



Проблемы резистентности бактерий в инфекционном контроле

АЙКИМБАЕВ Алим Масгутович

Консультант НПЦСЭЭМ

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

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.

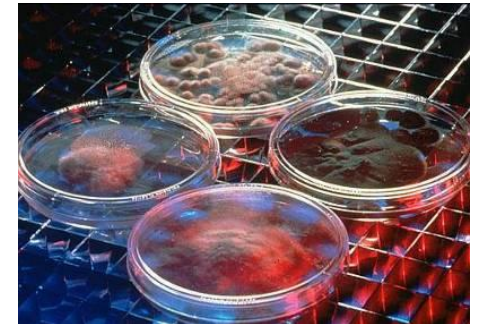


Контроль антибиотикорезистентности

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.

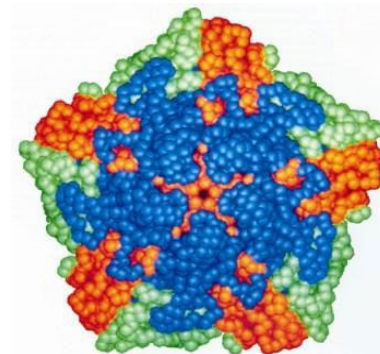
Примером такой устойчивости может служить резистентность **грамотрицательных бактерий** к бензилпенициллину, **возбудителя чумы** к эритромицину и полимиксину, **бактерий** к противогрибковым препаратам.

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 β -лактамазы (пенициллиназа), гидролизуют β -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.

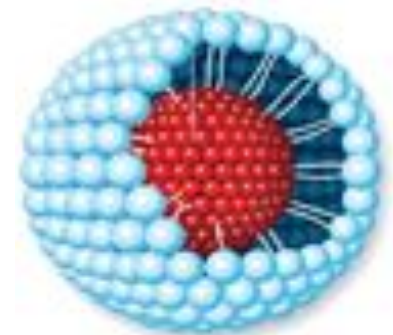
Новые достижения

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/



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!

