правила антибактериальной защиты пациентов.

Финансирование и конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

1. Mogaayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Respir. Crit. Care Med.* 2013; 17 (1): 680–689.
2. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К., Гембицкая Т.Е., Гинтер Е.К., Ильенкова Н.А., Каримова И.П., Красовский С.А., Мерзлова Н.Б., Назаренко Л.П., Намазова-Баранова Л.С., Неретина А.Ф., Никонова В.С., Орлов А.В., Постников С.С., Протасова Т.А., Семейкин С.Ю., Сергиенко Д.Ф., Симонова О.И., Успенская И.Д., Шабалова Л.А., Шерман В.Д. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе». *Педиатрия.* 2016; 95 (1): 80–96.
3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 г. Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, А.В. Черняк, Н.Ю. Каширская, ред. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015: 72.
4. Клец О.П., Минакина Л.Н. Антибиотики: учебное пособие для студентов всех факультетов. Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМУ, 2013: 7.
5. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. *Успехи биологической химии.* 2014; 44 (2): 263–306.
6. Otto M. Staphylococcal biofilms. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 322: 207–228.
7. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics.* 2015; 40 (4): 2151–2177.
8. Schroeder M, Brooks BD, Brooks AE. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance. *Genes.* 2017; 8 (1): 39–67.
9. Hughes D, Andersson DI. Environmental and genetic modulation of the phenotypic expression of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews.* 2017; 41 (3): 374–391.
10. Марданова А.М., Кабанов Д.А., Рудакова Н.Л., Шарипова М.Р. Биопленки: основные методы исследования: учебно-методическое пособие. Казань: К(П)ФУ, 2016: 42.
11. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum.* 2016; 4 (2): 481–511.
12. Steven YC, Tonga S, Joshua D., Eichenberger E, Thomas L, Hollandband T. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Microbiol.* 2015; 28 (3): 603–661.
13. Vandenesch F, Lina G, Gillet Y. The end of the controversy: Panton Valentine is the culprit. *Med. Sci. (Paris).* 2009; 25 (11): 984–996.
14. Vogel M, Roland P, Schmitz H, Brunkhors M. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia – A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* 2016; 72: 19–28.
15. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика, 2012: 24–30.
16. Капранова Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М., 2014: 672.
17. Каталог медицинских электронных ресурсов URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mv.pdf (дата обращения: 05.01.2018)
18. Зверев В.В. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 2: 216–221.
19. Страчинский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МакМаХ, 2007: 464.
20. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiology.* 2001; 9: 486–493.
21. Брокгауз Ф.А., Ефрон А.Е. Энциклопедический словарь. М.: Медицина, 2005: 136.
22. Noto MJ, Kreiswirth BN, Monk AB, Archer GL. Gene acquisition at the insertion site for SCCmec, the genomic island conferring methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Bacteriol.* 2008; 190 (4): 1276–1283.
23. Blair JM. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews. Microbiology.* 2015; 13 (1): 42.
24. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton – Valentine leukocidin (PVL) associated staphylococcal pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2007; 30 (4): 289–296.
25. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010; 54 (3): 969–976.
26. Michael O. *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology.* 2014; 17: 32–37.
27. Харченко Л.А. Синегнойная палочка: современные реальности антибактериальной терапии. *Медицина неотложных состояний.* 2015; 1 (64): 164–168.
28. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Семейкин С.Ю., Сиянова Е.А., Медведева О.С., Красовский С.А., Усачева М.В., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16 (4): 312–324.
29. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015; 17 (3): 170–186.
30. Эпидемиология и профилактика синегнойной инфекции: федеральные клинические (методические) рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2014: 82.
31. Lefebvre E, Vighetto Ch, Di Martino P, Garde VL, Seyer D. Synergistic antibiofilm efficacy of various commercial antiseptics, enzymes and EDTA: a study of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2016; 48: 181–188.
32. Makaya PN, Guessennd NK, KayathChA, Gba KK, Gbonon V, Nguetta SPA, Dosso M. Emergence of Antibiotic Resistance and Correlation with the Efflux Pump in *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Abidjan Hospital. *IJSR.* 2017; 6 (3): 481–490.
33. Hotterbeekx A, Kumar-Singh S, Goossens H, Malhotra-Kumar S. In vivo and In vitro Interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus spp.* *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2017; 7: 1–13.