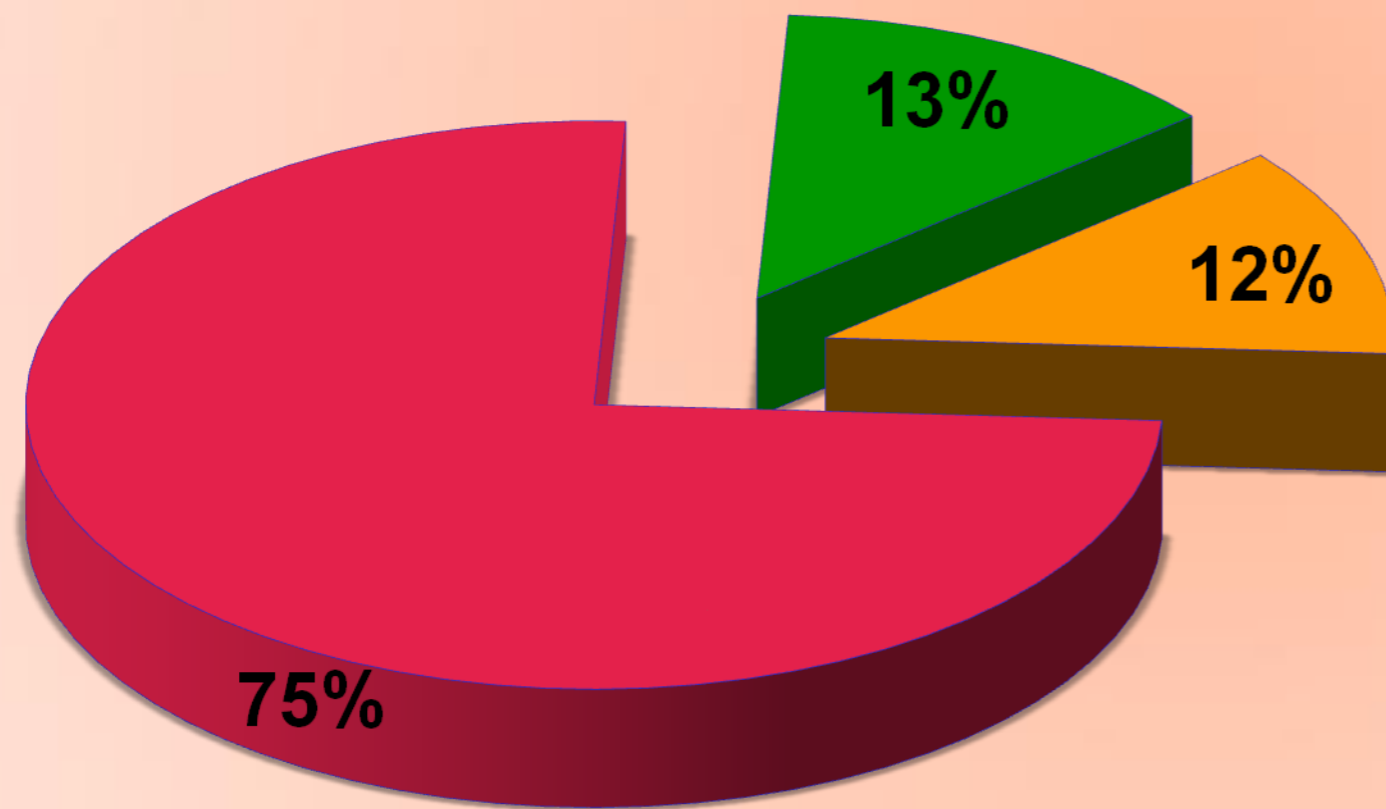


ПРОБЛЕМЫ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
ГРАМНЕГАТИВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ.

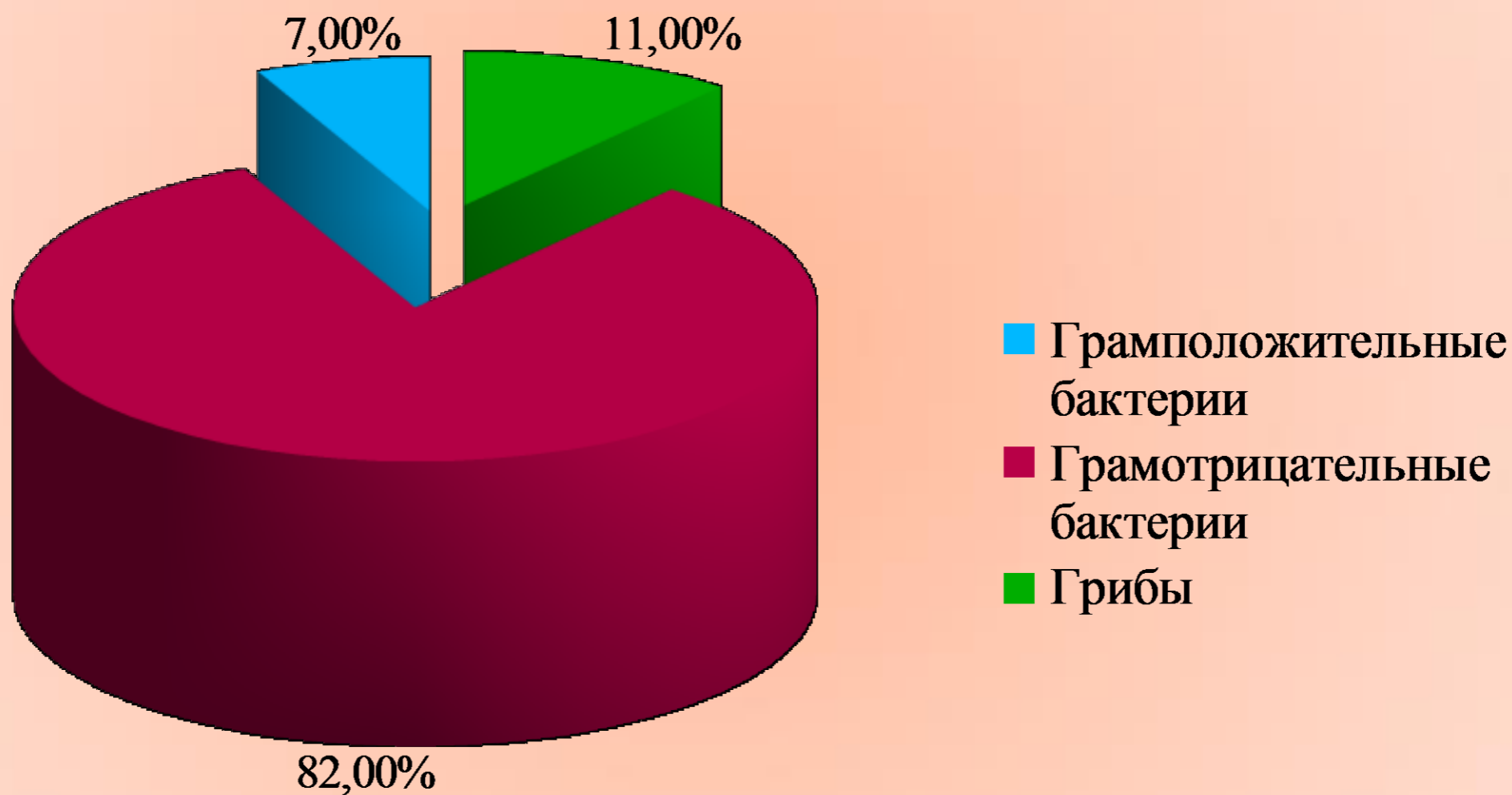
Куцевалова О.Ю.

Этиологическая структура возбудителей

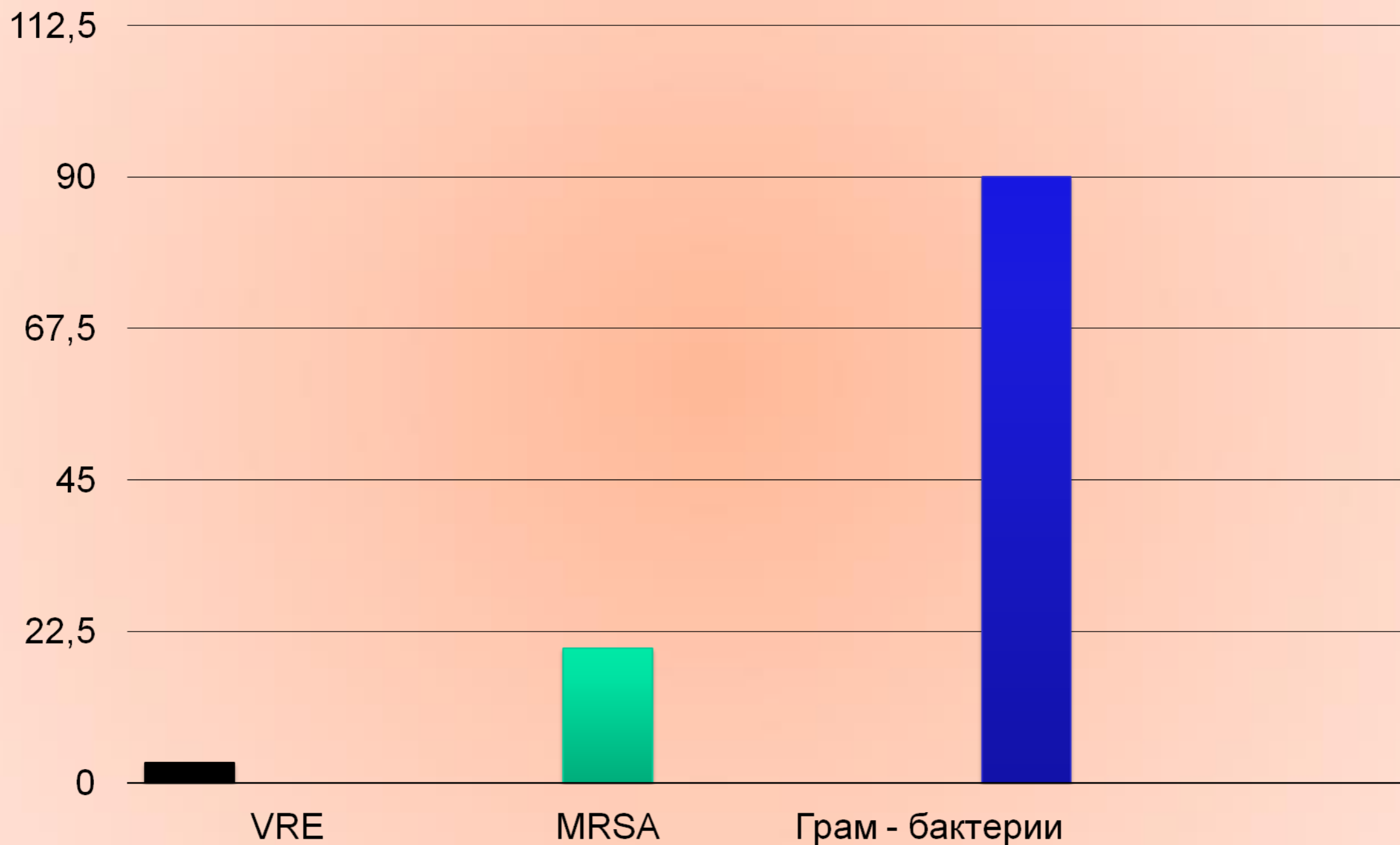
- Грампозитивные микроорганизмы
- Грамнегативные микроорганизмы
- Микромицеты



Основные возбудители инфекционного процесса в отделениях реанимации



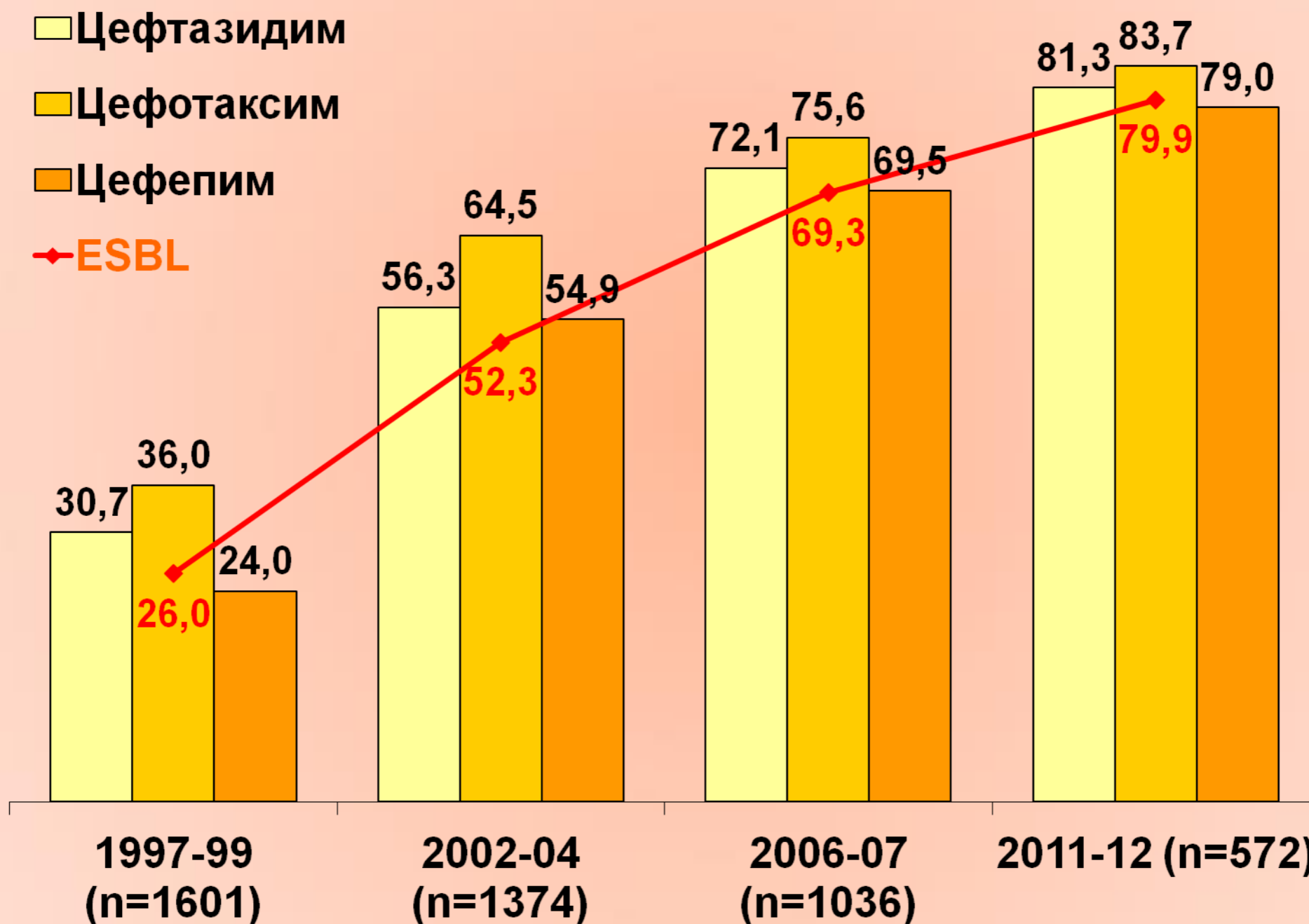
Проблемные микроорганизмы по мнению врачей (МАКМАХ, г. Москва 2015 г.)



Среди большого круга проблем, связанных с резистентностью к антибиотикам, наиболее значимыми является полирезистентность у грамотрицательных бактерий, обусловленная образованием этими бактериями β -лактамаз.

В арсенале врачей достаточно препаратов для того, чтобы справиться с грамположительной микрофлорой и не достаточно препаратов, да и те теряют свою активность против грамотрицательных бактерий.

Рост распространенности ESBL и устойчивости к цефалоспорином у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ



Обновленные данные НИИАХ
Sukhorukova M. et al. 20th ECCMID, P716

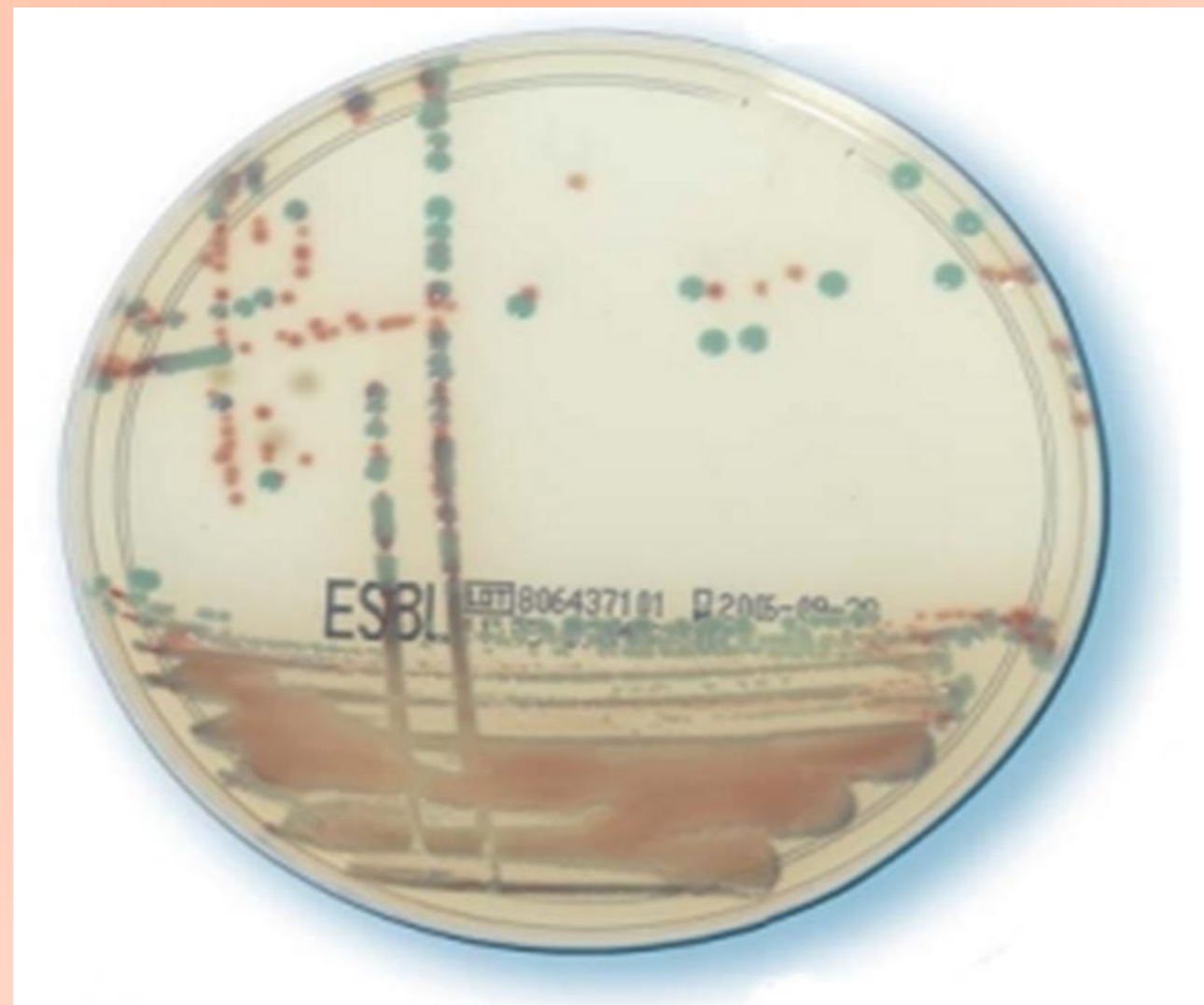
* нечувствительные штаммы (I+R), %
критерии EUCAST v.4.0 (2014)

БЛРС–маркер полирезистентности.

Штаммы вырабатывающие БЛРС, также часто имеют гены резистентности к АМП других классов (аминогликозидам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу), это подтверждается данными о высокой частоте ассоциированной резистентности у БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

За последние годы произошло увеличение до 40 % пациентов, носителей БЛРС изолятов, в анамнезе, не имеющих контакта со стационарами.

Следовательно, БЛРС циркулируют во внебольничных условиях.



Бета-лактамазы представляют обширную группу генетически и функционально различных ферментов, отличающихся способностью разрушать β -лактамные антибиотики, тем самым обеспечивая устойчивость к ним бактерий-продуцентов. Природная способность к продукции β -лактамаз характерна для многих видов микроорганизмов.

Однако наибольшую значимость в последнее время приобретает широкое распространение плазмидно кодируемых β -лактамаз, являющихся факторами вторичной (приобретенной) резистентности у изначально чувствительных микроорганизмов.

Если, до недавнего времени, при инфекции, вызванной БЛРС – продуцирующими микроорганизмами, гарантированно преодолеть барьер резистентности помогали карбапенемы- имипенема, меропенема и эртапенема и, в определенных случаях, цефоперазона/сульбактама - антибиотики выбора. Однако, за последние годы увеличилось количество тревожных сообщений о появлении микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам.

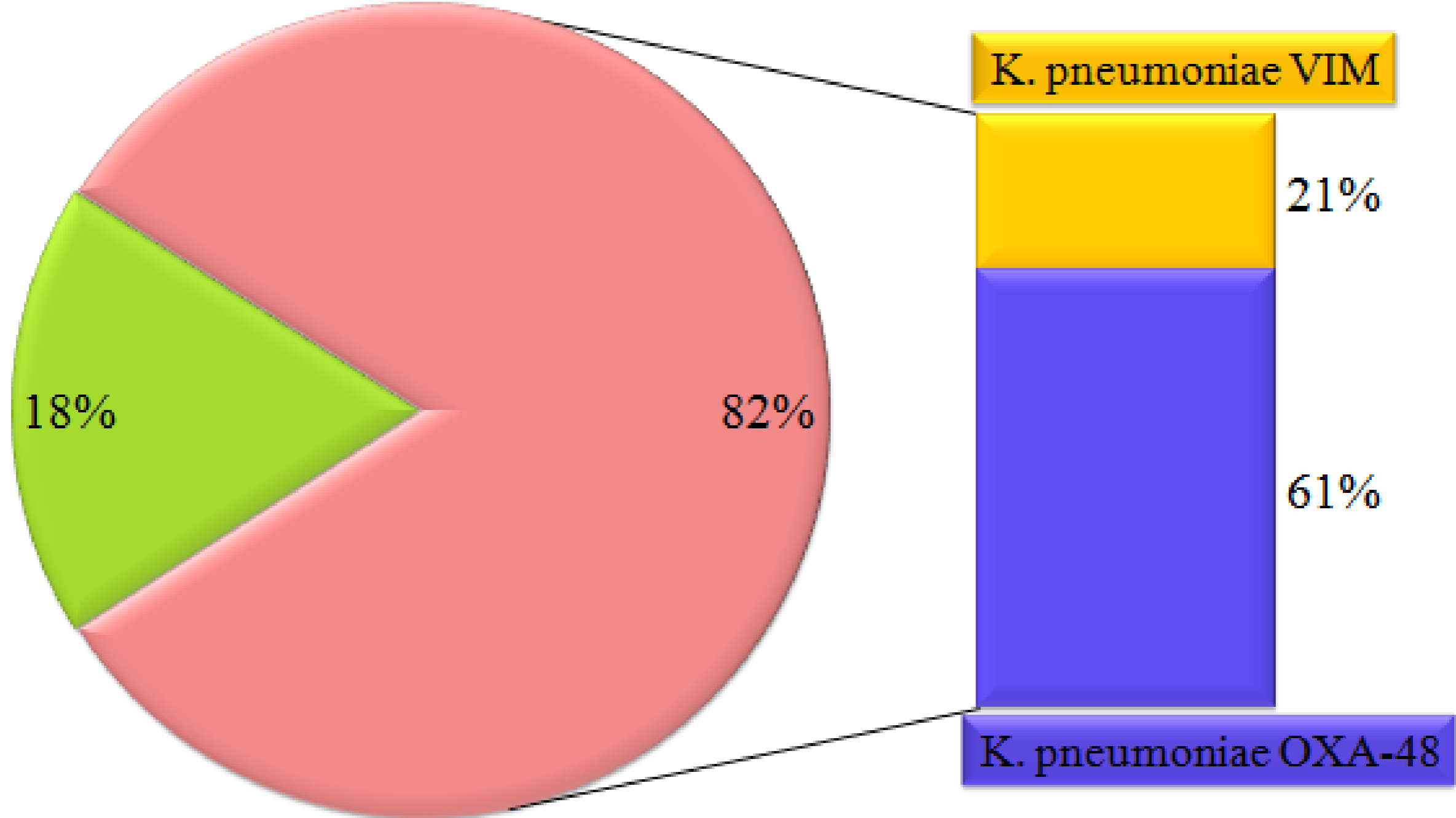
Результат микробиологического исследования

Клиническая больница № 1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России
(344023, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова 34, тел. 254-93-00)

Образец : 347/14
Дата/время учета: : 09.10.2014 13:37:16
Биоматериал : Мокрота
Изолят : 2
Микроорганизм : *Klebsiella pneumoniae*

РЕЗУЛЬТАТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АМП

	GN4F		
	Авт.учет		
	24 Ч.		
	09.10.2014		
	13:48:29		
<u>АМП</u>			
Азтреонам	> 16	R	
Амикацин	> 32	R	
Гентамицин	> 8	R	
Дорипенем	> 4	R	
Имипенем	> 8	R	
Левифлоксацин	> 8	R	
Меропенем	> 8	R	
Нитрофурантоин	> 64	NI	
Пиперациллин	> 64	R	
Пиперациллин/ Тазобактам	> 128	R	
Тайгециклин	4	NI	
Тетрациклин	8	I	
Тикарциллин/ Клавулановая кислота	> 64	R	
Тобрамицин	> 8	R	
Триметроприм/ Сульфаметоксазол	> 4	R	
Цефепим	> 32	R	
Цефтазидим	> 16	R	
Цефтриаксон	> 32	R	
Ципрофлоксацин	> 2	R	
Эртапенем	> 8	R	



Other Enterobacteriaceae CP

- Enterobacter sp.
- Citrobacter sp.
- E. coli
- K. oxytoca

K. Pneumoniae CP

Формирование вторичной (приобретенной) резистентности к бета-лактамным антибиотикам за счёт приобретения дополнительных бета-лактамаз, является характерным практически для всех видов бактериальных возбудителей.

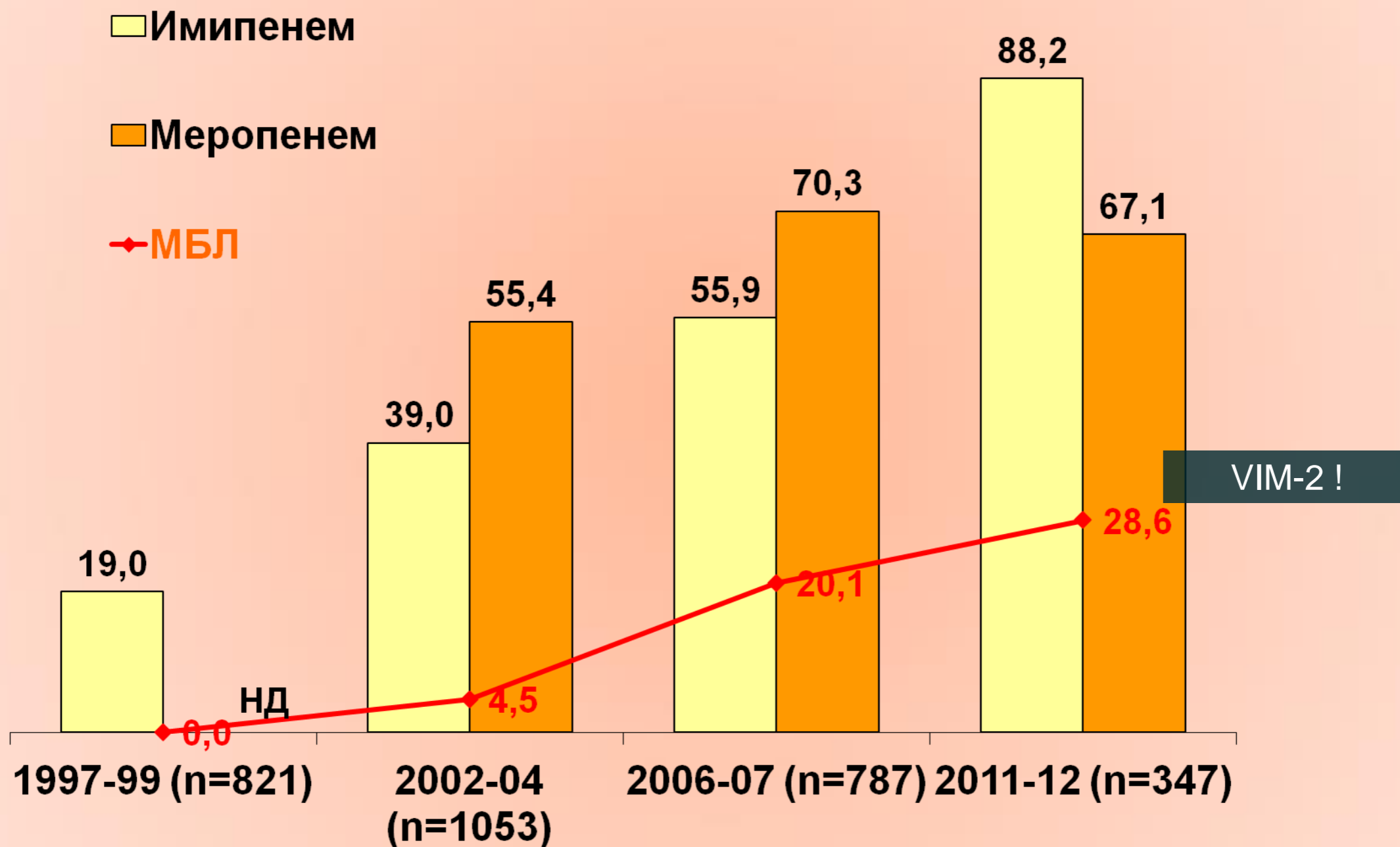
В настоящее время, среди наиболее важных вторичных плазмидно-кодируемых бета-лактамаз у представителей семейства *Enterobacteriaceae* и грамотригативных неферментирующих бактерий можно отметить следующие:

1. Бета-лактамазы расширенного спектра. Класса А энтеробактерий, обладают множественной лекарственной устойчивостью, в том числе к не-бета-лактамным препаратам. Сложность при рутинном выявления и связанный с этим риск клинической неэффективности;

2. Плазмидными цефалоспориназы (AmpC) энтеробактерий, представляют серьезную опасность в связи с широким спектром резистентности возбудителей, включая цефалоспорины III поколения и комбинации бета - лактамов с ингибиторами.

3. Металло-бета-лактамазы (МБЛ) класса В, гидролизуют практически все бета-лактамы, включая карбапенемы, сохраняют активность в отношении монобактамов.

Динамика устойчивости к карбапенемам и продукции МБЛ у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ



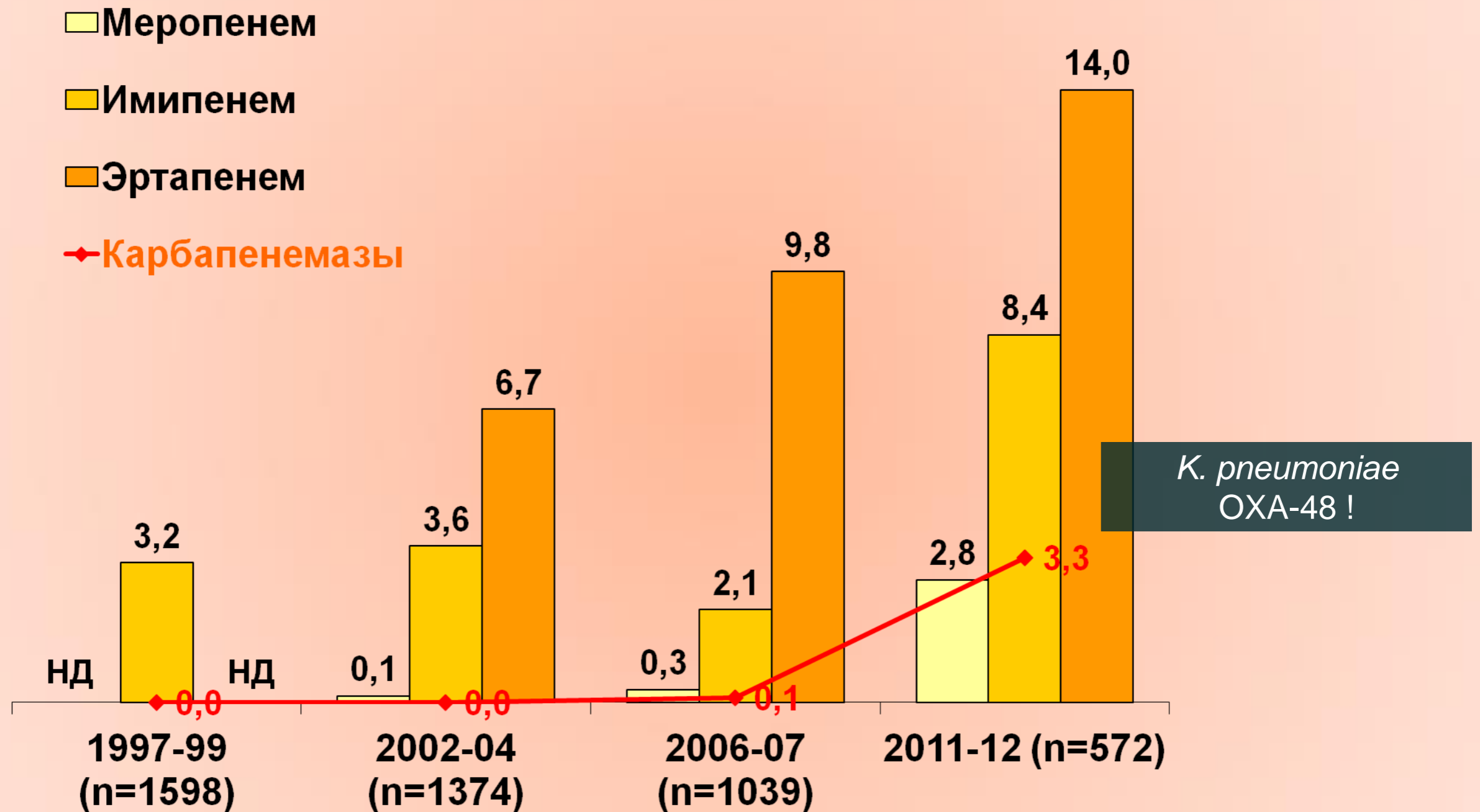
* нечувствительные штаммы (I+R), %
критерии EUCAST v.4.0 (2014)

Edelstein M. et al. Lancet Infect Dis. 2013 13(10):867-76
Skleenova E. et al. ICAAC 2013 C2-1092

4. Карбапенемазы класса А энтеробактерий (особенно ферменты КРС-типа), вызывают резистентность к карбапенемам у энтеробактерий, в частности у *Klebsiella spp.*;

5. Карбапенемазы класса D, выявление таких штаммов с помощью фенотипических и молекулярных тестов является важным, так как продукция этих ферментов обычно приводит к значительному повышению уровня резистентности к имипенему и меропинему и ведет к отсутствию терапевтического эффекта.

Динамика устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ



* нечувствительные штаммы (I+R), %
критерии EUCAST v.4.0 (2014)


1. КРС широко распространены среди ESBL.
2. Скрининг с имипенемом в качестве индикатора карбапенемаз позволяет обнаружить изоляты продуцирующие ОХА 48;

How we work...

K. pneumoniae carbapenemase producer different media

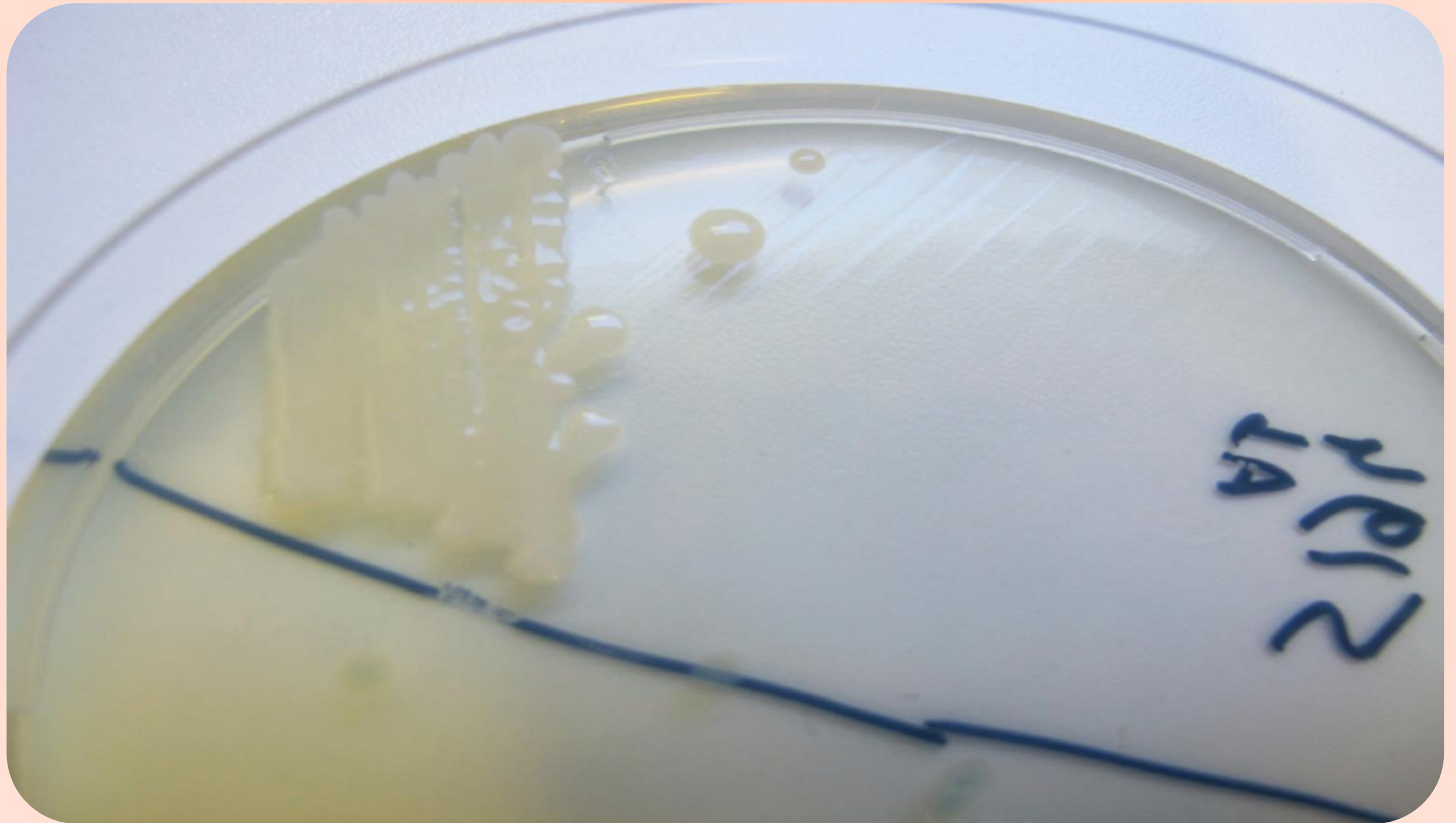
Streak rectal swab on

- ESBL detecting chromogenic media plus an ertapenem disk
- McConkey plus an meropenem disk

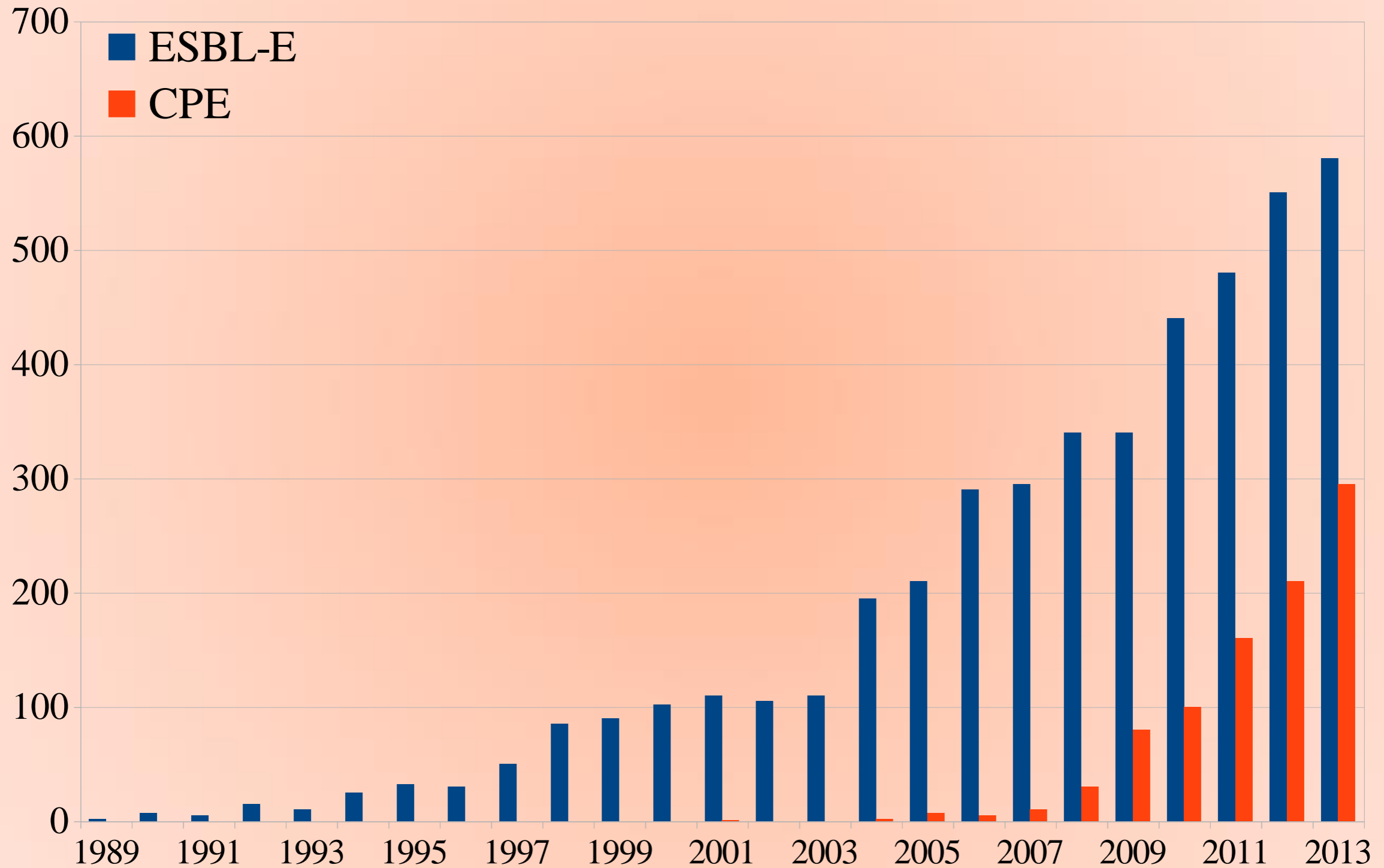


- ❖ OXA-48 strains may not grow on ESBL detecting chromogenic media: we check reduced susceptibility to MPM on McConkey
- ❖ *P. aeruginosa* is ertapenem resistant: we considered if is also Meropenem resistant on McConkey

CHROMagar™ KPC



Распространенность карбапенемаз среди энтеробактерий

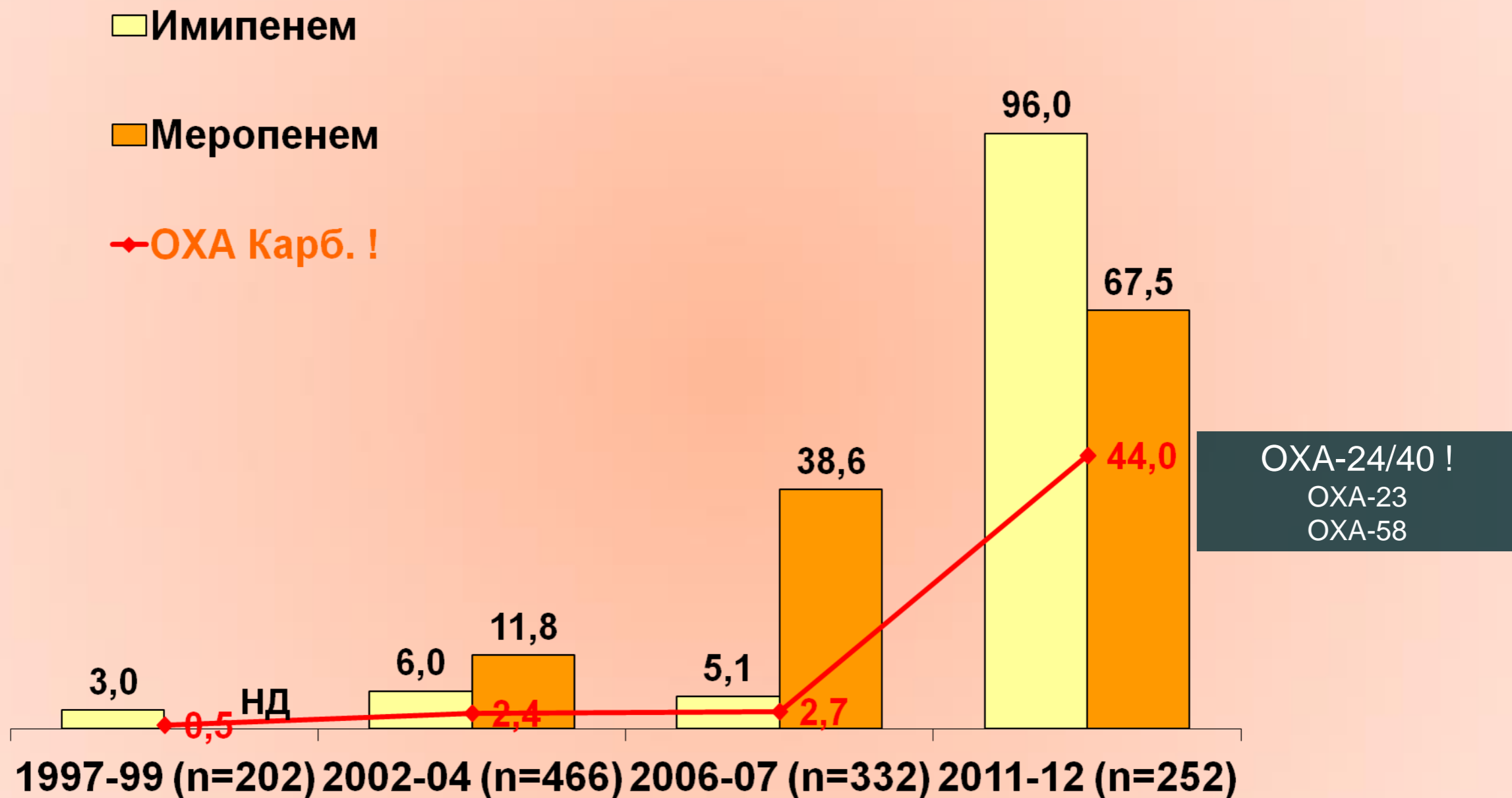


Возрастает распространенность генов карбапенемаз среди изолятов ESBL от больных;

Общая распространенность генов карбапенемаз значительно выше среди *K.pneumoniae*, чем среди *E.coli*;

Своевременное выявление и тем самым сдерживание ESBL, является ключевым в сдерживании карбапенем R ИЗОЛЯТОВ.

Динамика устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в РФ



* нечувствительные штаммы (I+R), %
критерии EUCAST v.4.0 (2014)

Проблема антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий обусловлены:

1. Приобретенными карбапенемами;
2. Частотой распространения;
3. Полирезистентностью бактерий, связанной с образованием этими бактериями β -лактамаз.

3. Приобретенными карбапенемами:

- продукция карбапенемаз – самый эффективный механизм резистентности к карбапенемам;
- данный механизм АБ – резистентности имеет особое клиническое и эпидемиологическое значение;
- возможности терапии инфекций, вызванных карбапенем – резистентными возбудителями, критически ограничены;
- опасность широкого распространения,

Вызывают опасение штаммы чувствительные к карбапенемам, но уже являющиеся носителями карбопенемаз, что приводит к неэффективной терапии карбапенемами.

Несвоевременная диагностика ведет к

назначению несвоевременной и неадекватной терапии тяжелых инфекций, увеличивает вероятность летального исхода. Поэтому очень важно на ранних стадиях заражения выявить тип антибиотикорезистентности, чтобы подобрать адекватную схему лечения и использовать наиболее эффективные антибактериальные препараты. В случае тяжелых инфекций это нужно сделать в кратчайшие сроки.

Многообразие β -лактамаз, их широкое распространение среди грамотрицательных бактериальных возбудителей инфекций и одновременно ведущая роль в формировании устойчивости к β -лактамным антибиотикам, диктует необходимость всестороннего изучения и внедрения в широкую практику надежных и максимально стандартизованных методов их диагностики.

Вместе с тем изучение разнообразия, свойств и эпидемиологии β -лактамаз является важной задачей микробиологических лабораторий, исследующих механизмы устойчивости к β -лактамам. Успех в решении этой задачи в значительной степени определяется возможностью комплексного использования современных фенотипических и молекулярно-генетических методов исследования, что в свою очередь будет способствовать успеху в лечении.