



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Степаненко Ирина Семеновна д.м.н., доцент
заведующий кафедрой микробиологии
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
ГВС МЗ РФ по медицинской микробиологии в ЮФО

*Стратегические и тактические вопросы рационализации применения
антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности*

Антибиотикорезистентные штаммы и что о них надо знать



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Актуальность тематики



Антибиотикорезистентность

Наши дни	К 2050-му году
700 тыс. смертельных исходов в год	10 млн!!! смертельных исходов в год
22 тыс. смертельных исходов в Европе	Лидирующие позиции в качестве причины смерти вместе с сердечно-сосудистыми онкологическими заболеваниями
23 тыс. смертельных исходов в США	

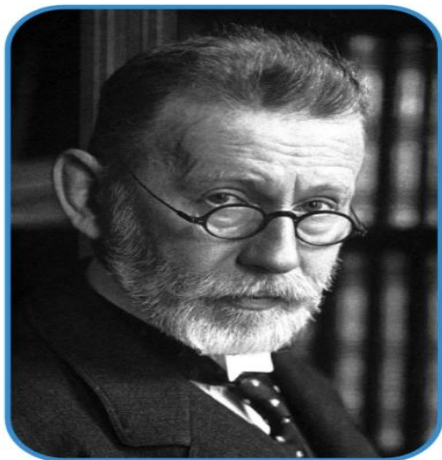
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Антибактериальные препараты

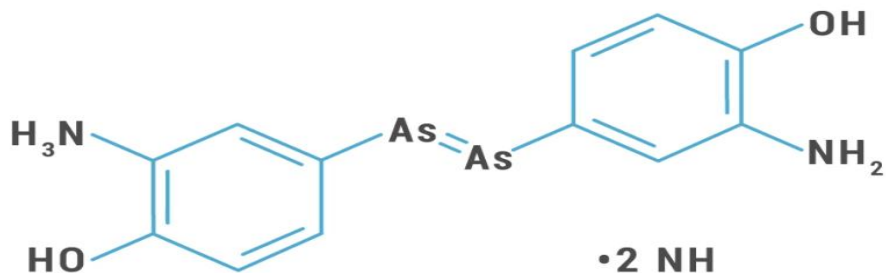


Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Сальварсан (сальварсан–606, арсфенамин)



Пауль Эрлих



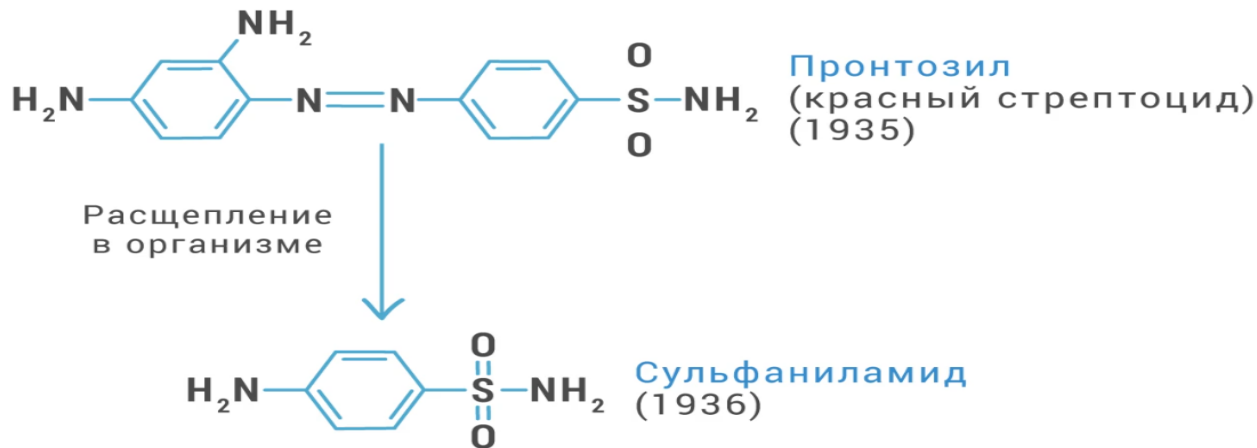
Структурная формула

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Неприродные антибиотики – сульфаниламиды



Герхард Д.П. Домагк
(1895-1964)

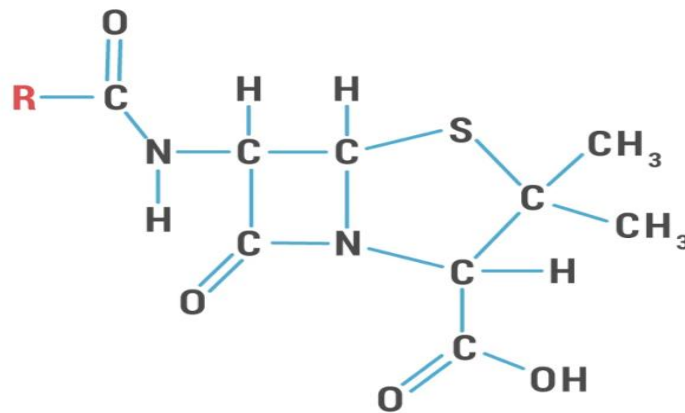


Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Пенициллин – первый природный антибиотик



Александр Флеминг
(1881-1955)



Пенициллин

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Начало промышленного производства пенициллина



Эрнст Б.Чейн
(1896-1979)



Ховард В.Флори
(1898-1968)



Производство
пенициллина
в 1940 году

Нобелевская премия по медицине 1945 года
за открытие пенициллина

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Получение антибиотиков в СССР



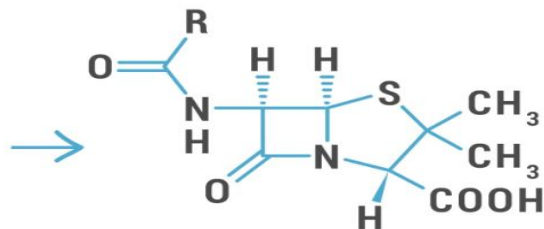
Зинаида Виссарионовна Ермольева — советский микробиолог.
В 1942 г. разработала отечественный способ промышленного производства пенициллина.

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

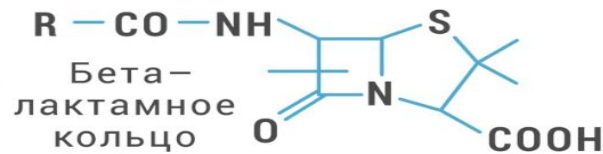
Бета-лактамы



Дороти М.С. Ходжкин
(1910-1994)



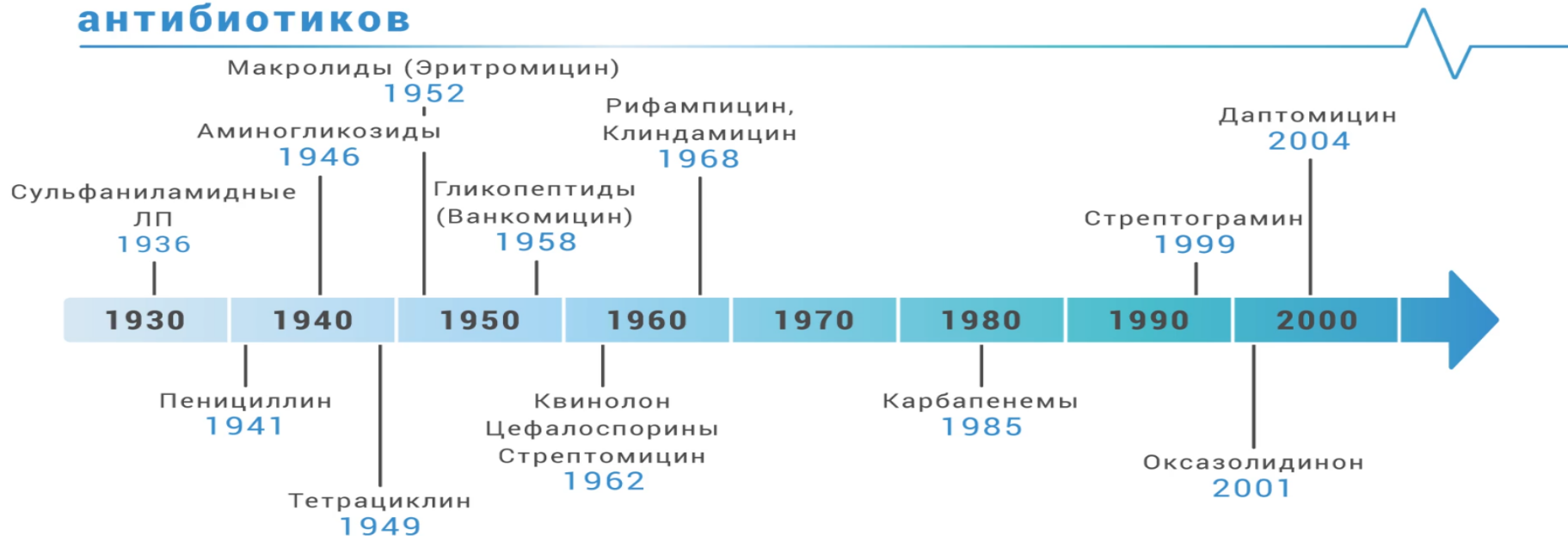
Пенициллин



Представители
бета-лактамого
семейства

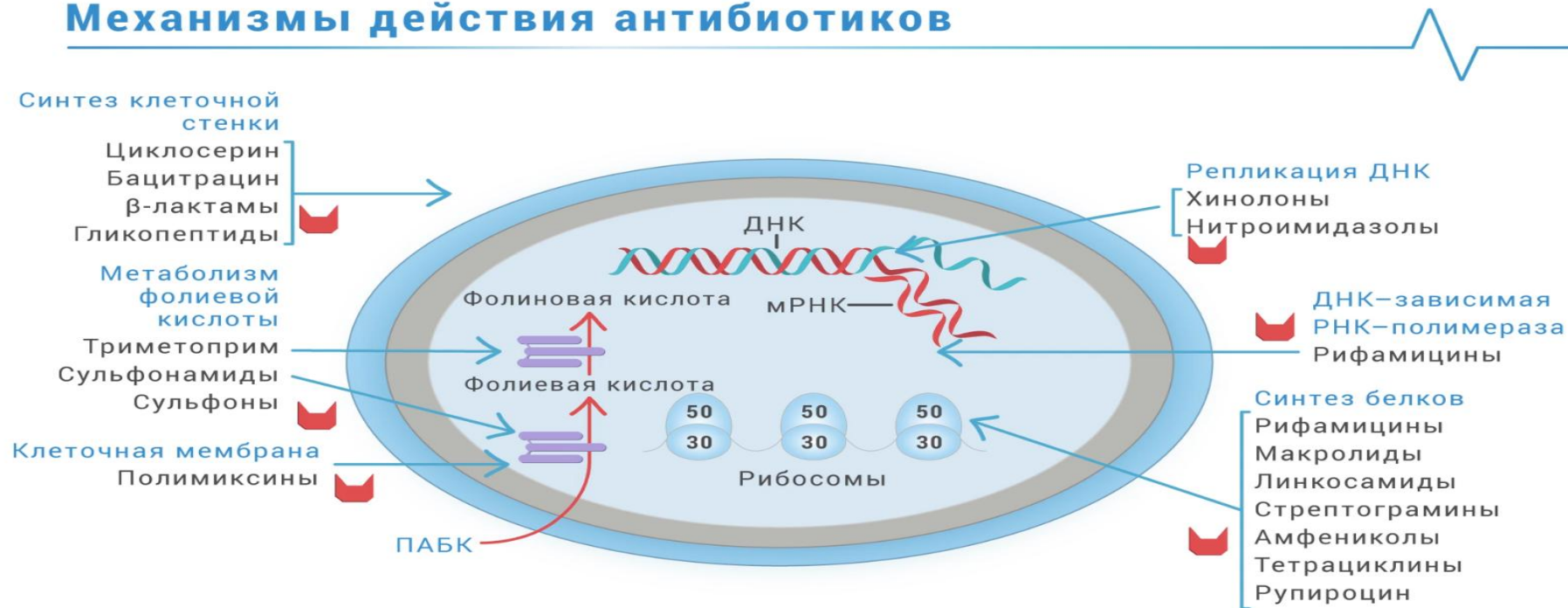
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Этапы открытия и клинического применения антибиотиков



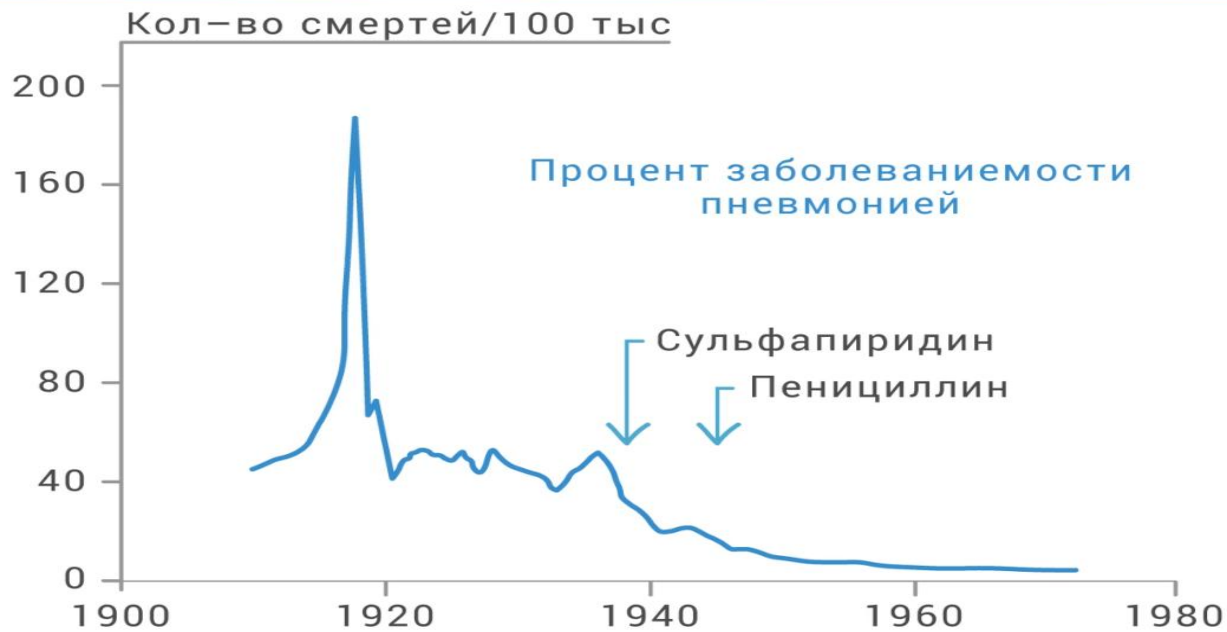
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизмы действия антибиотиков



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Роль антибиотиков в снижении смертности



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Первые случаи выявления резистентности



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Развитие устойчивости к антибиотикам

Год выявления устойчивости к антибиотикам	Год введения антибиотика в медицинскую практику
Пенициллин – R <i>Staphylococcus</i> sp. 1940	1943 Пенициллин
	1950 Тетрациклин
	1953 Эритромицин
Тетрациклин – R <i>Shigella</i> sp. 1959	1960 Метициллин
Метициллин – R <i>Staphylococcus</i> sp. 1962	
Пенициллин – R пневмококки 1965	1967 Гентамицин
Эритромицин – R <i>Streptococcus</i> sp. 1968	1972 Ванкомицин
Гентамицин – R <i>Enterococcus</i> sp. 1979	
Цефтазидим – R <i>Enterobacteriaceae</i> 1987	1985 Имипенем и цефтазидим
Ванкомицин – R <i>Enterococcus</i> sp. 1988	
Левифлоксацин – R пневмококки 1996	1996 Левифлоксацин
Имипенем – R <i>Enterobacteriaceae</i> 1998	
XDR туберкулез 2000	2000 Линезолид
Линезолид – R <i>Staphylococcus</i> sp. 2001	
Ванкомицин – R <i>Staphylococcus</i> sp. 2002	2003 Даптомицин
PDR <i>Acinetobacter</i> sp. 2004/5	
и <i>Pseudomonas</i> sp.	
Цефтриаксон – R <i>Nettsetta gonorrhoeae</i> 2009	2010 Цефтаролин
PDR <i>Enterobacteriaceae</i> 2011	
Цефтаролин – R <i>Staphylococcus</i> sp.	

Временная шкала развития устойчивости к антибиотикам

R – резистентность

XDR – экстенсивная резистентность

PDR – панрезистентность

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Виды антибактериальной резистентности



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Природная устойчивость микроорганизмов



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Приобретенная первичная устойчивость



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Приобретенная вторичная устойчивость



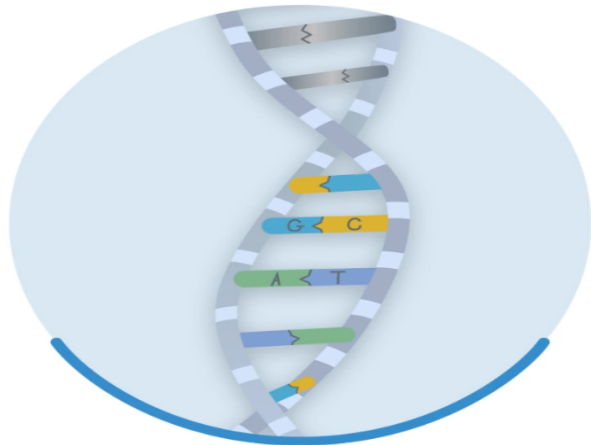
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизмы формирования резистентности



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

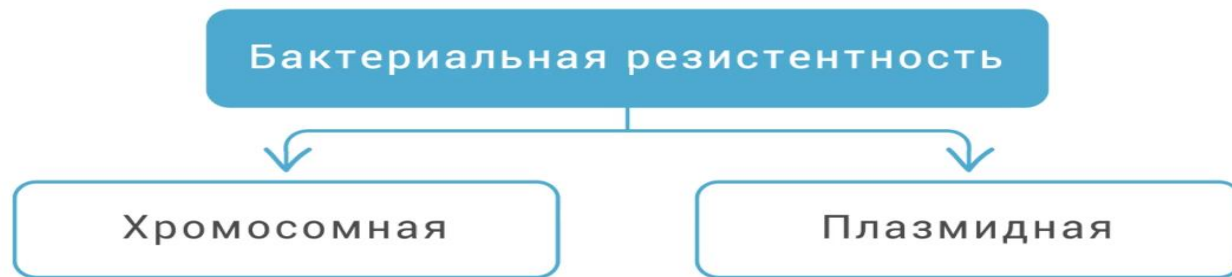
Источники развития резистентности



- Появление случайных мутаций
- Приобретение чужеродной ДНК
 - Плазмиды
 - Транспозоны
- Селекция штаммов с природной резистентностью

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

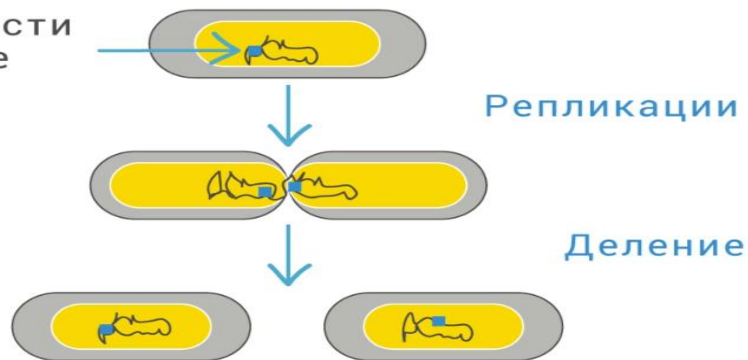
Механизмы распространения резистентности



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Хромосомная передача резистентности

Ген резистентности
на хромосоме



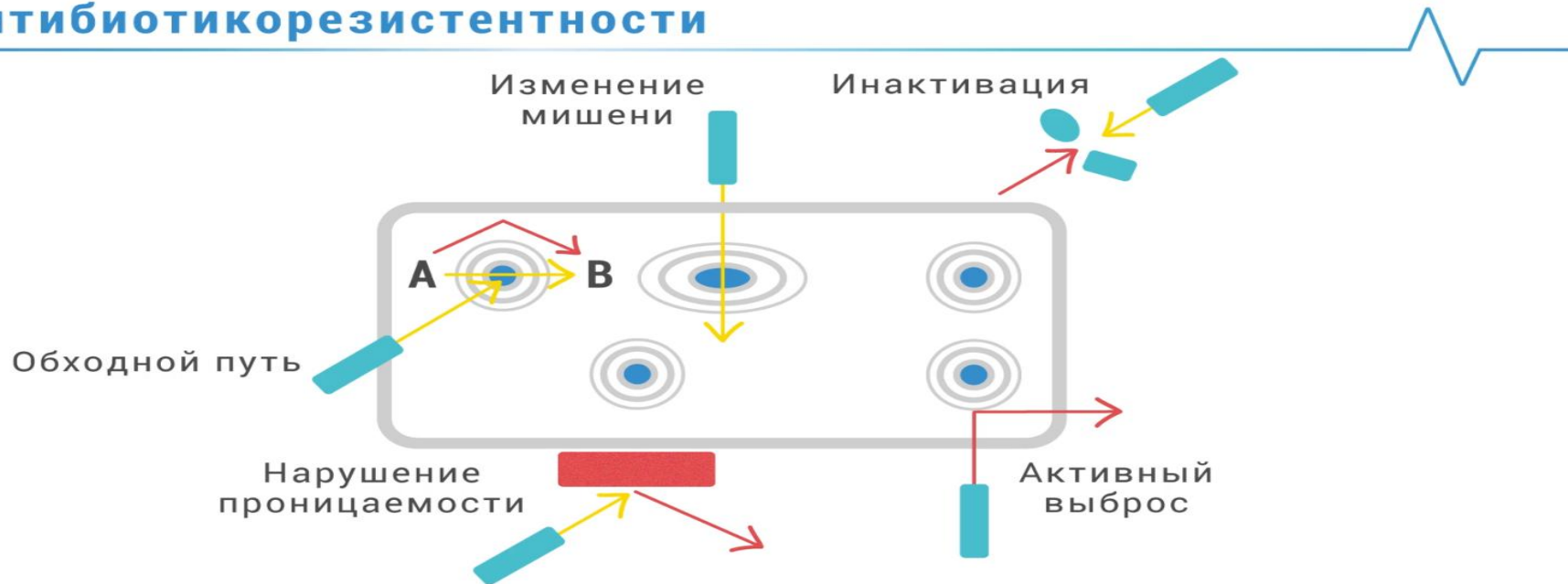
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Плазмидная передача резистентности



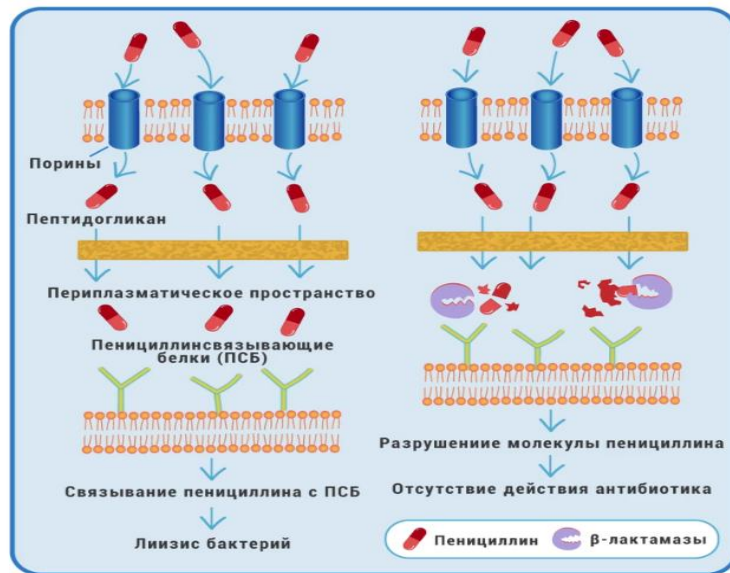
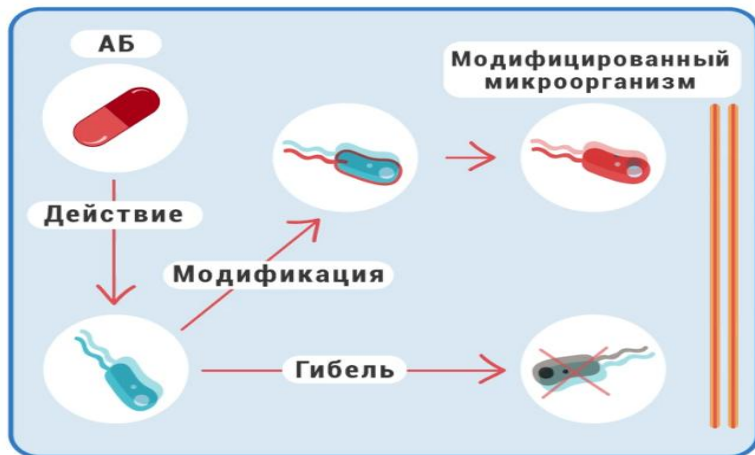
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Биохимические механизмы антибиотикорезистентности



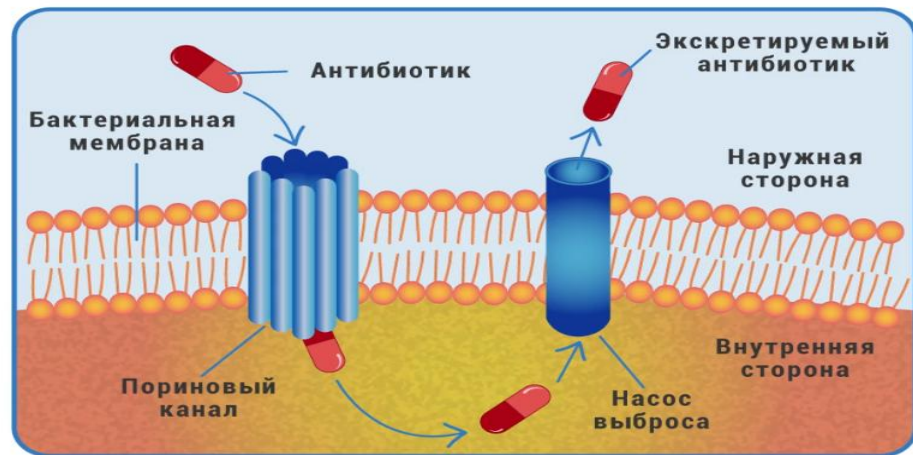
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Биохимические механизмы антибиотикорезистентности

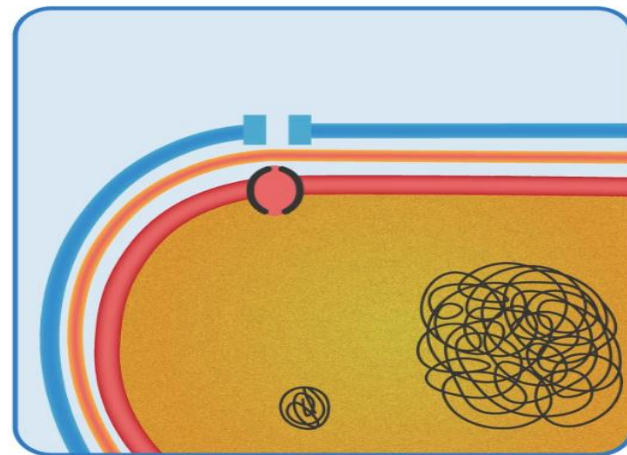


Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Биохимические механизмы антибиотикорезистентности

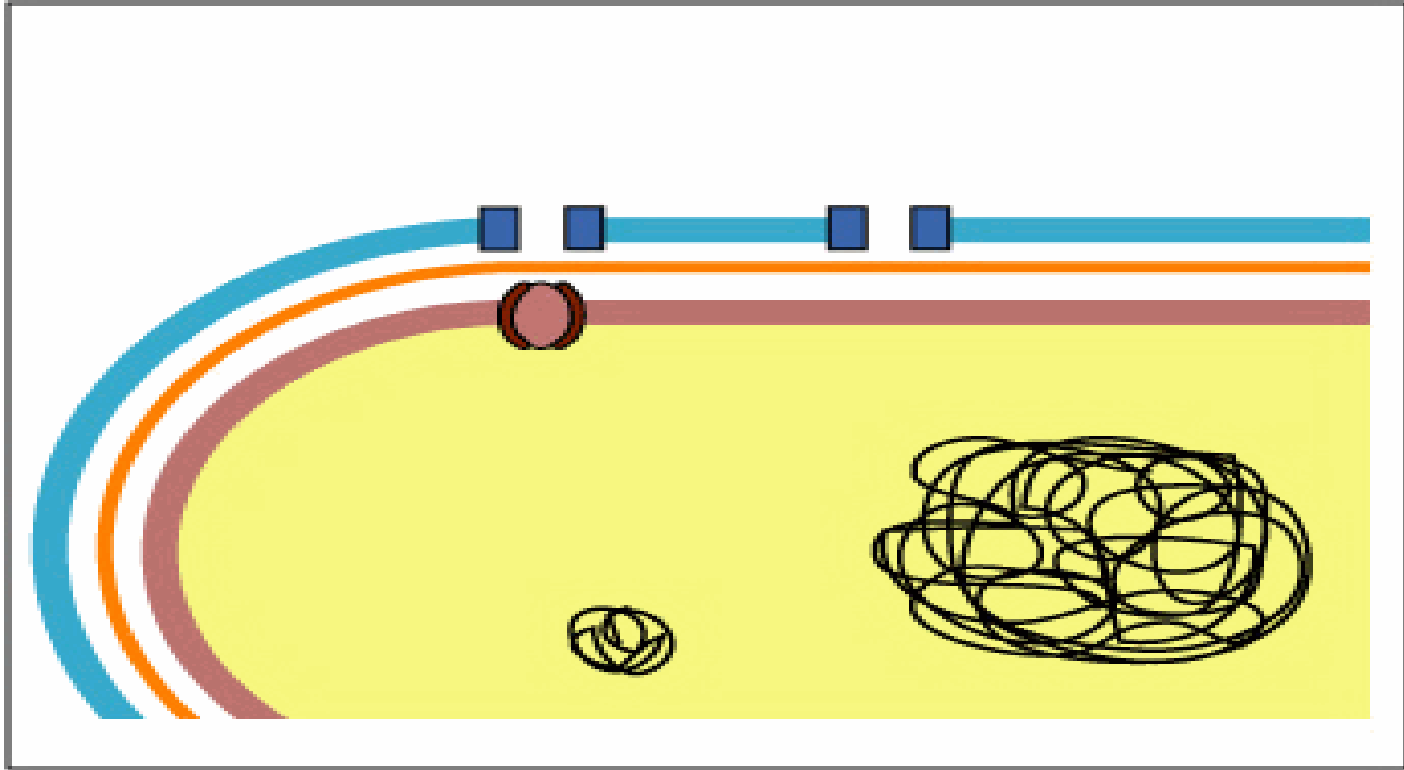


Эффлюкс



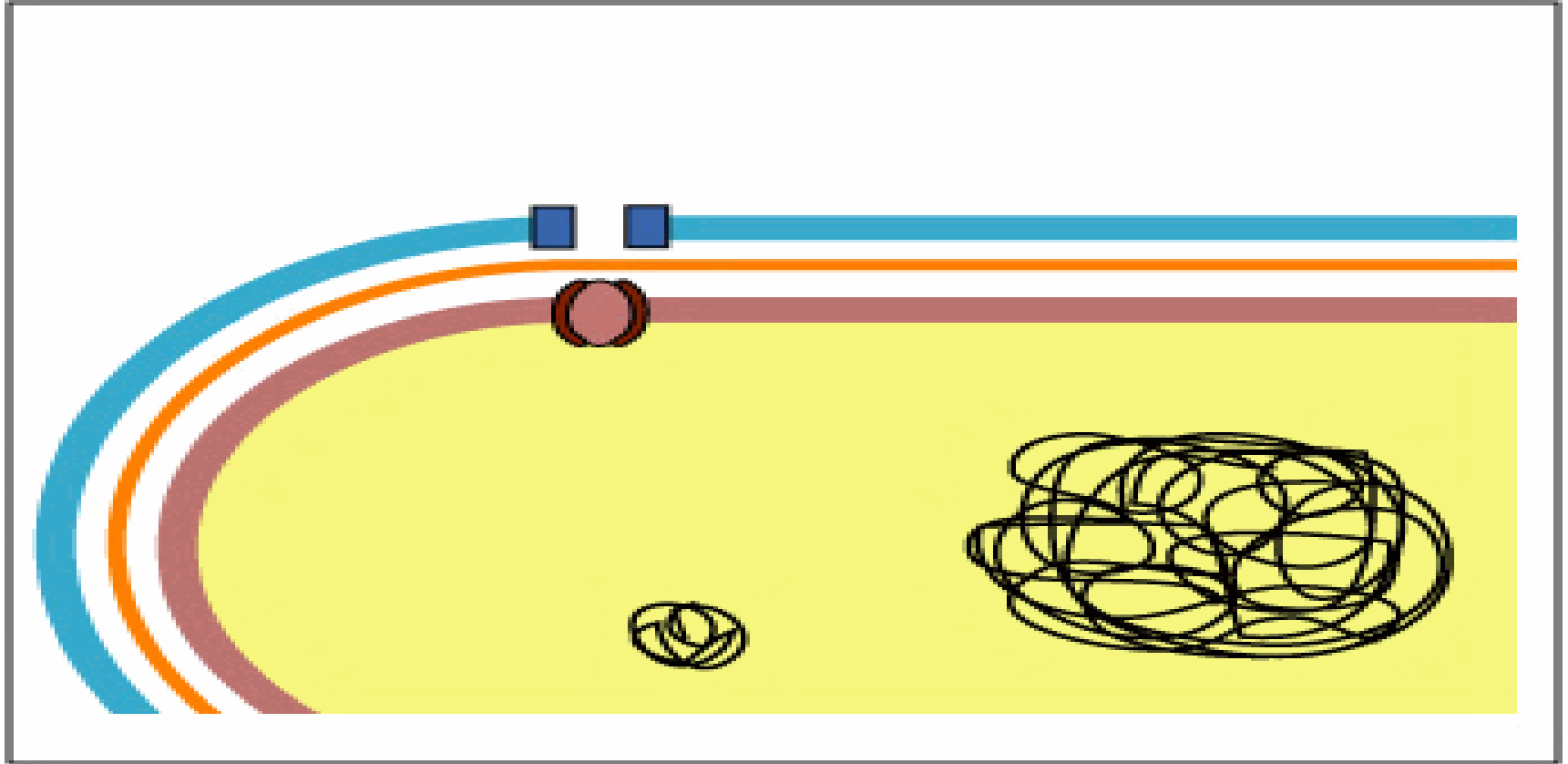
Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки

Механизмы возникновения резистентности



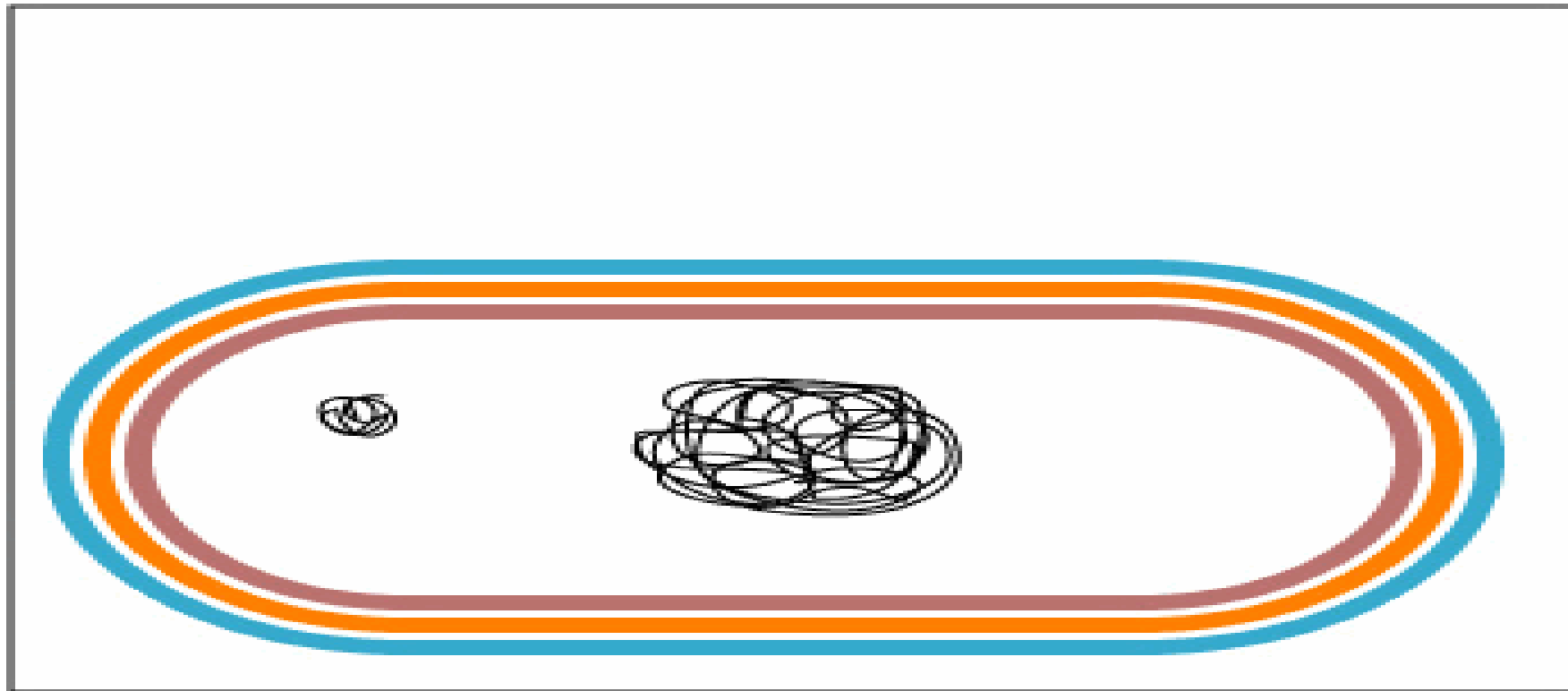
- Изменение структуры транспортных систем.

Механизмы возникновения резистентности



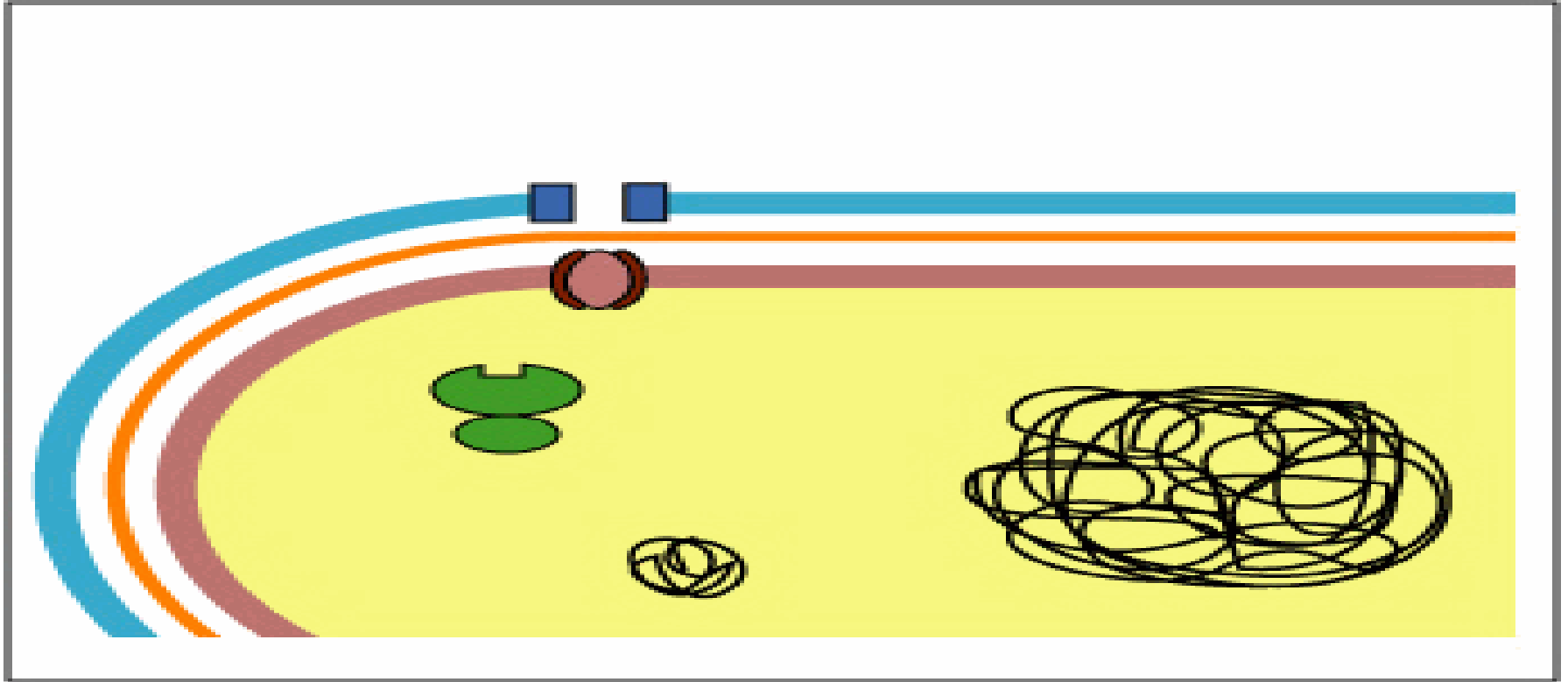
- Изменение проницаемости клеточных мембран

Механизм резистентности к аминогликозидам



- Важнейший механизм – ферментативный.
- Добавляются новые химические группы, которые инактивируют антибиотик:
- Метилирование
 - Ацетилирование
 - Фосфорилирование

Механизм резистентности к макролидам



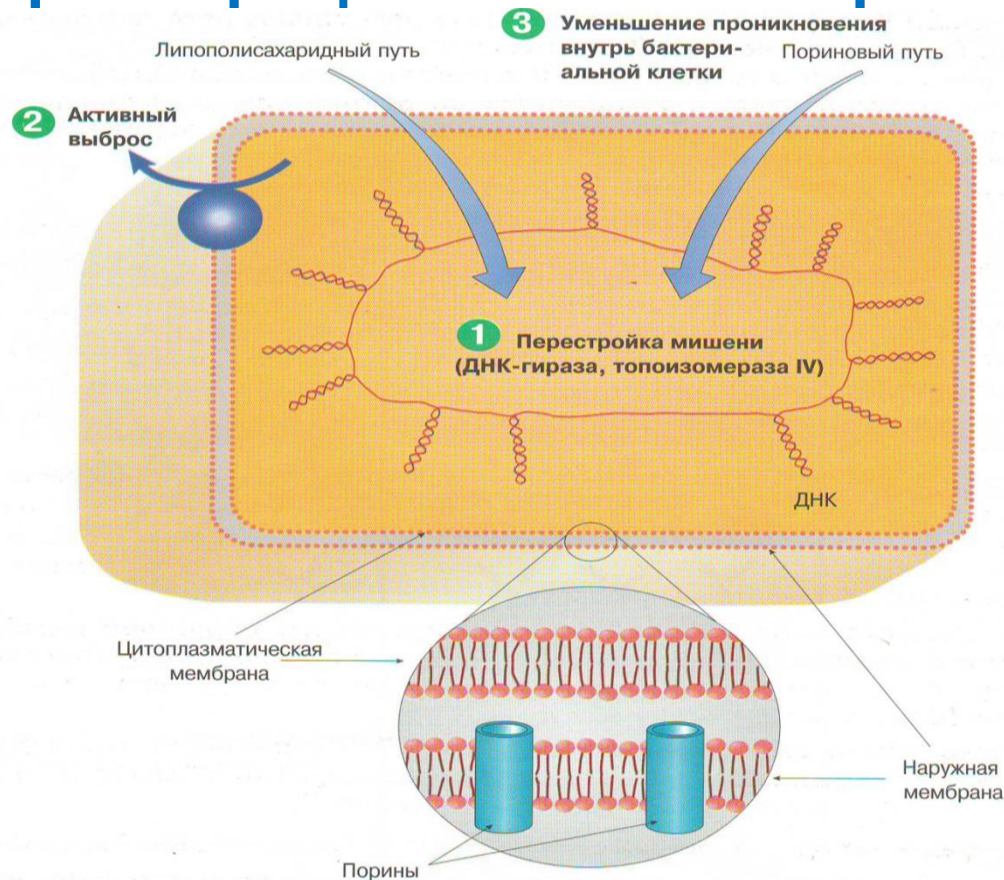
- Механизм резистентности к **макролидам ферментативный**, метилирование 2х адениловых остатков в 23S рибосомальной РНК, антибиотик не соединяется с рибосомой.

Механизм резистентности к фторхинолонов

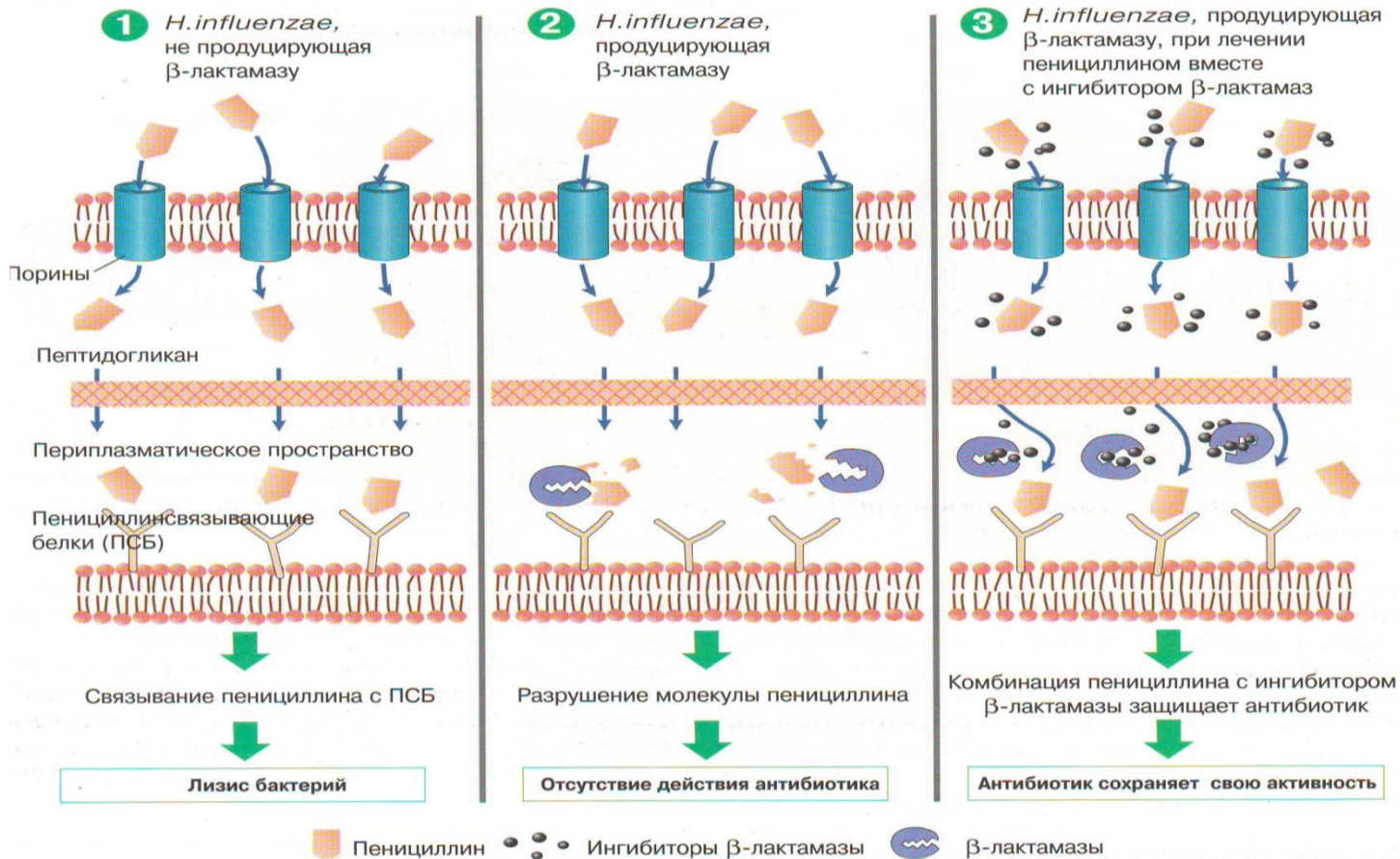


Изменение структуры-мишени ДНК-гиразы и топоизомеразы IV.

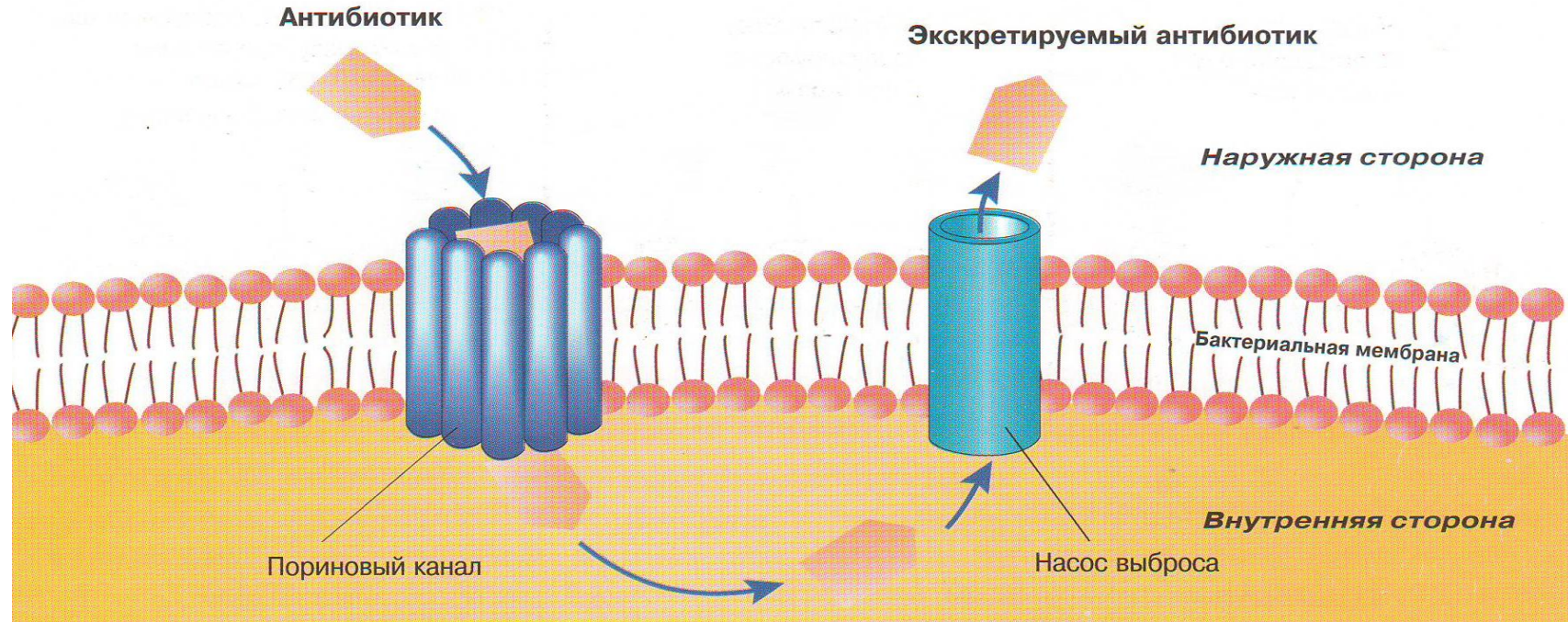
Три механизма устойчивости к хинолонам у грамотрицательных бактерий



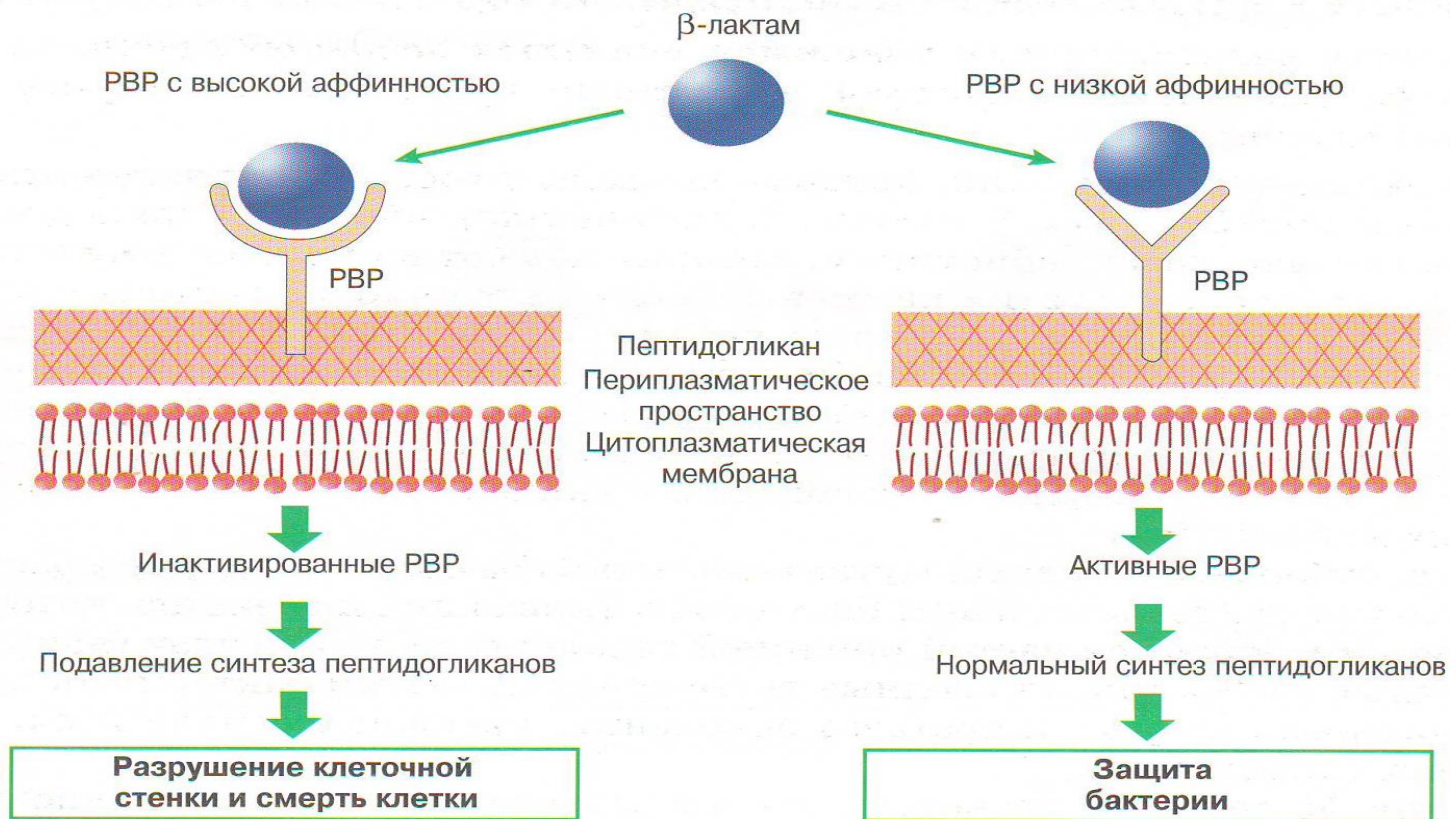
Инактивация пенициллина бактериями *H.influenza*, продуцирующих β -лактамазу



Активный выброс антибиотика ферментными системами как механизм устойчивости *E.coli* к фторхинолонам



Устойчивость *S.pneumoniae* к β -лактамам посредством перестройки мишени



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Патогенные микроорганизмы группы ESKAPE



- Enterococcus faecium
- Staphylococcus aureus
- Klebsiella spp. и Escherichia coli
- Acinetobacter baumannii
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacter spp.



до **70%**
внутрибольничных инфекций

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Бактерии критического уровня опасности



Acinetobacter baumannii	Все (или почти все) антибиотики, включая карбапенемы
Pseudomonas aeruginosa	Все (или почти все) антибиотики, включая аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны и карбапенемы
Enterobacteriaceae	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Бактерии высокого уровня опасности



Enterococcus faecium	*МЛУ, в том числе к ванкомицину
Staphylococcus aureus	MRSA, VRSA
Helicobacter pylori	Кларитромицин, левофлоксацин
Campylobacter	Азитромицин или ципрофлоксацин
Salmonella spp.	Цефтриаксон и ципрофлоксацин
Neisseria gonorrhoeae	Цефалоспорины, азитромицин, тетрациклин

*МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

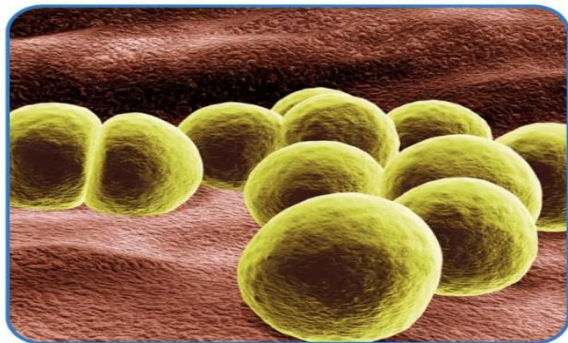
Бактерии среднего уровня опасности



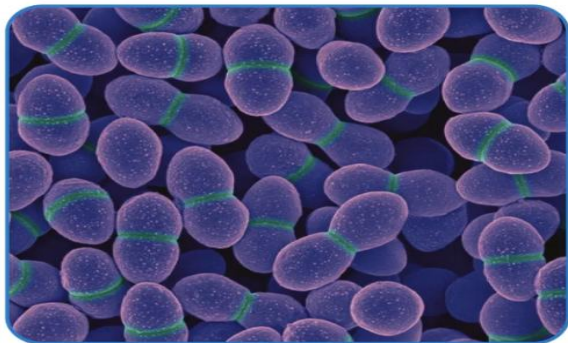
Streptococcus pneumoniae	Пенициллин, антибиотики группы эритромицина амоксициллин и азитромицин
Haemophilus influenzae	Ампициллин
Shigella spp.	Ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин, азитромицин

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Грамположительные резистентные штаммы



Staphylococcus aureus



Enterococcus spp.



Streptococcus pneumoniae

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Инфекции, ассоциированные с *S.aureus*



Доля в структуре возбудителей
нозокомиальных инфекций - 8.8%

- Инфекции кожи и мягких тканей
- Катетер-ассоциированные инфекции
- Инфекции костей и суставов
- Посттравматические/послеоперационные инфекции

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Практическое разделение стафилококков



Staphylococcus aureus

- Пенициллиночувствительный S. aureus
 - PRSA
 - MRSA
 - VRSA
- 

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

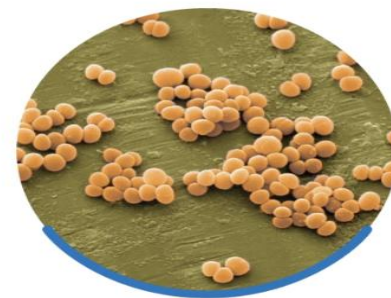
Пенициллиночувствительный *S. aureus*



- Ампициллин
- Амоксициллин
- Карбенициллин
- Азлоциллин



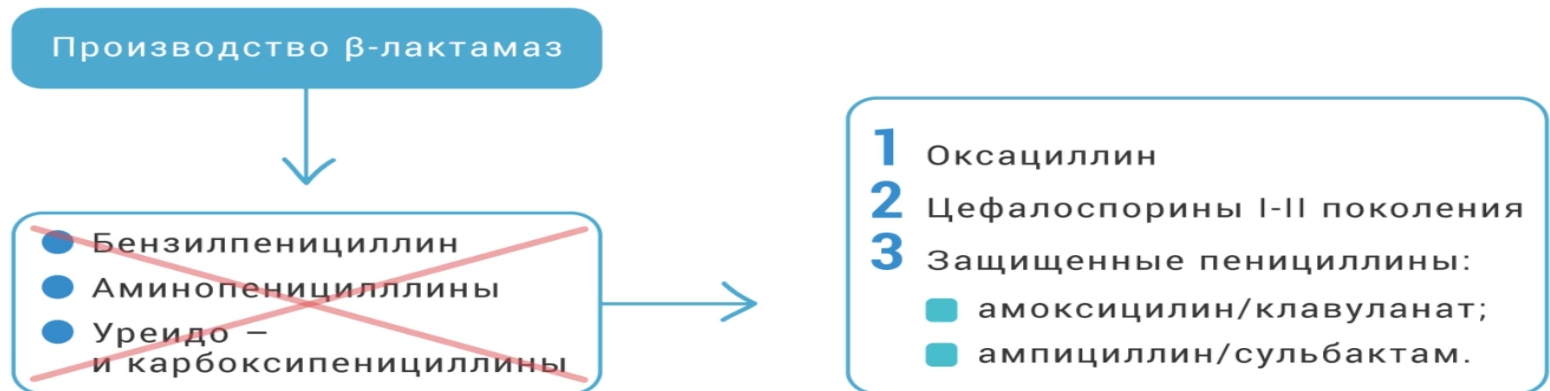
В настоящее время таких штаммов не существует!



Staphylococcus aureus

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Пенициллинорезистентный *S. aureus*



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Резистентные стафилококки - MRSA

Methicillin = оксациллин (ORSA)
Resistant
Staphylococcus
Aureus

Метициллин-чувствительные штаммы

«Зарождение пептидогликана»

ПСБ 2 и 3



Образование перекрестных связей

Метициллин-резистентные штаммы

«Зарождение пептидогликана»

ПСБ 2 и 3



ПСБ - 2'



Образование перекрестных связей

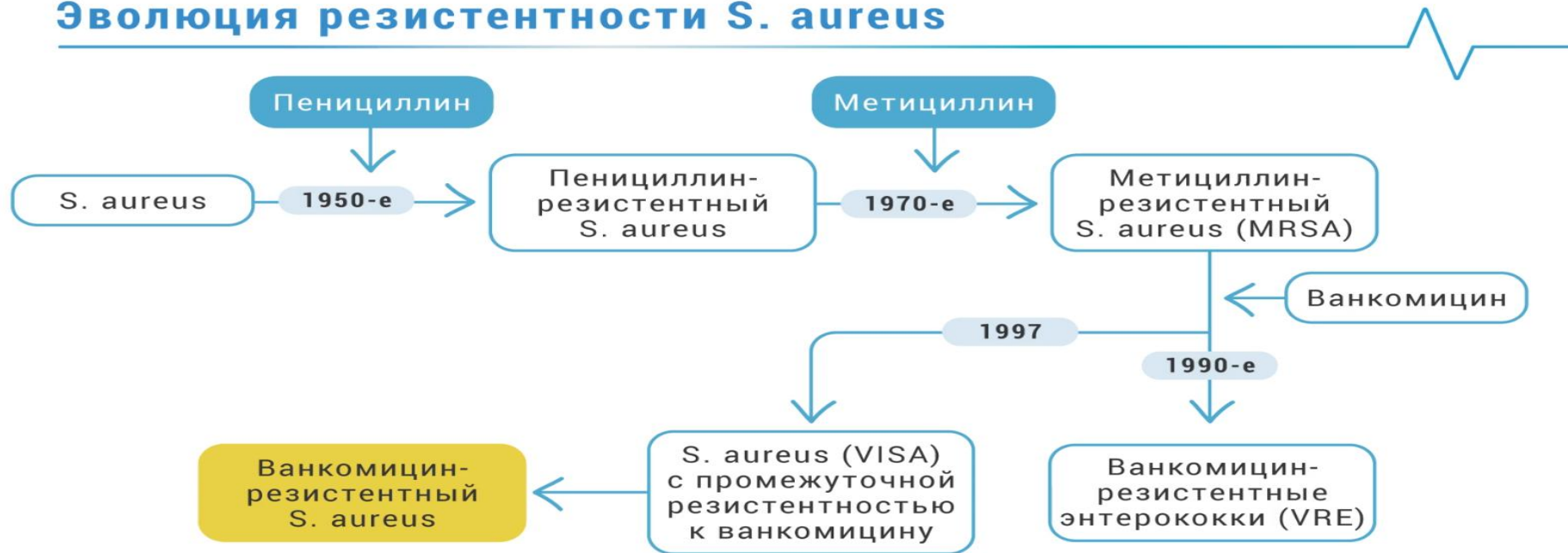
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Активность антибиотиков в отношении MRSA



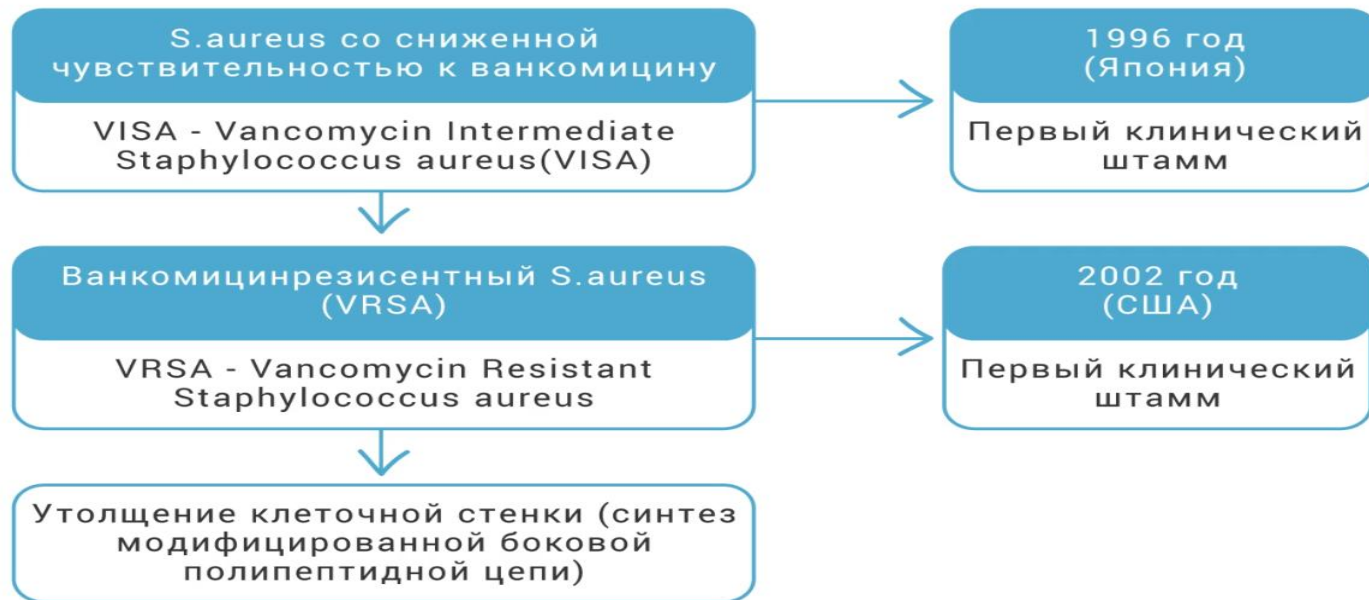
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Эволюция резистентности *S. aureus*



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Активность антибиотиков в отношении MRSA



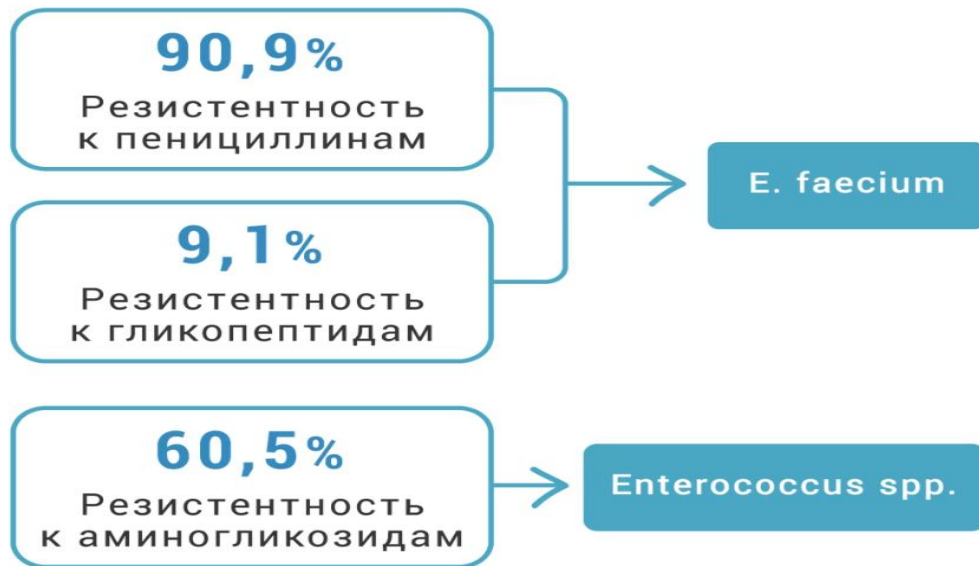
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Инфекции, связанные с *Enterococcus* spp.



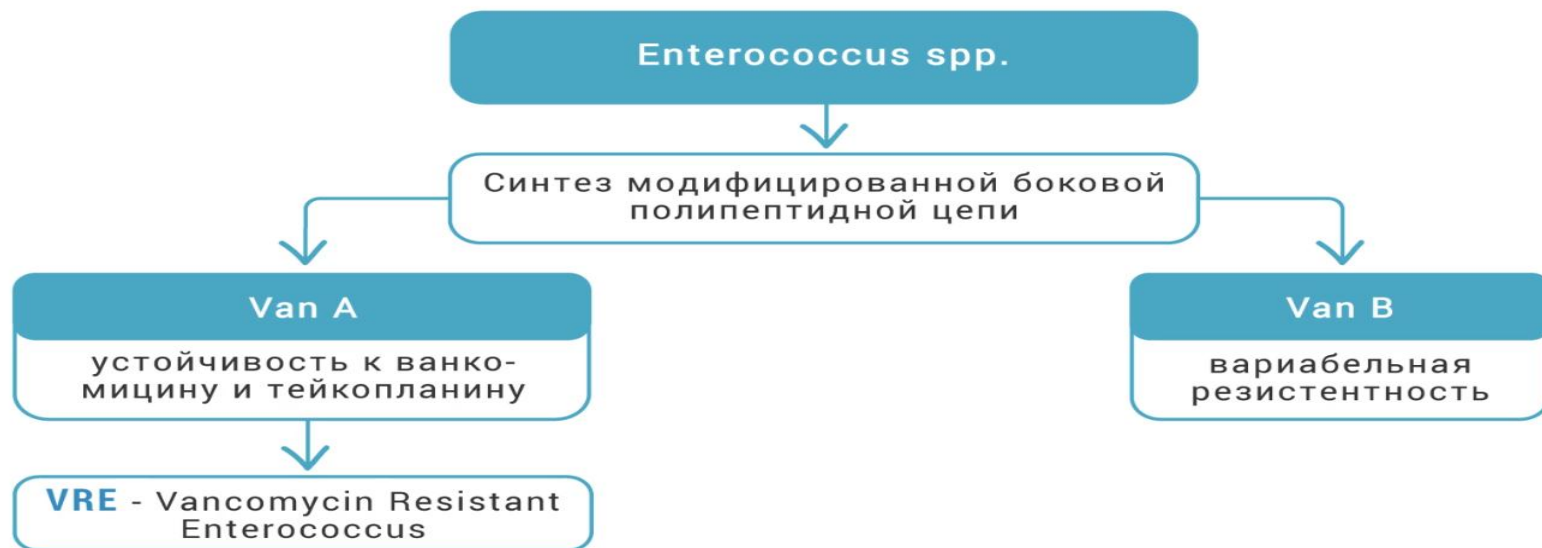
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Виды резистентности *Enterococcus* spp.



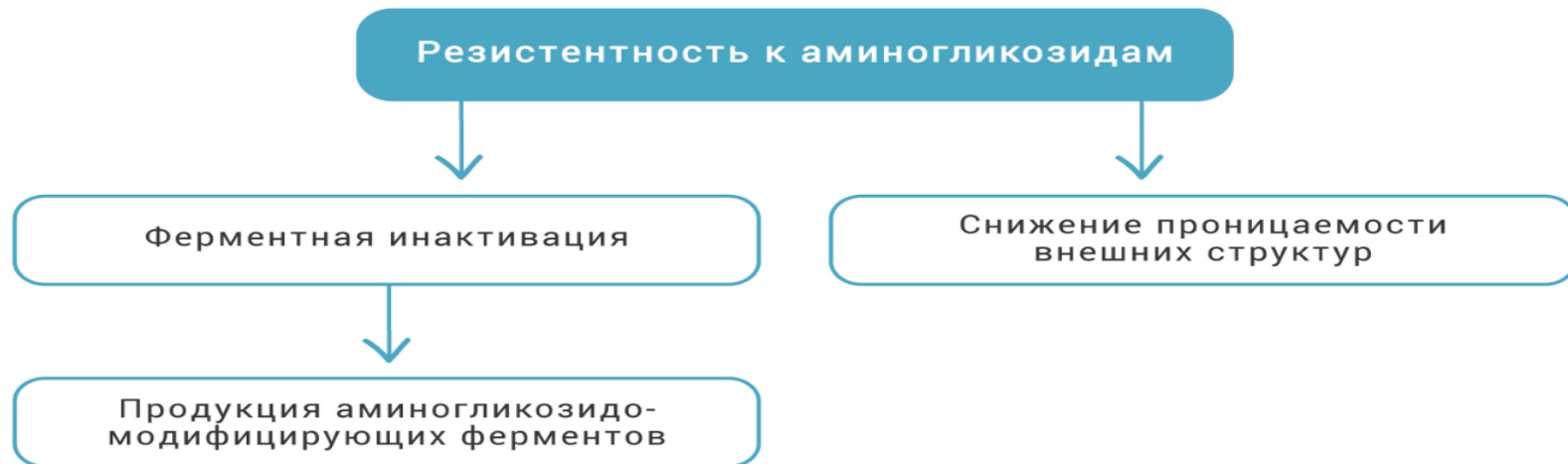
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизм возникновения резистентности к гликопептидам



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизмы резистентности к аминогликозидам



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизмы резистентности к аминогликозидам



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Виды резистентности *Streptococcus pneumoniae*



Полирезистентные пневмококки

- Устойчивость к пенициллину
- Устойчивость к макролидам
- Устойчивость к другим группам препаратов:
 - ко-тримоксазол;
 - тетрациклины.

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизм возникновения резистентности



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизмы возникновения резистентности к макролидам



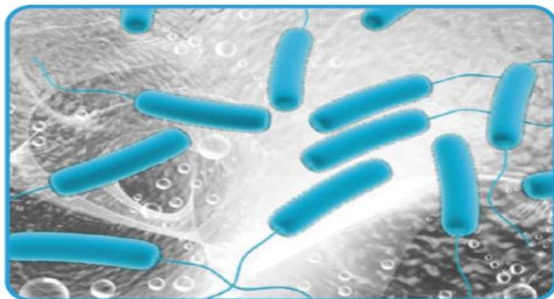
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизмы возникновения резистентности к макролидам



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Грамотрицательные резистентные штаммы



Pseudomonas aeruginosa



Enterobacteriaceae

*Стратегические и тактические вопросы рационализации применения
антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности*

Инфекции, связанные с *Pseudomonas aeruginosa*



**Доля изолятов среди всех возбудителей
нозокомиальных инфекций - 17,4%**

Устойчивость (в порядке убывания):

1,4% к колистину

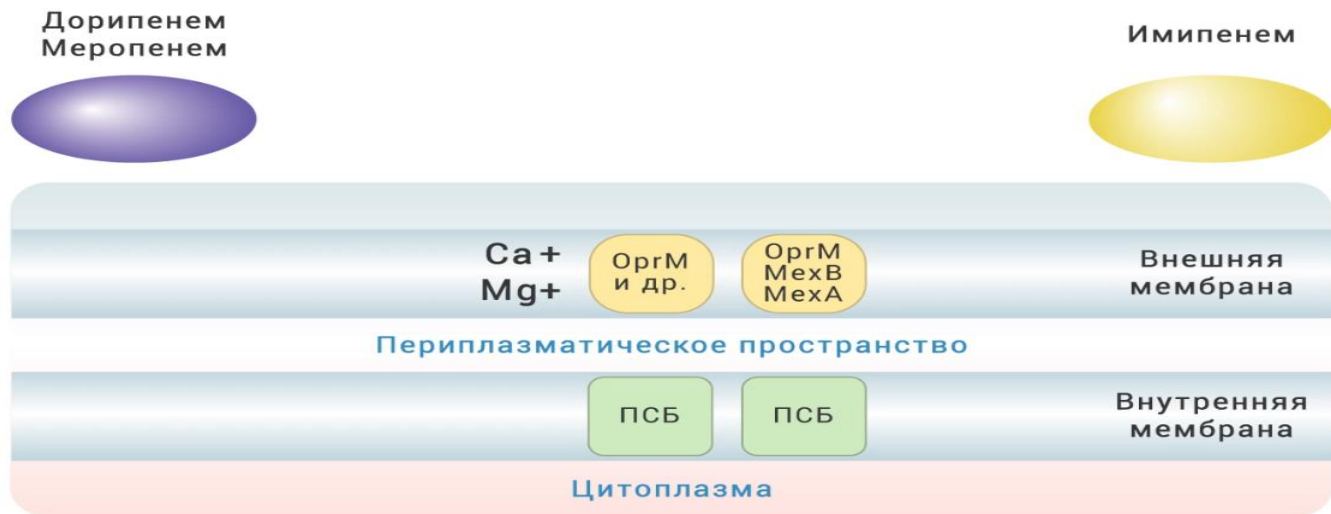
55,5% к меропенему

67,5% к имипенему

97,6% к тикарциллину/клавуланату

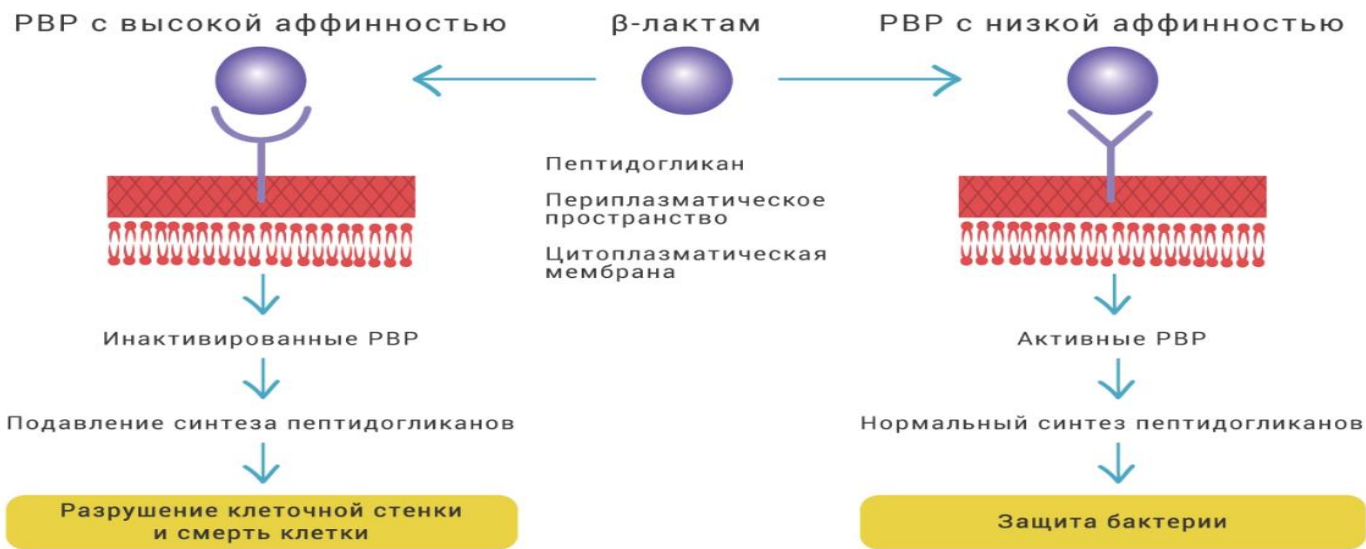
Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Устойчивость *P.aeruginosa* посредством нарушения проницаемости



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Устойчивость *P.aeruginosa* посредством модификации мишени



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Устойчивость *P.aeruginosa* посредством продукции бета-лактамаз

Международные клоны «высокого риска»:
CC235 (76,3%) и CC654 (21%)

Плазмидные бета-лактамазы
класса D



Пенициллины, цефалоспорины
I-III поколения

Хромосомные бета-лактамазы
класса B (карбапенемазы)



MBL - устойчивость,
кроме азтреонама (49%)
и полимиксинов (0%)

GES-5 - устойчивость,
кроме цефтазидима/авибактама
(11,9%) и полимиксинов (0%)

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Enterobacterales



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Механизмы резистентности Enterobacterales

Устойчивость
к цефалоспоринам



Распространение бета-лактамаз
расширенного спектра
(ESBL) - 67,8%

Устойчивость
к карбапенемам



Продукция различных
карбапенемаз (14,4%)



- Сериновые, группы OXA-48 (11,4%)
- Группы KPC (<0,1%)
- Металло-β-лактамазы (MBL) группы NDM-1

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Резистентные штаммы Enterobacterales



Стратегические и тактические вопросы рационализации применения антимикробных препаратов и преодоления антибиотикорезистентности

Заключение



БУДЬТЕ ЗДОРОВЫ!

Степаненко Ирина Семеновна,

e-mail: ymahkina@mail.ru

тел.: 8-903-325-20-98

<https://vk.com/id662919737> Ирина Степаненко

<https://vk.com/public208005497> группа **К АНТИБИОТИКАМ С УВАЖЕНИЕМ**