



# Проблемы резистентности бактерий в инфекционном контроле

**АЙКИМБАЕВ Алим Масгутович**

**Консультант НПЦСЭЭМ**

**Академик АПМ Казахстана,  
доктор медицинских наук, профессор**

**[alim.aikimbayev@mail.ru](mailto:alim.aikimbayev@mail.ru)**



# Введение

Составная часть программы инфекционного контроля – профилактика «**инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (Healthcare - associated infection (HAI))**» (синонимы – «внутрибольничные» и «нозокомиальные» инфекции).

Своевременное выделение и идентификация возбудителя заболевания с изучением его чувствительности к антибактериальным препаратам в динамике является необходимым условием выбора оптимального антибиотика и разработки рациональной тактики этиотропной терапии.

Особенно большое значение имеет определение чувствительности к антибиотикам тех возбудителей, которые быстро приобретают устойчивость (**стафилококки, возбудители дизентерии** и др.), или при использовании антибиотиков, к которым в процессе лечения быстро развивается устойчивость (**аминогликозиды, макролиды** и др.).



# Антибактериальная терапия

Учитывая сложности лечения нозокомиальных инфекций у больных (тяжесть состояния, нередко полимикробный характер инфекции, частое выделение возбудителей с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам), для проведения адекватной и эффективной антибактериальной терапии необходимо соблюдать следующие положения:

- ❖ лечение следует начинать неотложно при документации инфекции;
- ❖ лечение должно быть обязательно программируемым и стандартизованным;
- ❖ лечение, как правило, носит эмпирический характер, по крайней мере, на начальном этапе;
- ❖ первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии проводится в течение 48 часов после начала лечения по уменьшению выраженности лихорадки, интоксикации и динамике респираторного индекса;
- ❖ лечение должно проводиться под обязательным бактериологическим контролем.

# Антибиотикорезистентность

Ученые фиксируют возвращение старых инфекций (туберкулез, малярия, лейшманиоз, сифилис) и появление новых (около 150 вирусов и бактерий «опознано» в 21 веке).

Выпуск эффективных антибиотиков за последние 30 лет снизился почти в восемь раз. По причине резистентности к лекарствам в мире ежегодно гибнут миллионы людей.

ВОЗ: более 200 тысяч новорожденных ежегодно погибают из-за супербактерий в крупных медицинских центрах, где микробы в большей степени склонны к развитию антибиотикорезистентности. Около 40% случаев инфекционных заболеваний у новорожденных не поддаются стандартному лечению.



# Информированность населения

В России, как показали результаты 1007 онлайн-опросов, две трети респондентов (67%) ошибочно полагают, что антибиотиками можно лечить простуду и грипп.

Более четверти (26%) считают, что с улучшением самочувствия надо прекратить прием антибиотиков, а не доводить курс лечения до конца. При этом эксперты ВОЗ отмечают, что показатель знакомства с термином «устойчивость к антибиотикам» среди россиян высокий — 82%.

О том, что они принимали антибиотики в последние 6 месяцев, сообщили 56% опрошенных, столько же респондентов сказали о том, что последний курс им был прописан врачом или медсестрой.

ВОЗ опубликовала результаты исследований, проведенных в 12 странах об итогах информационной кампании «Антибиотики: используйте осторожно».

Необходимо повысить информированность населения о причинах и

# Антибиотики в животноводстве

Проблеме XXI века - антибиотикорезистентности - человечество обязано в частности неоправданному употреблению антибактериальных препаратов при вскармливании животных. Употребляя их мясо, мы создаем новые, устойчивые к лекарствам бактерии.

Борьба с использованием антибиотиков и ее отсутствие приводят к одному и тому же результату - резистентные бактерии попадают в пищевую цепочку и чтобы контролировать резистентность у человека, надо замедлить ее развитие у животных.

Это возможно, хоть и непросто, поскольку животные получают намного больше антибиотиков, чем люди, а численность животных на фермах гораздо больше численности населения на планете.

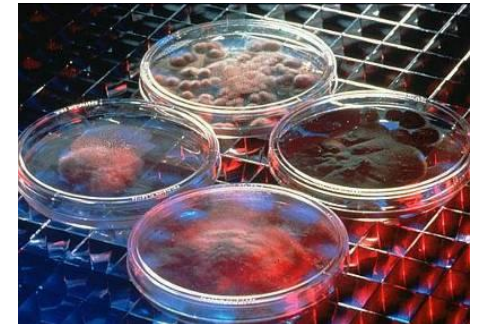


# Контроль антибиотикорезистентности

После того, как страны Северной Европы сократили использование антибиотиков в животноводстве (последние 15 лет в ЕС запрещено использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста), произошло резкое и стремительное снижение уровней резистентных бактерий у животных.

ВОЗ настоятельно рекомендует вводить систему регулирования оборота лекарственных средств, введение рецептурного режима отпуска антибиотиков, а также наращивание лабораторной базы стационаров с целью выявления и контроля за антибиотикорезистентными штаммами.

ВОЗ также хотела бы видеть увеличение степени взаимодействия между странами и развитие медицинских инноваций – от всех заинтересованных сторон.



# Меры борьбы с антибиотикорезистентностью

На борьбу с супербактериями ежегодно тратится до 100 трлн. долларов. Согласно представленным данным, каждый год устойчивые бактерии вызывают гибель около 700 тысяч человек. В скором времени эта цифра может увеличиться до одного миллиона.

Медики постоянно совершенствуя формулу антибиотиков. Но инфекция начинает приобретать к ним устойчивость. В начале прошлого века пенициллином можно было уничтожить практически любую бактерию. Сейчас этот антибиотик совсем не действует на микрофлору.

Резистентность к противомикробным препаратам больше всего влияет на страны с низким и средним уровнем дохода. Единственный выход из ситуации – разработка новых антибиотиков. Других вариантов пока нет.





# Типы устойчивости

**В зависимости от механизма возникновения устойчивости различают три ее основных типа.**

- 1. Природная**
- 2. Приобретенная**
- 3. Трансмиссивная**

**Природная, или видовая, устойчивость** обусловлена свойствами антибиотика и микроорганизма.

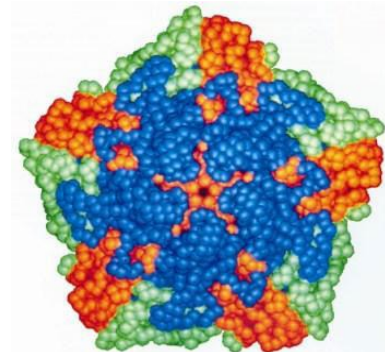
Примером такой устойчивости может служить резистентность **грамотрицательных бактерий** к бензилпенициллину, **возбудителя чумы** к эритромицину и полимиксину, **бактерий** к противогрибковым препаратам.

# Типы устойчивости

**Приобретенная устойчивость** основана на изменении генома бактериальной клетки в результате мутаций (индуцированные мутации).

Резистентность может возрасти при контакте с антибиотиком. Антибиотикоустойчивые варианты (мутанты) встречаются в микробной популяции с частотой от  $10^9$  до  $10^{13}$ .

Появление устойчивости синегнойной палочки к дезинфицирующему средству сопровождалось ростом устойчивости к ципрофлоксацину (Ирландия)



# Типы устойчивости

## Трансмиссивная лекарственная устойчивость.

Возможность переноса устойчивости внехромосомными элементами (плазмиды).

Плазмиды, ответственные за передачу устойчивости, могут содержать детерминанты резистентности одновременно к нескольким антибиотикам.

Резистентность обусловлена передачей генетического материала (как хромосомного, так и внехромосомного) от одной клетки микроорганизма к другой.

Известны три механизма передачи устойчивости — **трансформация, трансдукция и конъюгация.**



# Передача устойчивости

**Трансформация** — процесс передачи ДНК-содержащего материала из лизированных донорских клеток к микроорганизмам — реципиентам. При этом могут передаваться как целые молекулы ДНК, так и их фрагменты.

**Трансдукция** — передача генетического материала, детерминирующего устойчивость, с помощью фагов. При этом типе передаются лишь небольшие участки генома, а частота трансдукции невысока.

**Конъюгация** — половой процесс у бактерий, связанный с передачей генетического материала при прямом контакте клеток через плазматические мостики («пили»).

# Механизм устойчивости

В естественных условиях мутации не являются направленными и не связаны с воздействием антибиотиков, которые играют роль лишь селективных агентов, которые обеспечивают элиминацию чувствительных особей популяции, преимущественному выживанию и распространению устойчивых клеток, которые начинают преобладать в качестве возбудителей инфекционного процесса.

Устойчивые штаммы микроорганизмов часто обладают **пониженной вирулентностью**. Но в экспериментах по направленной изменчивости можно получать мутанты разных типов (**плазмидная, хромосомная, комплексная устойчивость, вирулентность**), использовать при этом дополнительные селективные агенты (**кортикостероиды**).

**Типы развития устойчивости (стрептомициновый, пенициллиновый)**

**Толерантность макроорганизма к дозам антибиотиков (30 мкг/мл).**

# Типы устойчивости

Устойчивость микроорганизмов носит строго специфический характер в отношении отдельных антибиотиков или родственных групп препаратов.

Антибиотикам близкой химической природы свойственна полная или частичная перекрестная устойчивость.

Возможность перекрестной устойчивости необходимо учитывать в клинике при комбинированной терапии, а также замене одного лекарственного вещества другим (составление прогноза).

# Механизмы устойчивости

1. Образование устойчивыми штаммами специфических ферментов, инактивирующих или разрушающих антибиотик.
2. Изменение проницаемости клеточной стенки или блокирование ее активных транспортных механизмов.
3. Нарушение обменных процессов в бактериальной клетке, изменение внутриклеточных акцепторов — рибосом, ферментов и др., следствием чего является нарушение связывания антибиотика.

# Механизмы устойчивости

**Инактивация** антибиотиков бактериальными ферментами - специфические ферменты  $\beta$ -лактамазы (пенициллиназа), гидролизуют  $\beta$ -лактамное кольцо пенициллинов с образованием лишенных антибактериальной активности продуктов.

Чувствительность к антибиотикам зависит от локализации воспалительного процесса. Например, микроорганизмы расцениваются как устойчивые при локализации процесса в ткани, где концентрация антибиотика вследствие его плохого проникновения может быть недостаточной для подавления роста.

Тот же штамм возбудителя будет чувствительным к действию препарата при создании очага инфекции более высоких концентраций (например, при введении антибиотика непосредственно в очаг — в плевральную, брюшную полость, в рану; при инфекциях мочевыводящих путей — в условиях создания в моче высоких концентраций препаратов и др.).

**Концевой тип кровообращения** в лимфоузлах, костном мозге.

**Направленный клеточно-ассоциированный транспорт антибиотиков.**



# Степень устойчивости

Степень чувствительности к антибиотикам по минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в ЕД и мкг

Антибиотик	Чувствительные	Умеренно чувствительные	устойчивые
Пенициллин (ЕД/мл)	до 0,5	0,5 - 1	> 1
Стрептомицин (мкг/мл)	до 5	5 - 10	> 10
Тетрациклин (мкг/мл)	до 5	5 - 10	> 10
Хлорамфеникол (левомицетин) (мкг/мл)	до 15	15 - 25	> 25

# Новые проблемы антибиотикоустойчивости

Австралийские ученые обнаружили новую супербактерию, устойчивую к действию антибиотиков, которая способна скрывать себя под покрытием из генетического материала. Такая бактерия-фантом класса Carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) обуславливает летальность среди инфицированных больных в 50% случаев.

В 2013 году CDC выпустил предупреждение о повышении уровня случаев заражения CRE-бактериями в американских больницах.

Фантомные бактерии обнаружены на территории Бахрейна, Кувейта, Омана, Катара, Саудовской Аравии и ОАЭ. Такие супербактерии могут достаточно быстро распространиться по всему миру, поскольку Ближний Восток на сегодняшний день признан одним из наиболее популярных направлений медицинского туризма.

**Оритаванцин** — одна доза нового антибиотика, действующего после однократного приема длительное время, справляется с резистентными бактериями, стандартная терапия для борьбы с которыми требовала инфузий дважды в день сроком до 10 дней.

# Новые проблемы антибиотикоустойчивости

В Китае нашли ген, отвечающий за неуязвимость к колистину — антибиотику из класса полимиксинов, которые считаются антибиотиками «последнего рубежа»: их применяют, когда другие классы препаратов уже не способны уничтожить опасные микроорганизмы.

Новый ген уже встречается в организме южнокитайских животных, и недавно начал фигурировать и в болезнях человека. Об этом сообщается в журнале *Lancet Infection Diseases*.

До последнего времени грамотрицательные бактерии, приобретая устойчивость к антибиотикам, оставались уязвимыми к воздействию полимиксинов. В 2012 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала колистин (один из препаратов этой группы) жизненно важным для здоровья человека.

Однако это не помешало китайским фермерам в больших количествах давать колистин свиньям и курам (для стимулирования их роста).

В результате возник первый известный науке ген невосприимчивости к колистину, способный с легкостью перемещаться от одной бактерии к другой.

# Escherichia coli O104: H4

В 2011 г. в 12 странах зарегистрировано более 2200 случаев острой кишечной инфекции и 22 летальных исхода. Неизвестная кишечная бактерия (*Escherichia coli*), распространившаяся в Европе, была рекомбинацией двух различных кишечных палочек.

Ученые филиала Пекинского института геномики расшифровали геном бактерий с помощью ион-водородной детекции и пришли к выводу, что *E.coli* серотип O104:H4 – «абсолютно новый и отличающийся повышенной заразностью супертоксичный штамм кишечной палочки».

Данный вид бактерий почти не восприимчив к антибиотикам, что затрудняет его лечение традиционными методами

# Escherichia coli O104: H4

Бактерия сопротивляется восьми классам антибиотиков, выяснили китайские ученые. На нее не действуют пенициллин, сульфонамидам, цефалотин и стрептомицин.

Также найдены гены, отвечающие за невосприимчивость бактерий к антибиотикам, в частности аминогликозидам, макролидам и, что самое неприятное, бета-лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), составляющим основу современной антибактериальной химиотерапии.

## Escherichia coli O104: H4

В имеющихся сообщениях не было сведений об устойчивости E.coli – O104:H4 к фторхинолонам.

Последующими исследованиями установлено, что палочка погибала при действии более современных бета-лактамных антибиотиков – карбапенемов (имипенема и меропенема).

Препараты второго поколения фторхинолонов - ципрофлоксацин и норфлоксацин – так же были эффективны.

# Новые достижения

Сингапурские ученые создали новый антимикробный материал. Он не только быстро убивает микробов, но и не дает расти устойчивым к антибиотикам бактериям на поверхности. Материал — имидазолиевые олигомеры — смог убить 99,7% бактерий *E. coli* за 30 секунд. Благодаря молекулярной структуре, напоминающей цепь, материал способен проникать внутрь и разрушать клеточную мембрану бактерий.

Доказано: материал работает против устойчивых грибков и бактерий вроде *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. С ними материал справлялся в 99,9% случаев менее чем за 2 минуты.

Что важно, материал безопасен, ведь он положительно заряжен и атакует отрицательно заряженные бактерии, не трогая красные кровяные клетки. Это полноценная замена триклозану.

Материал можно сделать в виде водорастворимого порошка, что весьма удобно для профессионального и бытового применения.

# Новые достижения

Возбудитель туляремии распознает организм человека с помощью специального рецептора.

Антибиотик под названием LED209 блокирует этот рецептор, не убивая бактерии, но делая их безвредными для человека.

Рецептор, на который действует антибиотик, имеется как минимум у 25 болезнетворных микроорганизмов – в частности, у возбудителя легионеллеза. Особым преимуществом нового препарата является то, что он, вероятно, не будет вызывать развитие лекарственной устойчивости.



# Новые достижения

## Устойчивые к антибиотикам бактерии были обнаружены и у тысячелетних мумий

Группа ученых из Калифорнийского политехнического университета (California Polytechnic State University) обнаружила в кишечнике мумий, принадлежащих Империи инков, бактерии, устойчивые к большинству современных антибиотиков, среди которых пенициллин, ванкомицин и тетрациклин.

Гены устойчивости к антибиотикам существовали задолго до появления самих антибиотиков, объясняют ученые.

Такие гены начали распространяться между бактериями разных видов гораздо раньше появления антибиотиков.



# Супербактерии

## ***На олимпийских пляжах Рио обнаружена супербактерия***

Резистентные к антибиотикам супербактерии были обнаружены на берегах пляжей Рио-де-Жанейро. Некоторые из них использовались в качестве трибун на Олимпийских играх и посещались сотнями тысяч туристов, которые посетили город в августе.

Причина распространения нового микроорганизма — устаревшая и неэффективная система очистки сточных вод.

Агентство Reuters опубликовало результаты двух исследований CDC, показывающее, что из-за устаревшей канализации в океан попадают сточные воды, в том числе, из многочисленных больниц второго по величине города Бразилии.



# Супербактерии

В заливе Гуанабара, где проходили олимпийские регаты и соревнования по виндсерфингу, супербактерии были найдены в 90% взятых проб.

По данным CDC, примерно 50% инфицированных супербактериями людей умирают. Наиболее высокий риск — у пожилых людей, детей и людей с ослабленным иммунитетом.

Супербактерии опасны еще тем, что ген MRC-1, который они содержат, может переходить к обычным бактериям, делая будущие их поколения устойчивыми ко всем антибиотикам.



# Новые достижения

## Экспериментальный антибиотик уничтожил супербактерию

Новый экспериментальный препарат смог справиться с опасным штаммом золотистого стафилококка. Об этом сообщили исследователи из Ратгерского университета (Rutgers University), которые протестировали антибиотик на животных. Работа [опубликована](#) в журнале *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

Комбинация препарата ТХА709 и уже используемого в клинической практике цефдинира помогла вылечить животных, инфицированных штаммом метициллин-резистентного золотистого стафилококка.

ТХА709 был способен и самостоятельно справиться со стафилококком, но его сочетание с цефдиниром помогает уничтожить большее количество микроорганизмов. Это также позволит предотвратить развитие устойчивости MRSA к новому препарату.

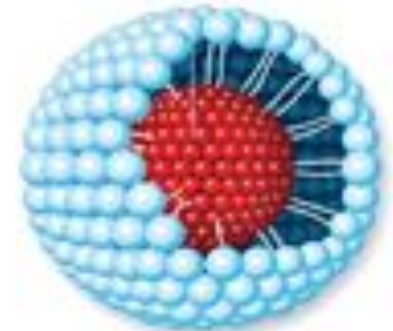
# Новые достижения

Оба лекарства выпускаются в таблетированной форме, что является их преимуществом. Два других препарата, которые в настоящее время используются для борьбы с метициллинрезистентным золотистым стафилококком, требуют внутривенного введения. Предполагается, что первая фаза клинических исследований нового антибиотика начнется уже следующей весной.

В январе 2016 года сообщалось еще об одном экспериментальном методе, который поможет в борьбе и с MRSA, и с кишечной палочкой.

Он основан на применении **наночастиц**.

[https://health.mail.ru/news/eksperimentalnyy\\_antibiotik\\_unichtozhil/](https://health.mail.ru/news/eksperimentalnyy_antibiotik_unichtozhil/)



# Новые достижения

Гарвардские химики предложили новый подход к созданию антибиотиков. Вместо модификации уже известных молекул они собирают их из отдельных деталей, как конструктор. Осуществлен синтезе более чем 300 новых веществ, некоторые из которых эффективно уничтожают резистентные к антибиотикам бактерии.

Новые молекулы способны действовать даже на мультирезистентные микроорганизмы.

Новый подход позволяет надеяться, что можно будет получать новые антибиотики быстрее, чем микробы будут вырабатывать резистентность к ним.

<http://ria-ami.ru/read/27740>

**Благодарю за внимание!**

