ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Виды и механизмы резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

докладчик:

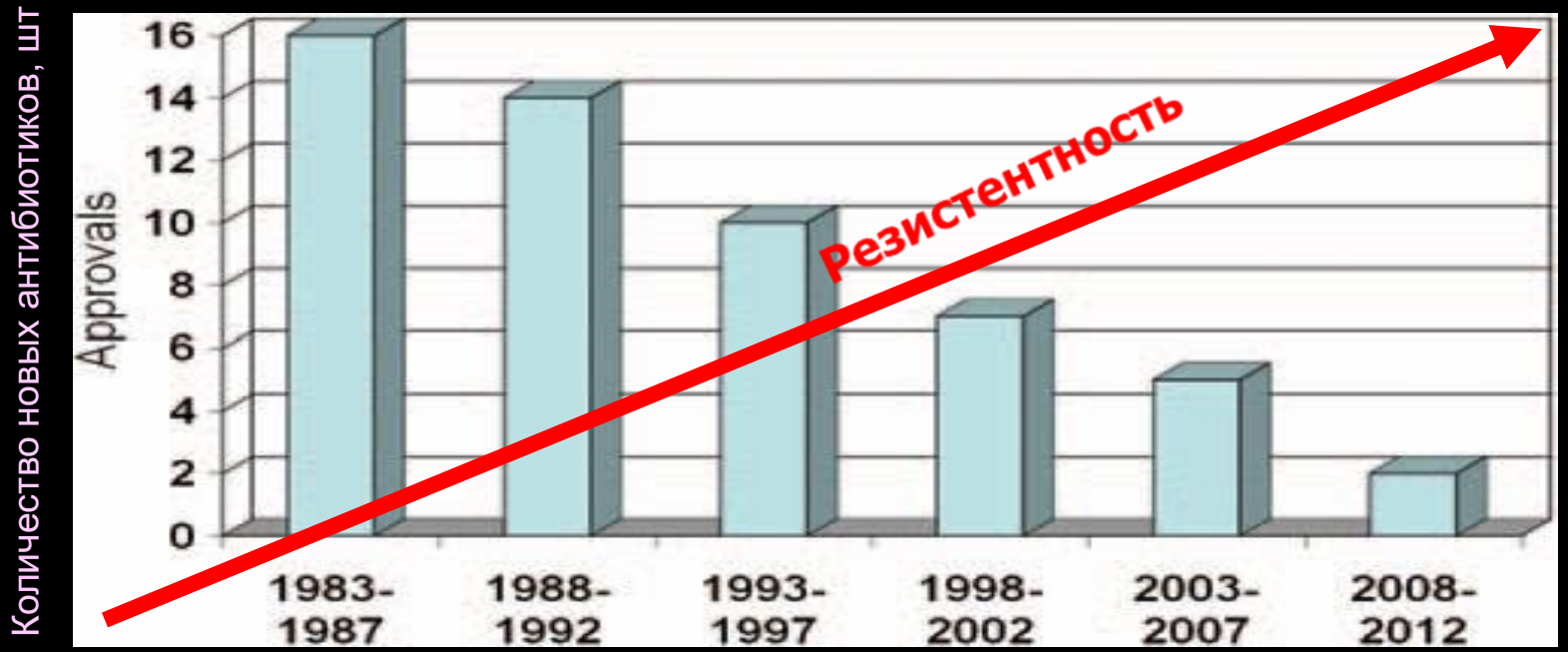
д.м.н., профессор кафедры фармации и фармакологии *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2019

Иные врачи
двадцать лет кряду
делают одни
и те же ошибки
и называют это
клиническим опытом
Фэбрикант Ноуа

Стагнация в разработке новых антибиотиков

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE?



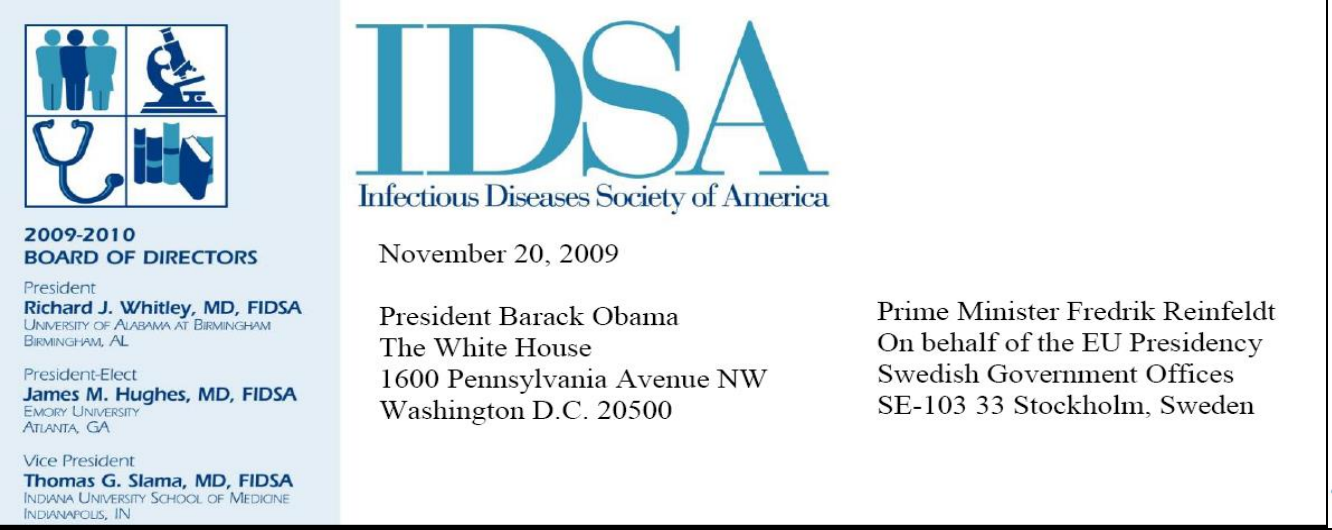
- **С 2009 по 2012 год в США были зарегистрированы только два новых препарата – Telavancin и Ceftaroline fosamile.**

Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D; Infectious Diseases Society of America. 10 x '20 Progress-development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(12):1685-94.

БИОЩИТ I:
программа защиты
от биотерроризма

БИОЩИТ II:
программа разработки
новых антибиотиков

- Производство антибиотиков в финансовом плане не очень привлекательно Их разработка весьма наукоемка и требует огромных инвестиций (от миллиарда долларов на один препарат) и времени (10-12 лет в среднем от изобретения до аптеки). А курс лечения одного пациента занимает обычно 7-10 дней.
- Гораздо эффективнее с экономической точки зрения – производить лекарства для лечения хронических заболеваний, которые пациенты принимают пожизненно или очень длинными курсами.



- **Bad Bugs, No Drugs - «Опасные микробы, нет лекарств»: надвигающаяся глобальная катастрофа;**
- **IDSA "10 X 20 Initiative" - международная инициатива IDSA - разработать 10 новых антибиотиков к 2020 году;**
- **Совместная "Рабочая группа" США и Европейского Союза в составе Специализированной комиссии, чтобы достичь целей «Инициативы 10 X 20».**

IDSA – Американское общество инфекционистов

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad Bugs, No Drugs: no ESKAPE! an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:1–12.

Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации

Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 N 2045-р "Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации"

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 25 сентября 2017 г. N 2045-р

1. Утвердить прилагаемую Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (далее - Стратегия).

2. Минздраву России совместно с заинтересованными федеральными органами исполнительной власти в 6-месячный срок представить в Правительство Российской Федерации план мероприятий по реализации Стратегии.

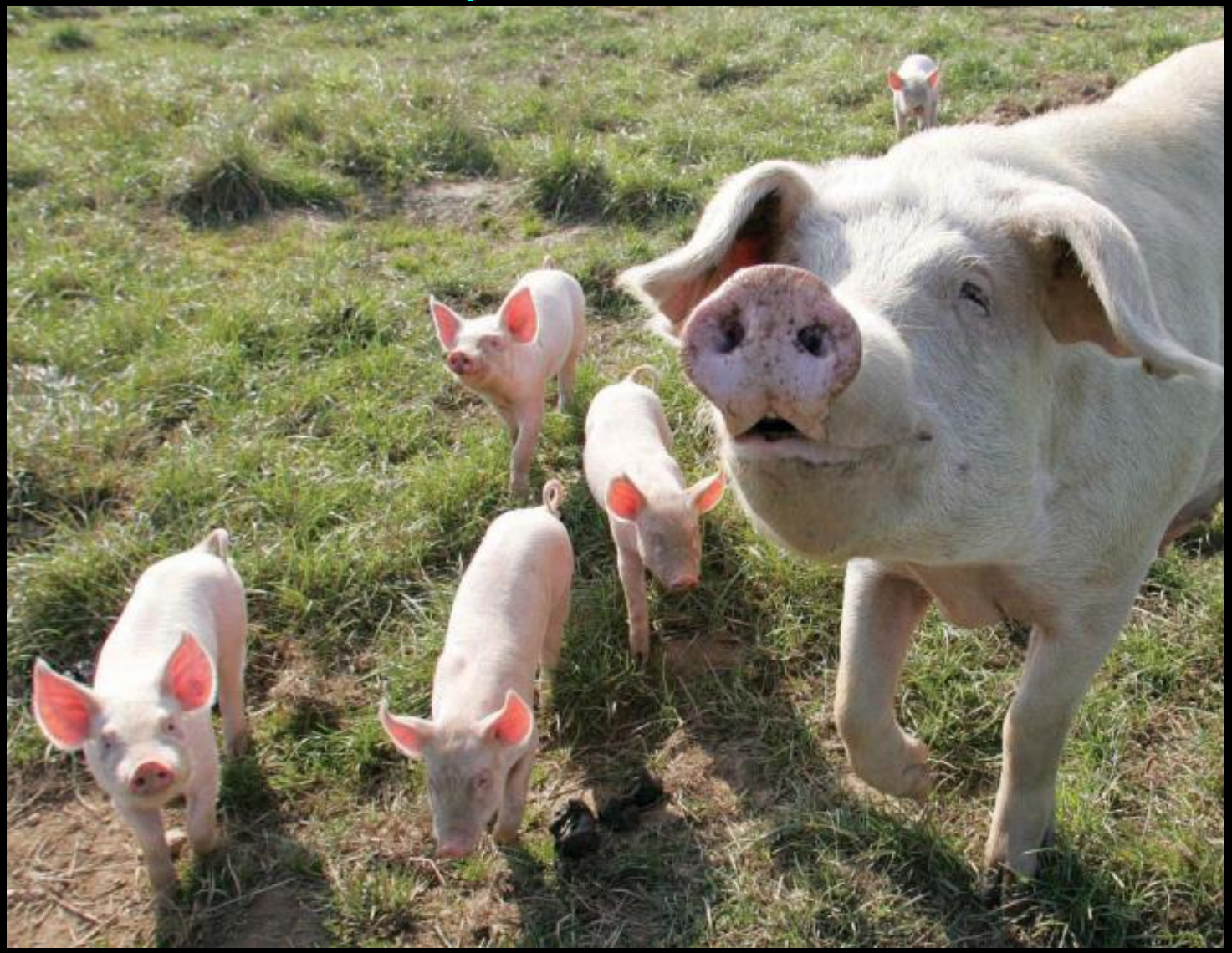
3. Рекомендовать органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации учитывать в своей деятельности положения Стратегии.

Председатель Правительства

Российской Федерации

Д.МЕДВЕДЕВ

DANMAP 2011 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark



Противомикробные средства используемые (кг действующего вещества) у различных видов животных и в соответствии с возрастным группами, Дания. 2011

Therapeutic group[a]	Amcol	Amglc	Ceph	FQ	Quinol	Linco	Macro	Pleuro	Pen-β-sens	Pen-other	Sulfa-TMP	Tet	Others	Total
ATCvet groups[c]	QJ01 B	QJ01 G	QJ01 DA	QJ01 MA	QJ01 MB	QJ01 FF	QJ01 FA	QJ01 XX	QJ01 CE	QJ01 CA	QJ01 E	QJ01 AA	QJ01 X	
Pigs, total	*226*	*4409*	*1*	*5*	*0*	*2257*	*9894*	*7531*	*16158*	*7316*	*7135*	*26129*	*382*	*81443*
- Sows and piglets	181	1942	<1	5	0	495	502	683	8396	3815	5895	1887	56	23859
- Weaners	23	2195	<1	<1	0	686	6010	2805	1565	2440	1061	14603	324	31713
- Finishers	22	270	<1	<1	0	1076	3378	4040	6196	1058	174	9635	3	25853
- Age not given	<1	<1	<1	<1	0	<1	3	3	<1	2	5	3	<1	18
Cattle, total [c]	*504*	*755*	*117*	*1*	*0*	*24*	*227*	*4*	*7933*	*1197*	*2092*	*1813*	*10*	*14678*
- Intramammaries	0	19	69	0	0	3	0	0	193	150	6	<1	2	442
- Cows and bulls	24	330	42	<1	0	7	138	<1	6902	689	1042	1300	<1	10475
- Calves<12 months	459	280	2	<1	0	2	52	0	353	185	419	422	7	2181
- Heifers, Steers	20	24	<1	0	0	<1	9	0	158	23	58	53	<1	345
- Age group unknown [d]	1	102	3	1	0	12	27	4	328	150	567	38	<1	1235
Total	922	5665	438	24	357	2541	10981	7549	24783	11440	13356	29445	438	107940

a) Amcol = amphenicols; Amglc = aminoglycosides; Ceph = cephalosporins; FQ = fluoroquinolones; Quinol = other quinolones; Linco = lincosamides; Macro = macrolides; Pleuro = Pleuromutilins; Pen-β-sens = beta-lactamase sensitive penicillins; Pen-other = penicillins with extended spectrum, cloxacillin and amoxicillin/clavulanic acid; Sulfa-TMP = sulfonamides+trimethoprim; Tet = tetracyclines. Sulfaclozin (a prescription coccidiostat) is included in the sulfonamide/trimethoprim group

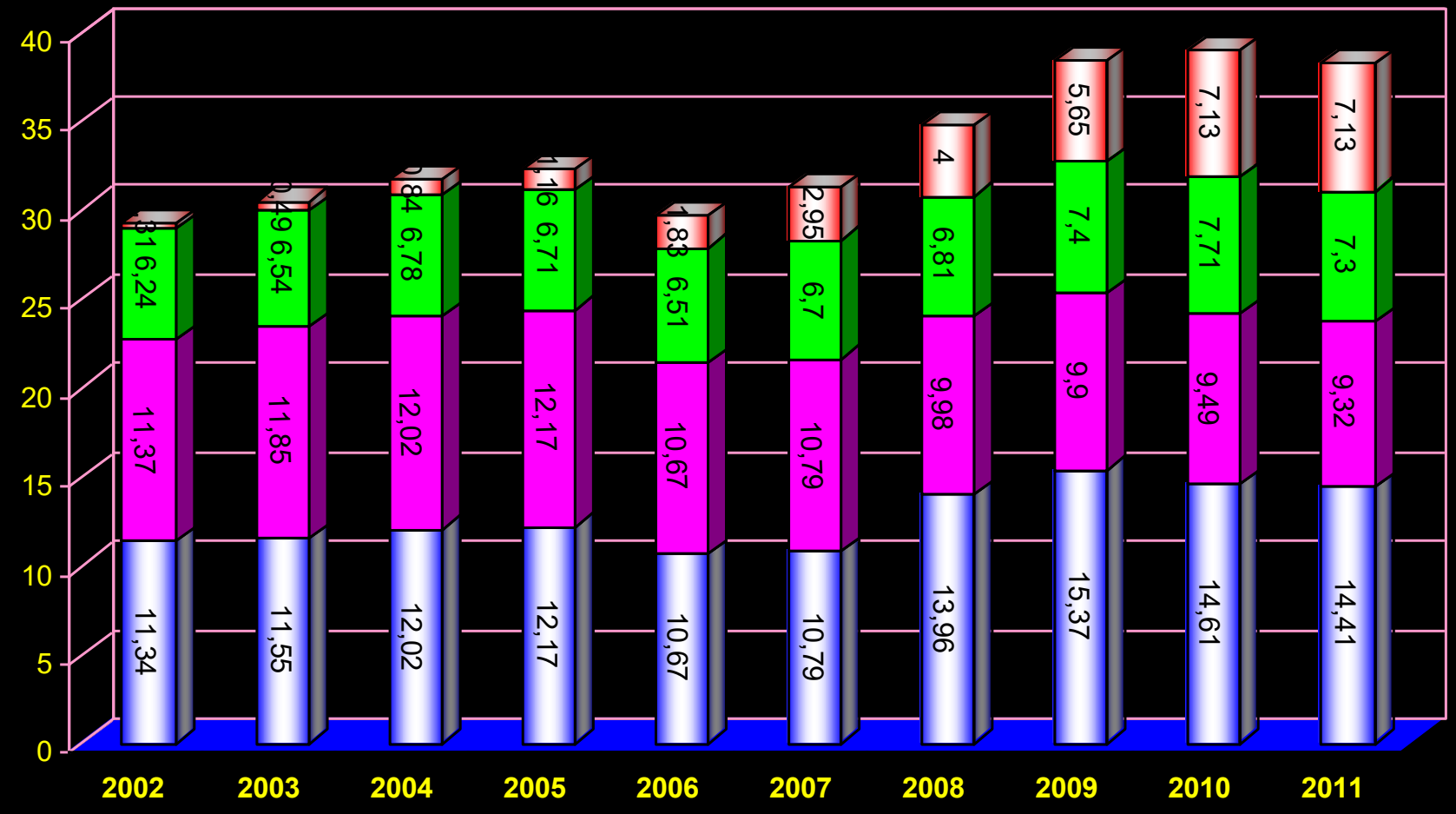
Потребление антимикробных препаратов для системного применения в больницах, Дании (DDD на 100 койко-дней,%)

DANMAP 2016 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark

ATC group[a]	Therapeutic group	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
J01AA	Tetracyclines	0.63	0.78	1.04	1.09	1.18	1.58	1.52	1.73	1.85	2.06
J01CA	Penicillins with extended spectrum	13.42	13.96	15.37	14.61	14.41	14.90	15.06	16.40	17.01	16.75
J01CE	Beta-lactamase sensitive penicillins	10.79	9.98	9.90	9.49	9.32	10.13	10.13	10.31	10.03	9.77
J01CF	Beta-lactamase resistant penicillins	6.70	6.81	7.40	7.71	7.30	8.37	9.07	9.57	9.80	8.80
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	2.95	4.00	5.65	7.13	8.51	12.00	13.64	16.04	17.80	18.04
J01DB	First-generation cephalosporins	0.13	0.18	0.13	0.13	0.13	0.12	0.11	0.06	0.04	0.04
J01DC	Second-generation cephalosporins	12.31	13.32	15.76	16.21	16.14	14.15	12.32	11.68	10.37	9.16
J01DD	Third-generation cephalosporins	1.03	1.25	1.42	1.26	1.39	1.07	1.08	1.02	1.06	1.04
J01DF	Monobactams	0.04	0.07	0.06	0.09	0.19	0.15	0.14	0.06	0.03	0.01
J01DH	Carbapenems	2.13	2.70	3.15	4.02	4.16	3.86	4.02	4.09	4.10	3.93
J01EA	Trimethoprim and derivatives	0.44	0.44	0.44	0.36	0.36	0.38	0.41	0.52	0.46	0.38
J01EB	Short-acting sulfonamides	0.34	0.35	0.35	0.33	0.25	0.20	0.20	0.18	0.15	0.11
J01EE	Combinations of sulfonamides and trimethoprim. incl. derivatives	1.52	1.95	2.28	3.04	4.11	3.33	4.21	4.70	5.04	5.11
J01FA	Macrolides	3.08	3.06	3.42	3.52	3.69	3.56	3.39	3.88	4.56	4.78
J01FF	Lincosamides	0.35	0.41	0.50	0.47	0.53	0.62	0.64	0.65	0.57	0.62
J01GB	Aminoglycosides	1.79	1.64	1.56	1.71	1.91	2.14	2.13	1.61	1.68	1.94
J01MA	Fluoroquinolones	8.16	9.53	10.71	10.44	10.70	10.02	9.77	9.88	9.30	8.11
J01XA	Glycopeptides	0.63	0.68	0.99	1.07	1.24	1.29	1.29	1.15	1.07	1.07
J01XB	Polymyxins	0.05	0.05	0.07	0.10	0.09	0.09	0.16	0.27	0.25	0.29
J01XC	Steroid antibacterials (fusidic acid)	0.28	0.26	0.31	0.34	0.27	0.23	0.22	0.23	0.16	0.11
J01XD	Imidazole derivatives	2.62	3.27	3.84	3.93	4.19	4.16	4.08	4.48	4.25	4.51

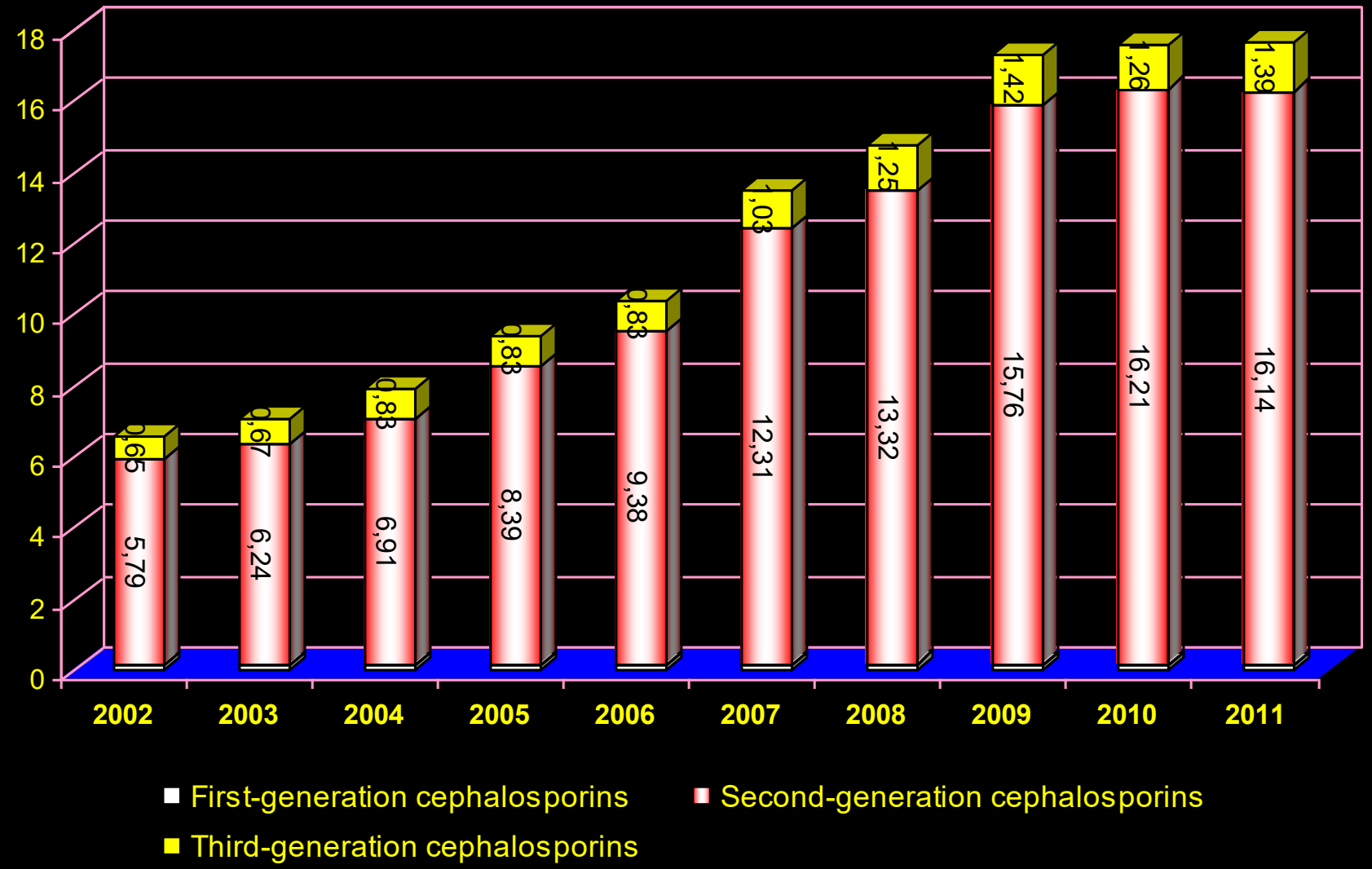
Потребление антимикробных препаратов для системного применения в больницах, Дании (DDD на 100 койко-дней,%)

DANMAP 2011 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark



Потребление антимикробных препаратов для системного применения в больницах, Дании (DDD на 100 койко-дней)

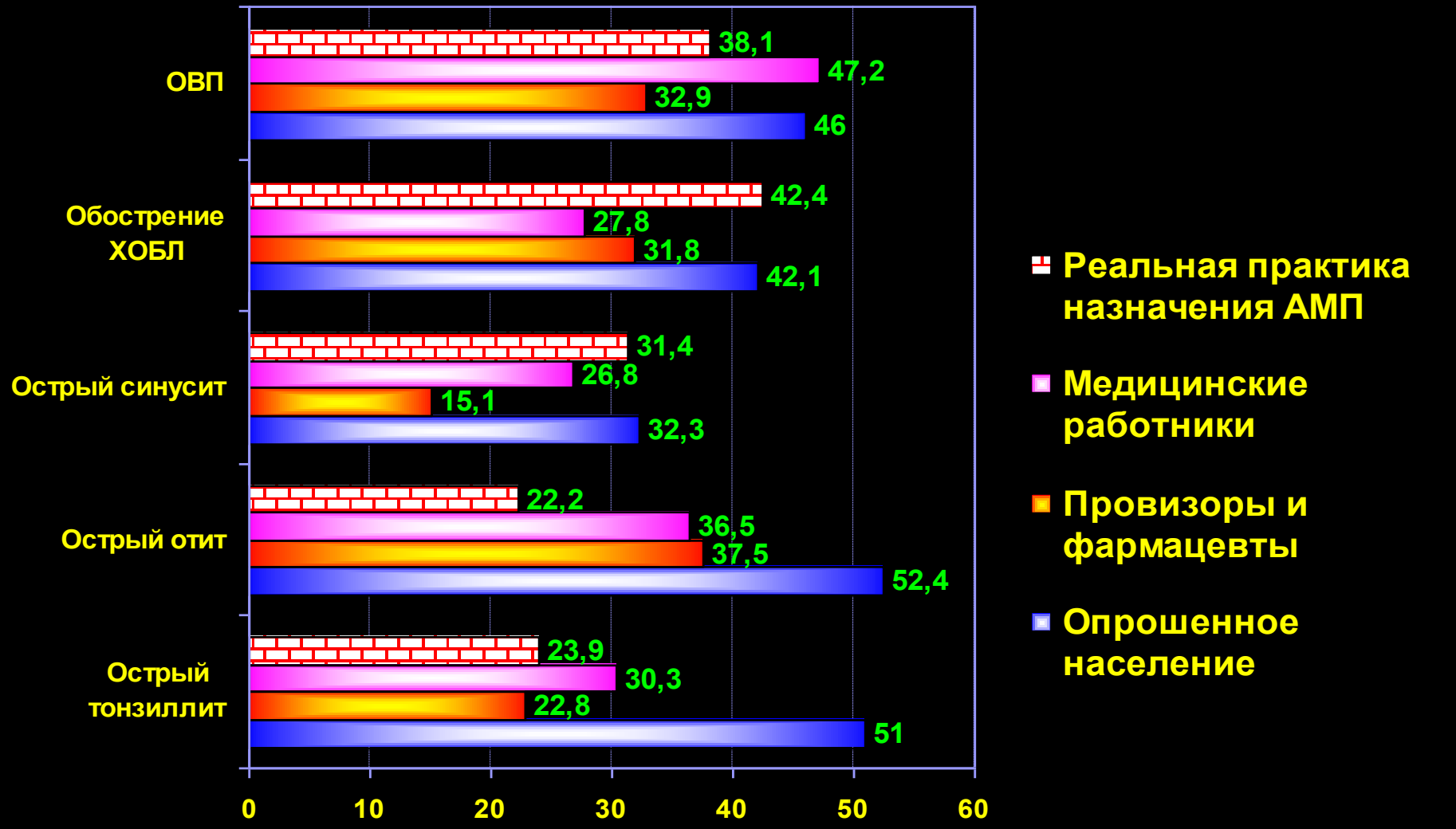
DANMAP 2011 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark



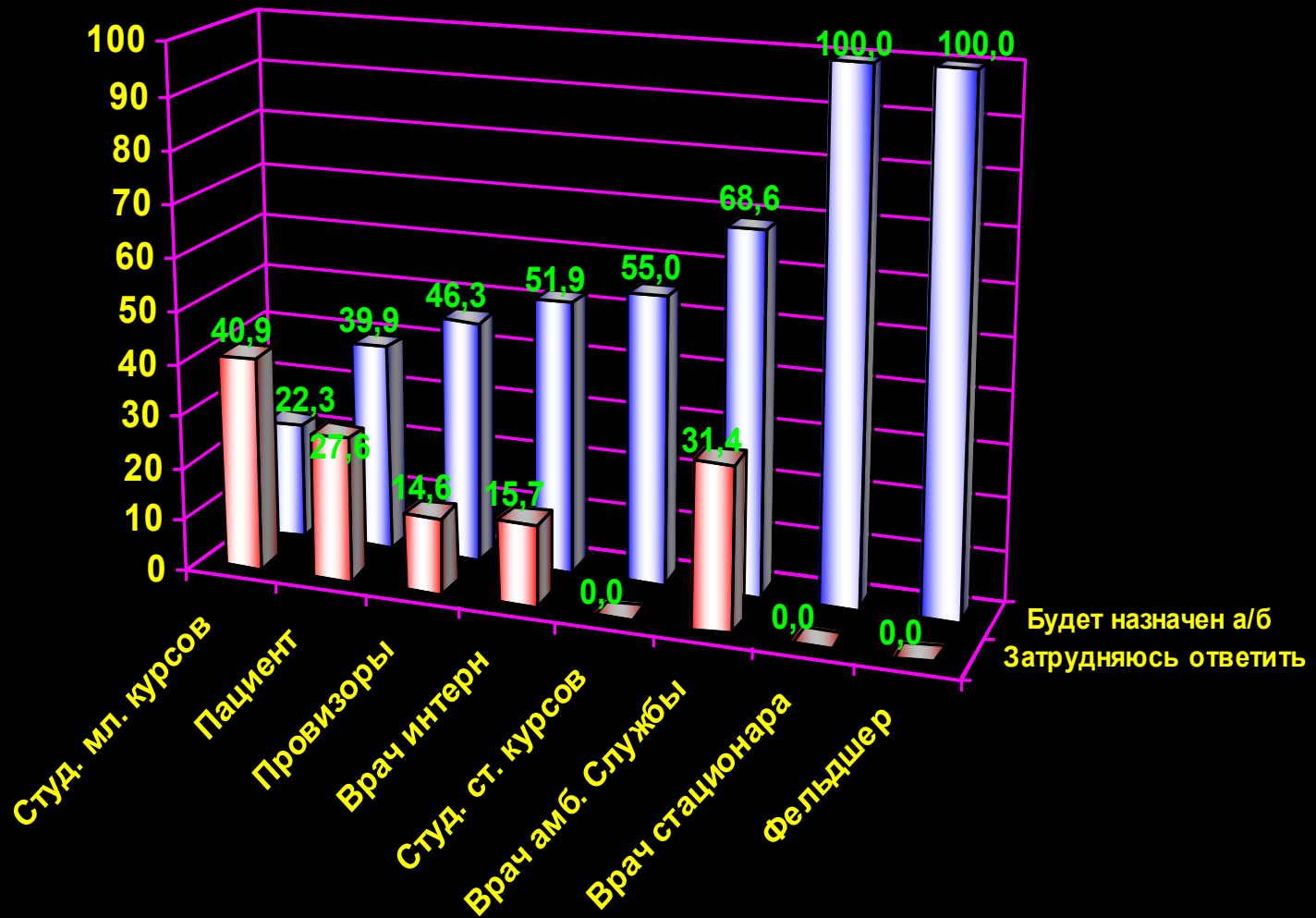
Потребление антимикробных препаратов для системного применения в больницах, Нидерландах (DDD/100 дней пациента), NethMap 2017

ATC group*	Therapeutic group	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
J01AA	Tetracyclines	1.6	1.4	1.7	1.6	1.7	1.8	1.7	1.7	1.9	1.9
J01CA	Penicillins with extended spectrum	7.6	7.3	6.5	7.6	7.3	7.3	7.6	8.0	8.4	9.2
J01CE	Beta-lactamase sensitive penicillins	1.4	1.2	1.3	1.6	1.5	1.5	1.7	1.9	2.4	2.4
J01CF	Beta-lactamase resistant penicillins	5.9	5.7	6.4	6.6	6.8	6.7	7.1	8.1	8.7	7.7
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase-inhibitors	15.1	14.5	16.2	16.5	16.0	15.8	15.0	14.8	14.5	14.3
J01DB	First-generation cephalosporins	2.0	2.6	2.6	3.0	3.0	3.5	3.6	3.7	4.4	4.6
J01DC	Second-generation cephalosporins	3.8	2.8	3.0	3.6	3.4	3.7	4.1	4.7	5.0	5.3
J01DD	Third-generation cephalosporins	2.7	3.0	3.2	3.5	3.7	3.9	4.4	5.0	5.7	5.5
J01DH	Carbapenems	0.6	0.8	1.0	1.1	1.2	1.4	1.5	1.7	1.6	1.7
J01EA	Trimethoprim and derivatives	0.8	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3
J01EE	Combinations of sulfonamides and trimethoprim, including derivatives	2.1	2.3	2.4	2.0	2.0	1.9	1.8	1.9	1.9	1.8
J01FA	Macrolides	2.5	2.8	2.7	2.6	2.7	2.9	2.8	2.6	2.9	2.7
J01FF	Lincosamides	2.0	2.1	2.1	2.4	2.3	2.3	2.2	2.3	2.3	2.4
J01GB	Aminoglycosides	2.5	2.6	3.9	4.2	4.1	3.9	3.3	3.5	3.6	3.7
J01MA	Fluoroquinolones	8.0	7.6	8.8	9.3	9.0	9.2	8.9	8.6	9.0	8.4
J01XA	Glycopeptides	0.7	1.0	1.1	1.3	1.3	1.3	1.4	1.5	1.6	1.6
J01XB	Polymyxins	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

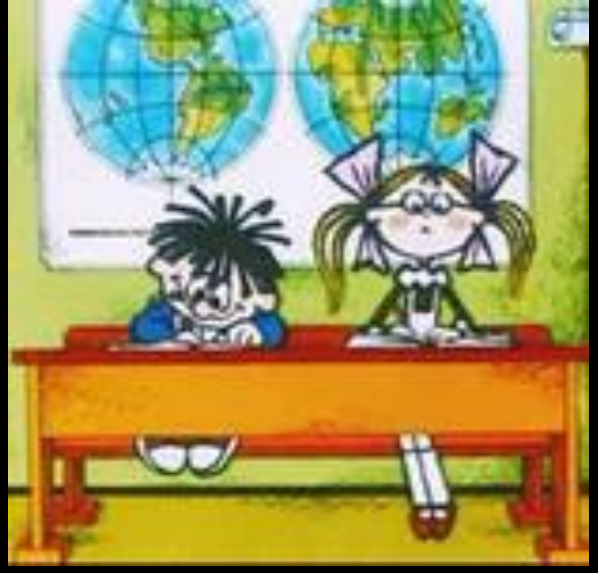
Удельный вес (%) неадекватно выбранных АМП для лечения респираторной инфекционной патологии на амбулаторном этапе по данным опросов населения (n=1098), врачей (n=276) и фармацевтов (n=123), в сравнении с реальной практикой лечения острого тонзиллофарингита (n=166), острого среднего отита (n=111), обострения ХОБЛ (n=854), острого синусита (n=201), ОВП (n=508).



Отношение респондентов к проведению антибактериальной терапии при остром стрептококковом тонзилофарингите (%)



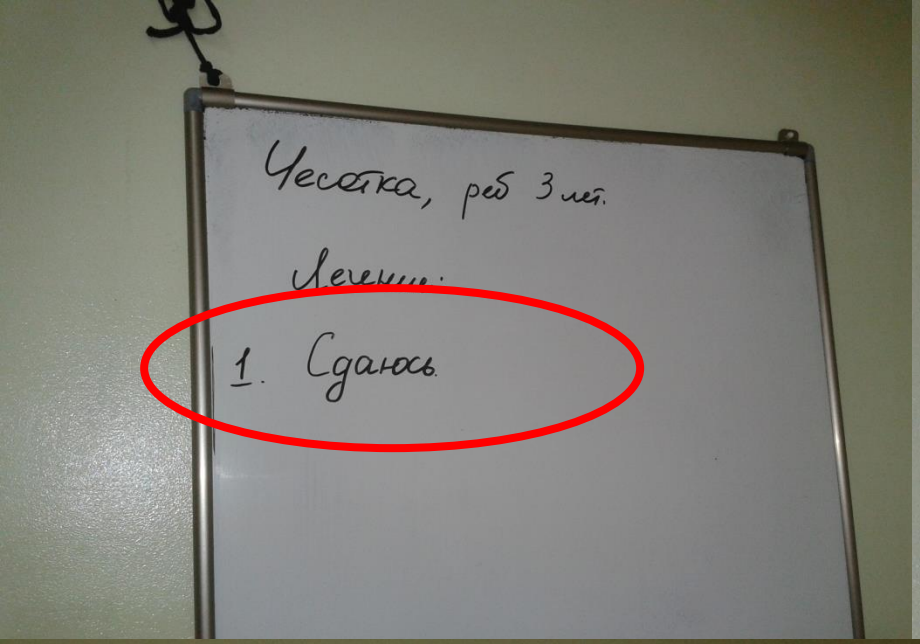
15% - студентов.

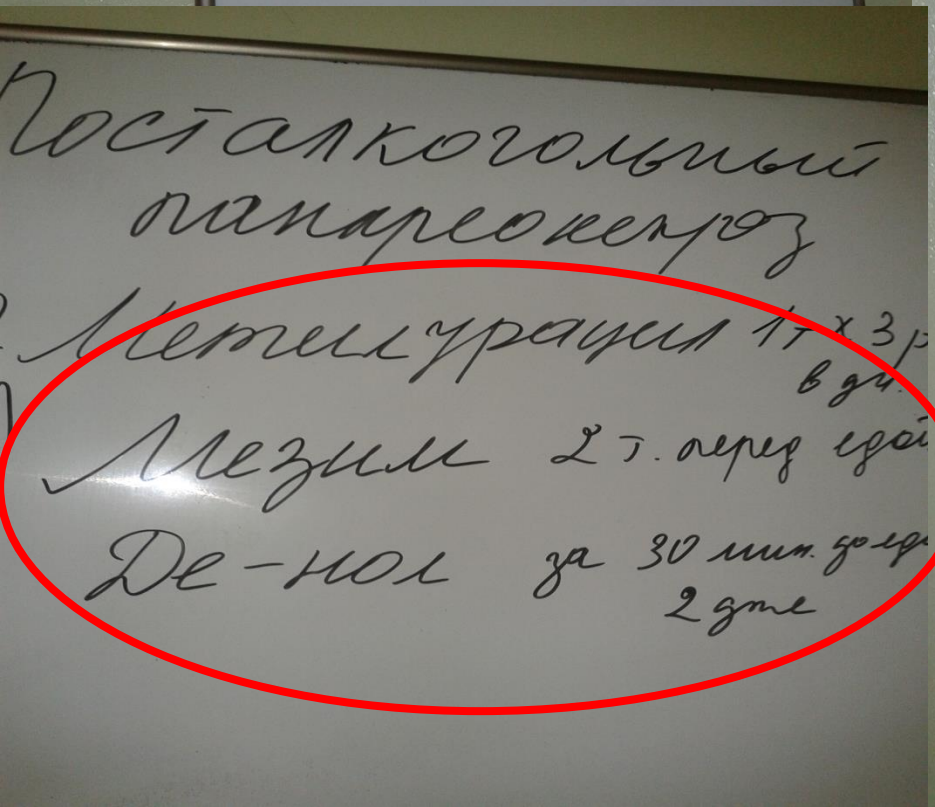


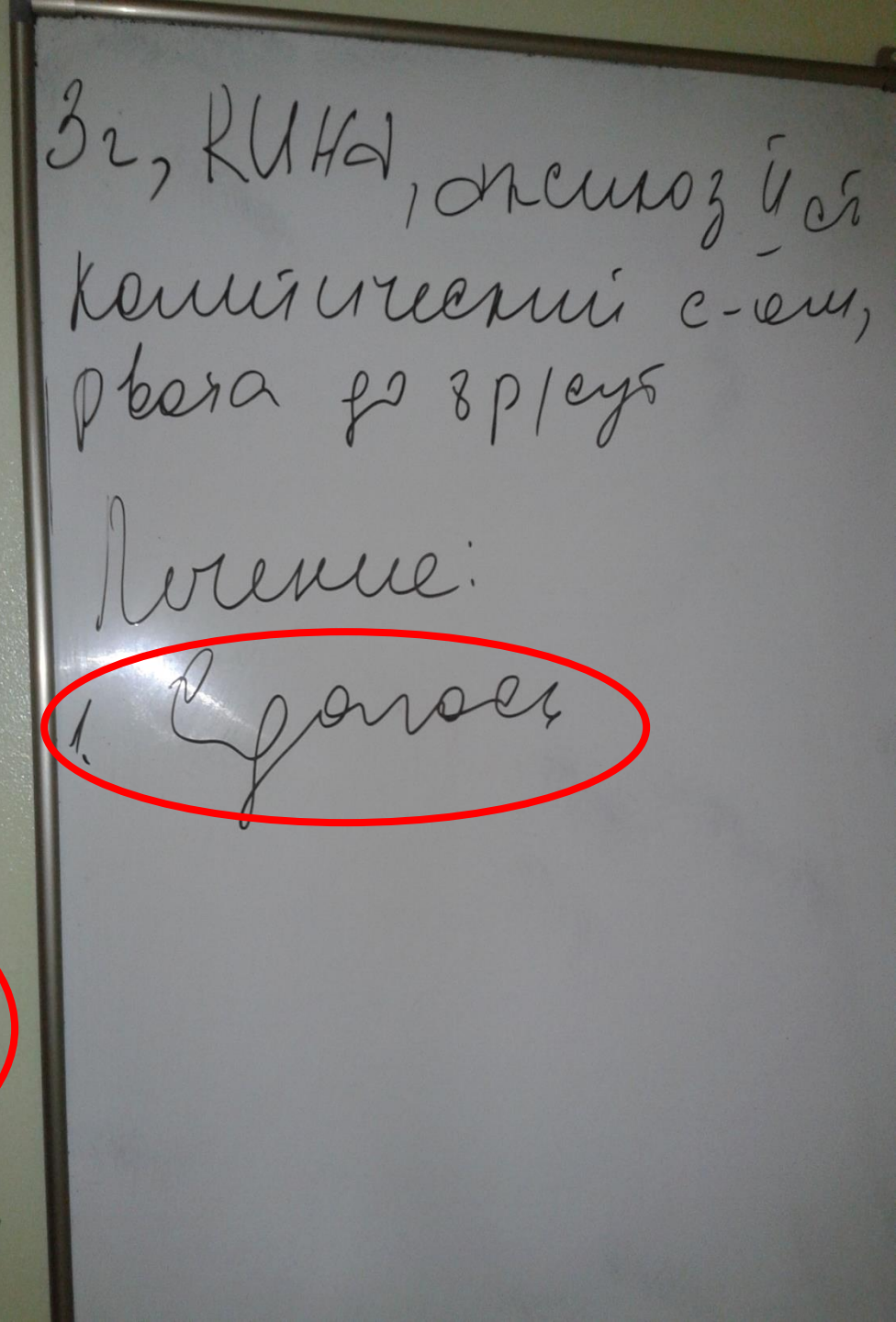
15 % - студентов.

- Я боюсь преподавателя
- Преподаватель относится ко мне предвзято
- Я ходил на сдачу задолженностей каждый раз
- Я прихожу на сдачу задолженностей, а у меня их не принимают
- А я не знал свои задолженности
- Я готовлюсь регулярно, и длительно
- Мне не по чем учиться
- Требования у всех преподавателей разные и поэтому баллы итоговые разные

- Мне не хватило учебника
- Мне не хватило методички
- Лекции читаются очень быстро, я не успеваю записать
- Лекции очень сложные необходимо время для того, чтоб разобраться
- Нам преподают предмет, разные преподаватели по разному
- Лекции читаются не по всем занятиям
- Учебники старые
- Преподаватель хочет «денег» или «…..»
- Преподаватель только спрашивает







Чесотка, реб 3 лет.

Лечение:

1. Сдаюсь.

Посталкогольный панкреонекроз

2. Метилурацил 1т х 3р в дн.

Мезим 2 т. перед едой

Де-нол за 30 мин. до еды 2 дня

3г, КИНА, аксиоз II ст

Колитический с-ом, рвота до 8 р/сут

Лечение:

1. Сдаюсь

Лист назначения

4 г.

DS: Анализ. ист.

1. Обкалот NaCl 0,9% вокруг укуса.

2. Преднизолон 2 в 2-4 мг/кг 0,1 мл/г знизу 0,4 мл 2 в

3. Супрастин 2 мл 0,5 мл 2 в

9 б

Н. рубогі

4 де-нол 2 - утром 1 т сегодня

Метронидазол; Оксацилин

Фамотидин + Омез

3 Фамотидин + де нол

Метронидазол

Оксацилин.

Дизентерия 3 года.

Стул до 20 р/сут. t 37,8 °С.

от госп. отказ. Эксикоз 1 ст.

Лечение

1. Оралит дробно (см. инструкцию)
2. Ципрофлоксацин 0,130 мг. в 2 приема
3. Смекта 1 пак. 2 р/сут.

**С ранних дней до поздних лет,
антибиотик на все времена года –
Цепорекс.**

(Эндрю Четли. Проблемные лекарства).

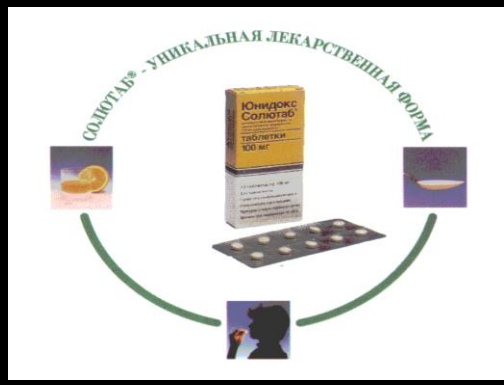
ТАК МОЖЕТ, ВСЕХ ЛЕЧИТЬ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

**ЦЕФАЛОСПОРИНАМИ?...
ИЛИ
РЕСПИРАТОРНЫМИ
ХИНОЛОНАМИ
ИЛИ
КО-ТРИМОКСАЗОЛОМ?...**

Реклама Glaxo Цепорекса (цефалексина) в QIMP, Пакистан, 1988-89 гг.

Антибиотики, выпускаемые в форме Солютаб

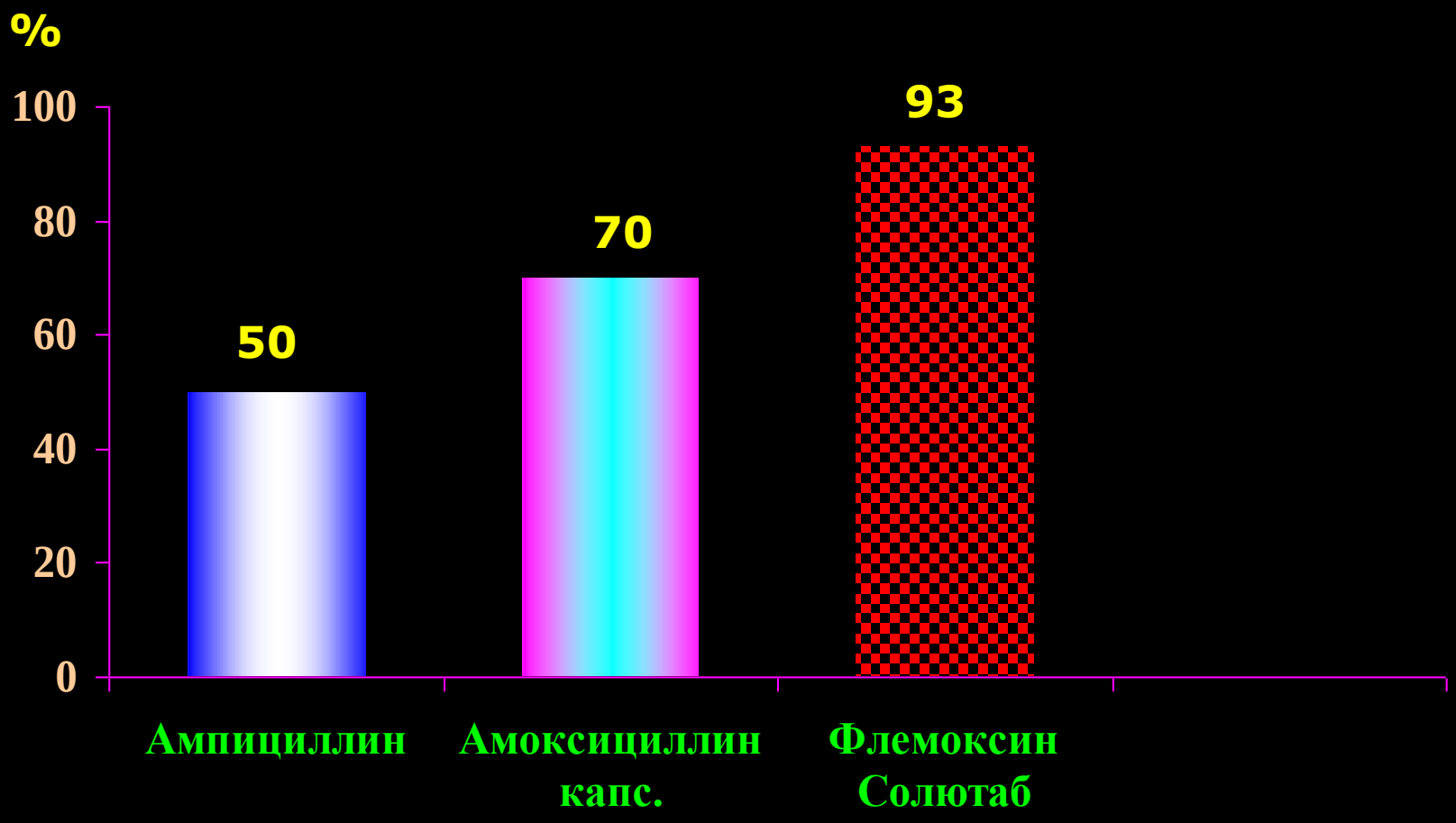
- Флемоксин Солютаб® (амоксициллин)
- Флемоклав Солютаб® (амоксициллин/клавулановая кислота)
- Юнидокс Солютаб® (доксициклина моногидрат)
- Вильпрафен Солютаб® (джозамицин)



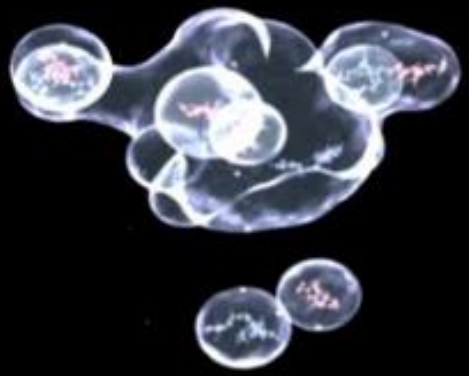
Солютаб® антимикробные препараты в новой лекарственной форме

- *Стабильно высокая биодоступность* антимикробных препаратов;
- *Предсказуемая фармакокинетика* независимо от способа приема
- *Короткий латентный* период действия ЛС;
- *Сокращение времени контакта* антимикробного препарата со слизистой ЖКТ за счет повышения степени и скорости абсорбции;
- *Меньший риск нежелательных реакций* со стороны ЖКТ в связи с более низкой остаточной концентрацией антимикробных препаратов клавулановой кислоты в кишечнике;
- *Различные способы приема диспергируемой таблетки* (можно принять целиком, разделить на части, разжевать, приготовить сироп или суспензию) → повышение комплаентности к проводимой терапии.
- Выше степень соблюдения режима приема препарата **(Выполнение схемы лечения).**

Флемоксин Солютаб®сравнительная биодоступность аминопенициллинов

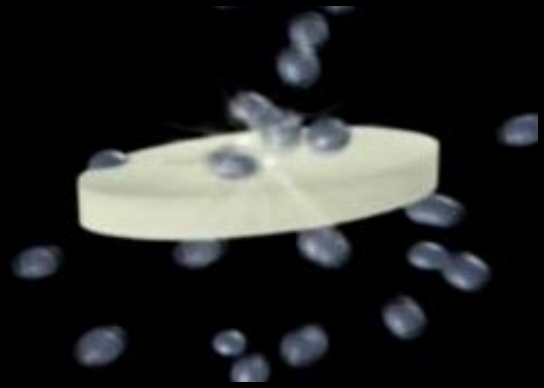


Диспергируемые таблетки Солютаб инновационная технология изготовления



1. Молекулы действующего вещества объединяются в микросферы

2. Из микросфер формируется таблетка



Диспергируемые таблетки Солютаб механизм контролируемого высвобождения действующего вещества

3. Под воздействием жидкости (воды, желудочного сока или ферментов) таблетка начинает распадаться на микросферы, каждая из которых имеет защитную оболочку

4. Защитная оболочка становится проницаемой только при воздействии бикарбонатов в кишечнике. Таким образом, действующее вещество высвобождается именно в зоне максимального всасывания

Распределение амоксициллина в организме в зависимости от лекарственой формы

Лекарственная форма	Биодоступность	
Флемоксин Солютаб®	93%	
Амоксициллин	75-90%	
Флемоклав Солютаб®	Амоксициллин	Клавулановая к-та
	93%	60%
Амоксициллин + клавулановая к-та	75-90%	75%

APPROVED DRUG PRODUCTS with THERAPEUTIC EQUIVALENCE EVALUATIONS

APPROVED DRUG PRODUCTS

WITH

THERAPEUTIC EQUIVALENCE EVALUATIONS

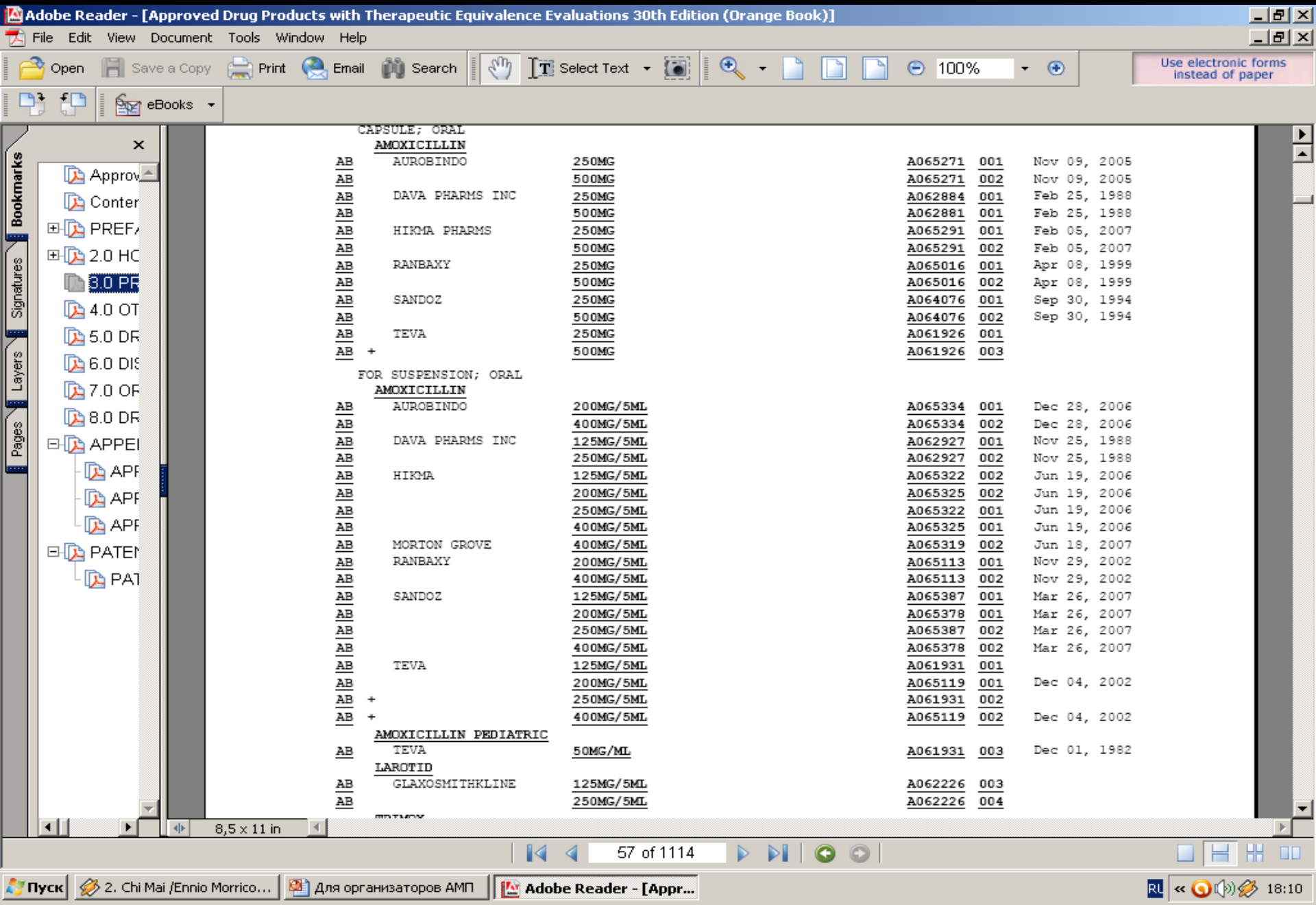
30th EDITION

THE PRODUCTS IN THIS LIST HAVE BEEN APPROVED UNDER SECTION 505 OF THE FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH
OFFICE OF PHARMACEUTICAL SCIENCE
OFFICE OF GENERIC DRUGS

2010

Эквивалентность амоксициллина «Желтая книга»



Антибиотики при отите и синусите

- Частота спонтанного выздоровления
  - Отит до 80%
  - Синусит до 70%
- Для получения эффекта у одного пациента антибиотики необходимо назначить
  - При отите 7-17 пациентам
  - При синусите 6-12 пациентам
- Преимуществ в сравнении с амоксициллином у других антибиотиков нет
- Большинство исследований проводили в период низкого уровня устойчивости к

С.В.Яковлев ММА им.И.М.Сеченова

Антибиотики при острых инфекциях ВДП

- **Уровень спонтанного выздоровления - 90%**

- **Антибиотики, применяемые для лечения**
  - **Феноксиметилпенициллин**
  - **Амоксициллин, ампициллин**
  - **Амоксициллин/клавуланат**
  - **Ампициллин/сульбактам**
  - **Цефалексин, цефазолин**
  - **Цефуроксим, цефаклор**
  - **Цефиксим, цефтибутен**
  - **Цефтриаксон, цефотаксим,**
  - **Аминогликозиды**
  - **Ко-тримоксазол**
  - **Доксициклин**
  - **Макролиды**
  - **Офлоксацин, ципрофлоксацин,**
  - **Сульфаниламиды**

- **Чтобы достоверно установить различия в эффективности антибиотиков в 5% необходимо включить в исследование >5000 пациентов**

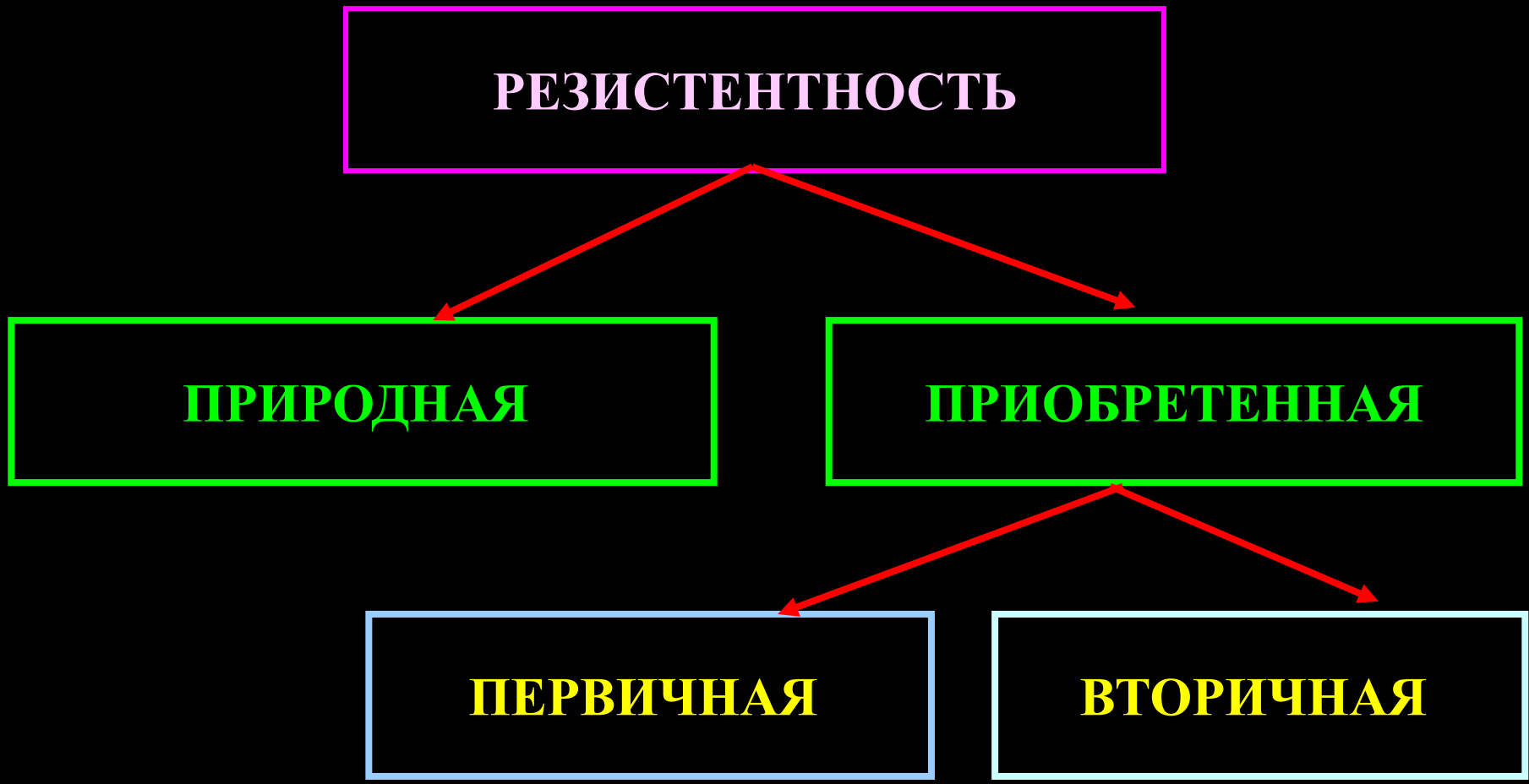
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антимикробные препараты различаются по механизмам формирования резистентности

- **Возникновение антимикробной резистентности является естественным биологическим ответом на использование антимикробных препаратов, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов.**

Виды резистентности к антибактериальным препаратам



Природная резистентность **– генетически обусловленное отсутствие чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам, характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации.**

Природная резистентность

- Природная, или собственная, устойчивость является характеристикой данного вида бактерий (т. е. служит видовым признаком) и связана с генетическими особенностями вида.
- Такое нормальное поведение бактерий в присутствии антибиотиков называется «диким фенотипом».
- Природная устойчивость генетически поддерживается бактериальной хромосомой.

Природная резистентность

- ***S.maltophilia*** **резистентна ко всем АБ, кроме триметоприма/сульфаметоксазола**

Под приобретенной резистентностью

понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции.

Приобретенная резистентность

- *Первичная резистентность* **бактерий имеет место до начала лечения антибактериальными средствами (например, устойчивость некоторых штаммов пневмококка или золотистого стафилококка к бензилпенициллину).**

Приобретенная резистентность

- *Вторичная резистентность* **бактерий возникает или возрастает в процессе лечения антибактериальными препаратами.**

Приобретенная резистентность

- **Перекрестная (в пределах одной группы)**
  - ***Полная***
    - **Все штаммы S.aureus устойчивые к имипенему будут устойчивы к меропенему**
  - **Частичная**
    - **Часть штаммов P.aeruginosa, устойчивых к имипенему, могут сохранять чувствительность к меропенему**
- **Ассоциированная (между различными группами)**
  - **Метициллинрезистентные стафилококки обычно устойчивы ко всем бета-лактамам, аминогликозидам, макролидам, линкозамидам**

ТРИ ГРУППЫ ИНФЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

1. Резистентность отсутствует или клинически незначима

➢ Сифилис	пенициллин
➢ Стрептококки гр. А	пенициллин
➢ Хламидии	макролиды, тетрациклины

ТРИ ГРУППЫ ИНФЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

2. "Управляемая" резистентность

- Гонококки, устойчивые к пенициллину
- Пенициллинорезистентные пневмококки
- Макролидорезистентные стрептококки
- Метициллинорезистентные стафилококки
- Грам(-) неспорообразующие анаэробы

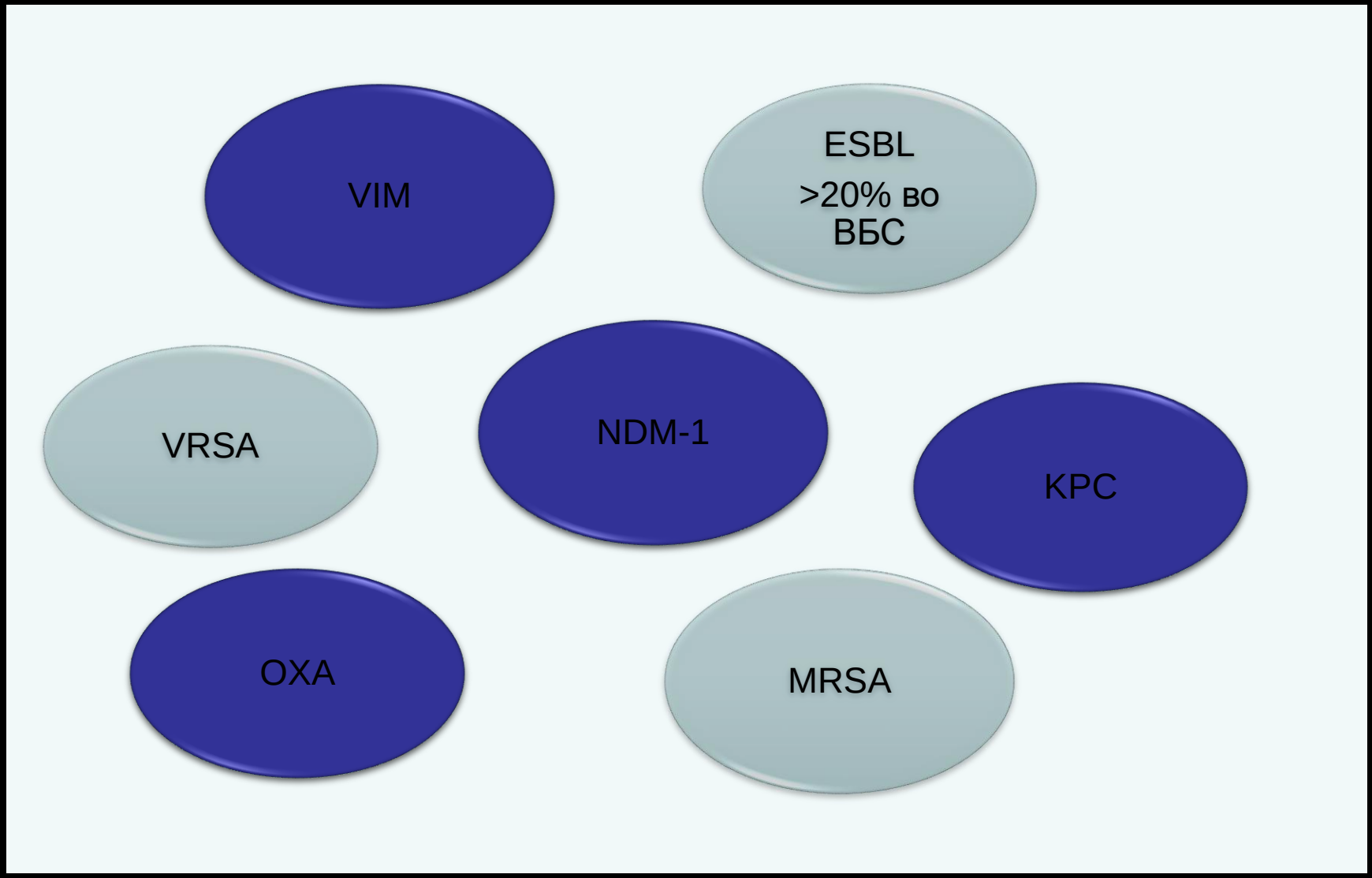
ТРИ ГРУППЫ ИНФЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

3. "Трудноуправляемая" резистентность

- **Множественнорезистентная нозокомиальная грам(-) флора**
- **Ванкомицинорезистентный *Enterococcus faecium***

Механизмы формирования резистентности

Механизмы формирования резистентности



Источники развития резистентности

- Селекция штаммов с природной резистентностью.
- Мутации.
- Приобретение чужеродной ДНК:

  - Плазмиды.

  - Транспозоны и другие мобильные генетические элементы.

  - Мозаичные гены.

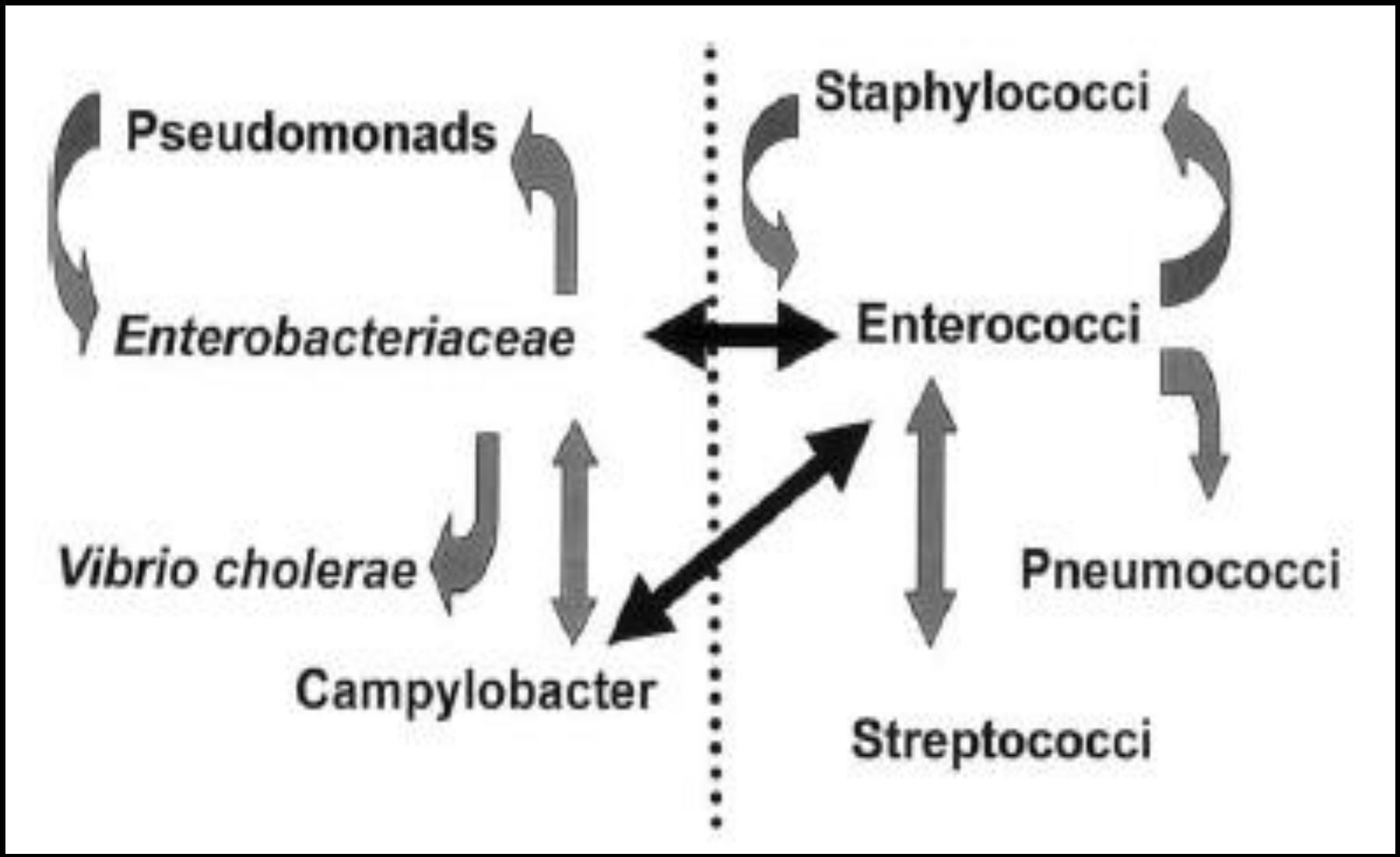
В настоящее время выделяют два варианта по скорости формирования приобретенной резистентности: хромосомной (медленный тип) и плазмидный или транспозонный (быстрый тип).

- **Транспозонные элементы — это фрагменты ДНК, которые свободно перемещаются от одного репликона к другому.**
- **Транспозоны определяют различные фенотипические признаки бактериальной клетки, в частности антибиотикорезистентность, и способствуют переносу детерминант устойчивости к антибиотикам между хромосомой, плазмидами и фагами.**
- **Транспозоны могут перемещаться в пределах одного вида, а также попадать в новые виды и роды микроорганизмов.**

В настоящее время выделяют два варианта по скорости формирования приобретенной резистентности: хромосомной (медленный тип) и плазмидный или транспозонный (быстрый тип).

- ***Плазмиды*** **- это стабильно существующие внехромосомные элементы, представляющие собой ковалентнозамкнутые кольца ДНК, способные автономно реплицироваться в бактериальной клетке.**
- **В одной клетке может одновременно находиться несколько плазмид, отвечающих за различные свойства микроорганизма, например резистентность, токсичность.**
- **Бактериальные плазмиды, связанные с переносом маркеров лекарственной устойчивости в процессе конъюгации клеток, получили название R-факторов.**
- **R-фактор одновременно может содержать 1—10 и более детерминант устойчивости к различным антибактериальным соединениям.**

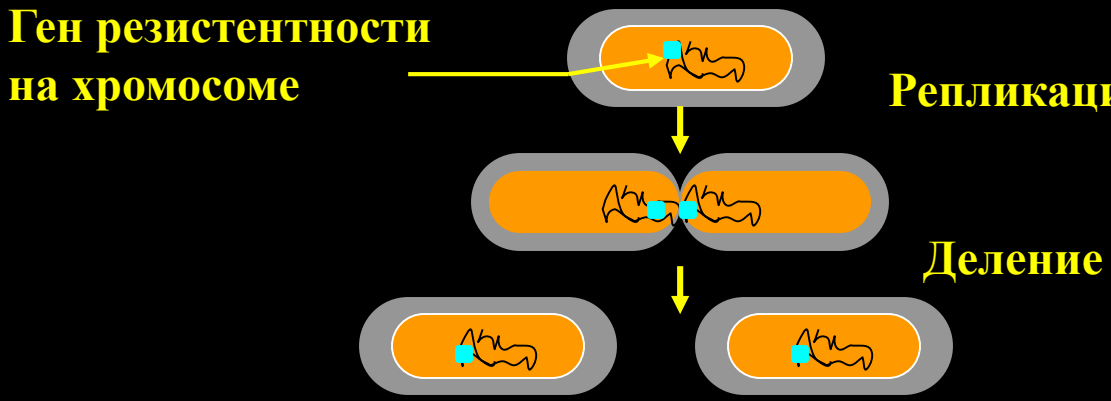
Известные пути генетического обмена у микроорганизмов



Механизмы распространения резистентности

Плазмидная передача резистентности

Хромосомная передача резистентности



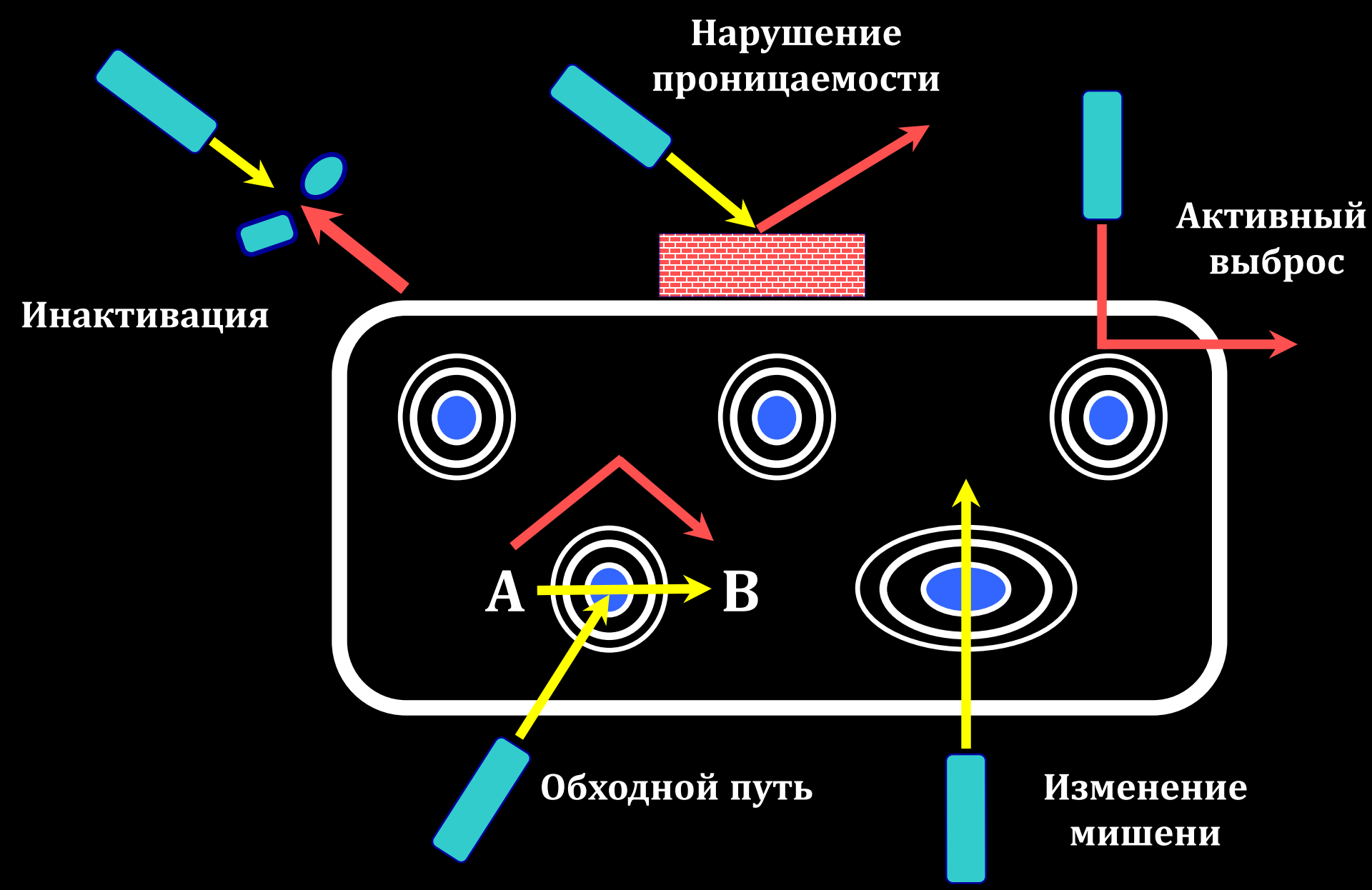
Бактериальная резистентность

СРАВНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ

Свойство	Сульбактам	Клавулановая кислота
Ингибирование бета -лактамаз	Высокая активность в отношении хромосомных бета – лактамаз, обеспечивающих резистентность к ЦС -3	Вариабельная активность против хромосомных бета - лактамаз
Индукция бета -лактамаз	Слабый индуктор (-)	Сильный индуктор(+)
Собственная антибактериальная активность	Активен против Acinetobacter и Neisseriaceae	Слабая активность

Kazmierchak A et al., 1990,Bush LM et al., 1995

Известны следующие механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

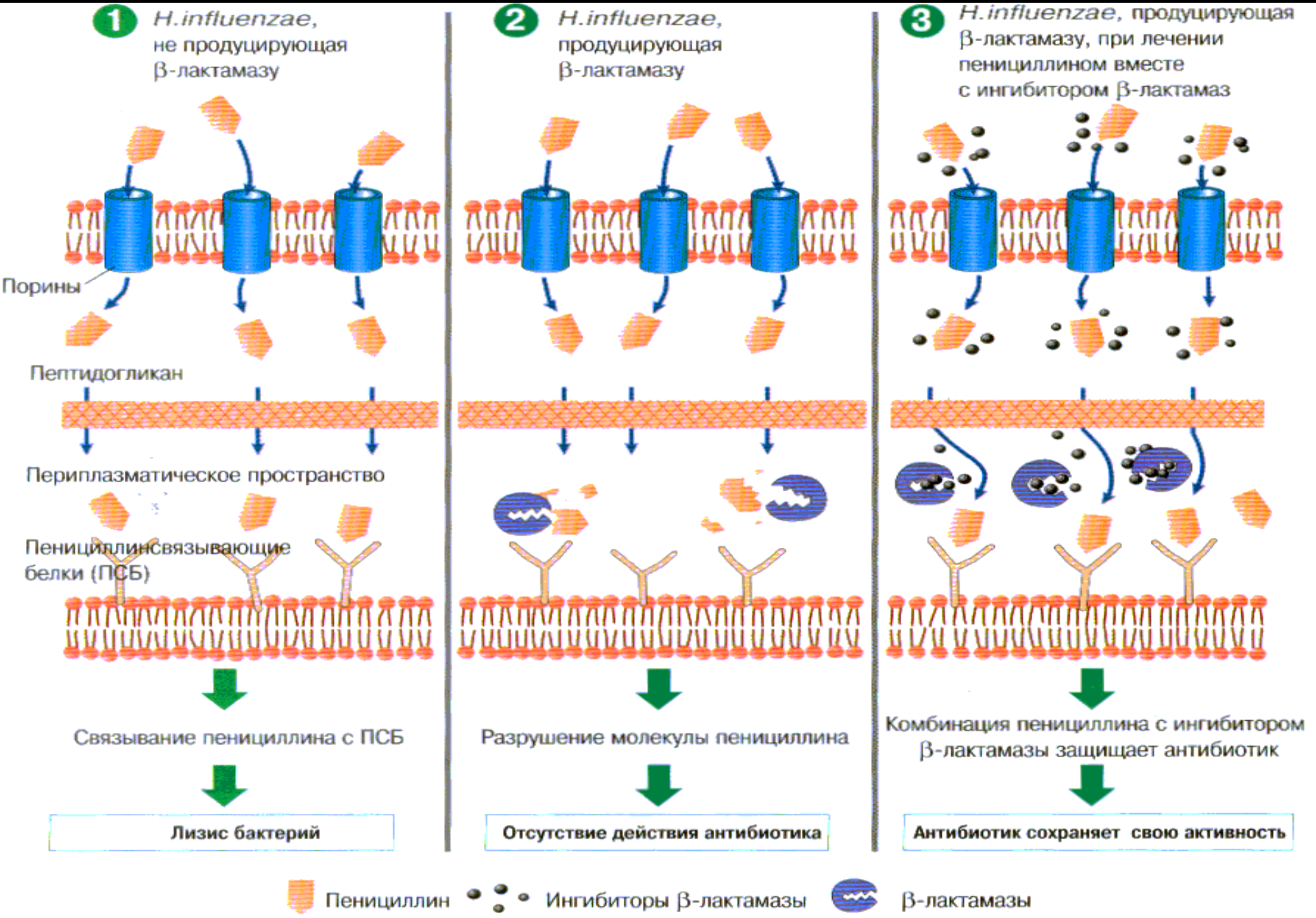


Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам.

Ферментная инактивация антимикробных препаратов

Термин «бета-лактамазы»
объединяет не менее 300 различных бактериальных ферментов, способных расщеплять бета-лактамные антибиотики, содержащие в своей структуре циклическую амидную связь - так называемое бета-лактамное кольцо.

Ферментная инактивация антимикробных препаратов



ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ОБРАЗУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Возбудитель	Штаммы ,вырабатывающие бета –лактамазы , %
A. calcoaceticus	100
B. fragilis	40-100
C. freundii	100
E.cloacae	100
E. coli	40-60
K. pneumoniae	100
P. aeruginosa	100
Proteus (индол+)	100
S. aureus	85-90
S. marcescens	100

Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам.

Продукция бета-лактамаз

С терапевтических позиций важно:

- **Отдельные бета-лактамазы обладают разной степенью активности против разных бета-лактамов.**

- **Один и тот же фермент продуцируется в разном количестве разными штаммами одних и тех же видов бактерий.**

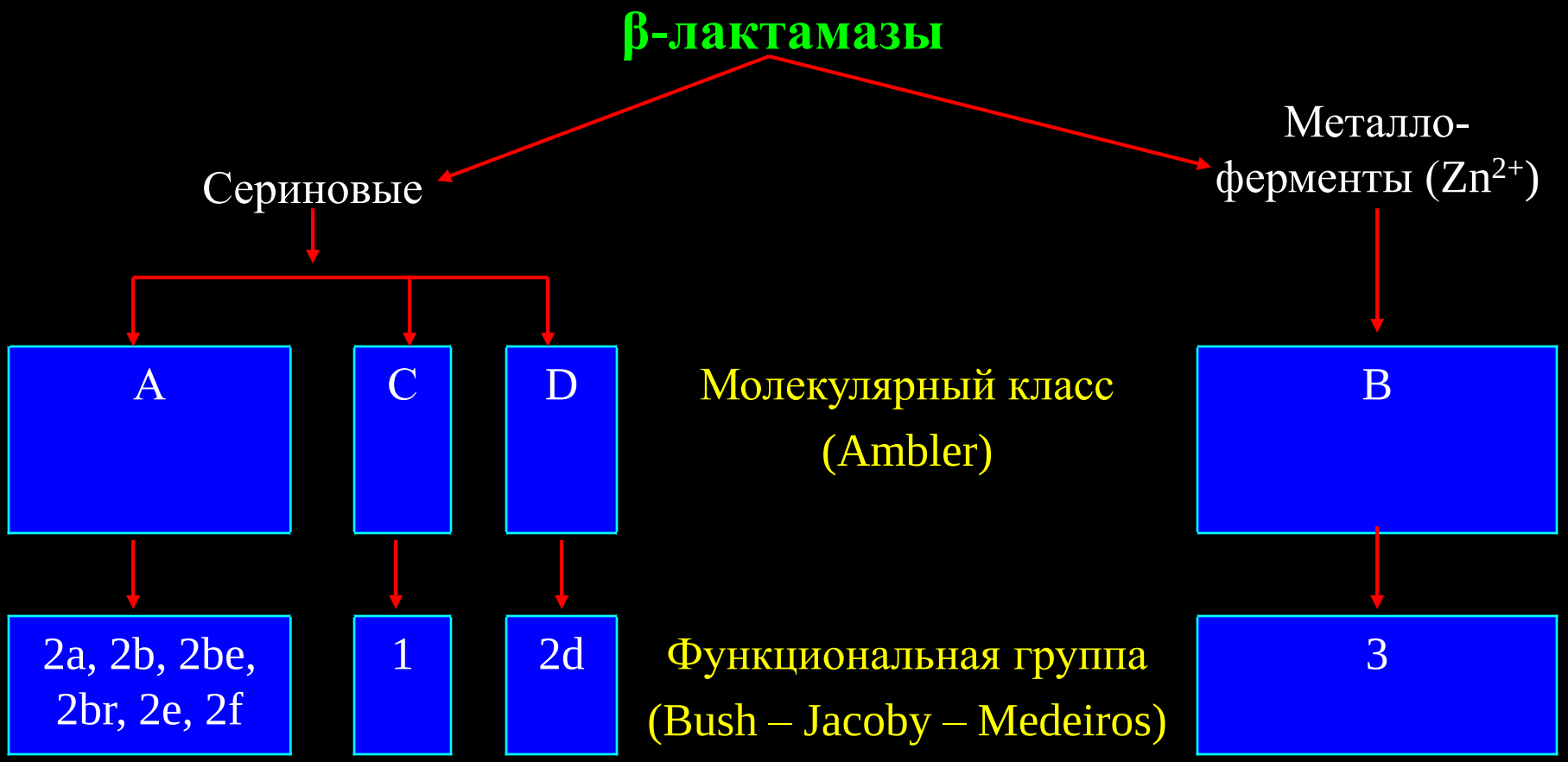
Свойства хромосомных β-лактамаз

- Резистентность преимущественно к цефалоспоринам;
- Гены располагаются в хромосоме;
- Не способны к передаче между видами, родами и семействами;
- Не ингибируются клавулановой кислотой.

Свойства плазмидных β-лактамаз

- Резистентность преимущественно к пенициллинам (ампициллину, карбенициллину, тикарциллину);
- Гены располагаются на плазмидах и транспозонах;
- Способны к передаче между видами, родами и семействами;
- Ингибируются клавулановой кислотой (за исключением ингибитор-резистентных бета-лактамаз),

Структура и функциональная классификация β-лактамаз



Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков	**Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. *Чувствительны к ингибиторам.***
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	**Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. *Чувствительны к ингибиторам.***
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	**Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-II поколения. *Чувствительны к ингибиторам.***
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	**Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-IV поколения. *Чувствительны к ингибиторам.***
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	**Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-III поколения. *Не чувствительны к ингибиторам.***
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	**Эффективно гидролизуют практически все b-лактамы, включая карбапенемы. *Не чувствительны к ингибиторам.***

Грам «отрицательный» микроорганизм

Резистентный к ингибиторам β –лактамаз

Ключ №1. Показатель чувствительности к ингибиторам β –лактамаз

Чувствительный к ингибиторам β –лактамаз

Ключ №2. Показатель чувствительности к цефалоспоринам IV п-ния и карбапенемам

Ключ №3. По показателя чувствительности к цефалоспоринам II п-ния.

Да

Нет

Да

Нет

Резистентны к:
- Цефалоспоринам I-III п-ния

Чувствительный к:
- Цефалоспоринам IV п-ния, карбапенемам.

Резистентны к:
- Цефалоспоринам I, II, III, IV п-ния, карбапенемам

Резистентны к:
- Природным и полусинтетическим пенициллинам
- Цефалоспоринам I п-ния

Чувствительный к:
- Цефалоспоринам II, III, IV п-ния, карбапенемам

Хромосомные b-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий

Хромосомные b-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий

Плазмидные b-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий

Препарат выбора:
- Цефалоспоринам IV п-ния, карбапенемы

Препарат выбора:
- Грам (-)фторхинолоны
- Аминогликозиды
- Ко-тримоксазол !?

Препарат выбора:
- Защищенный аминопенициллин
- Цефалоспоринам II, III п-ния

Да

Ключ №4. Показатель чувствительности к цефалоспоринам III и IV п-ния.

Нет

Хромосомные b-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий

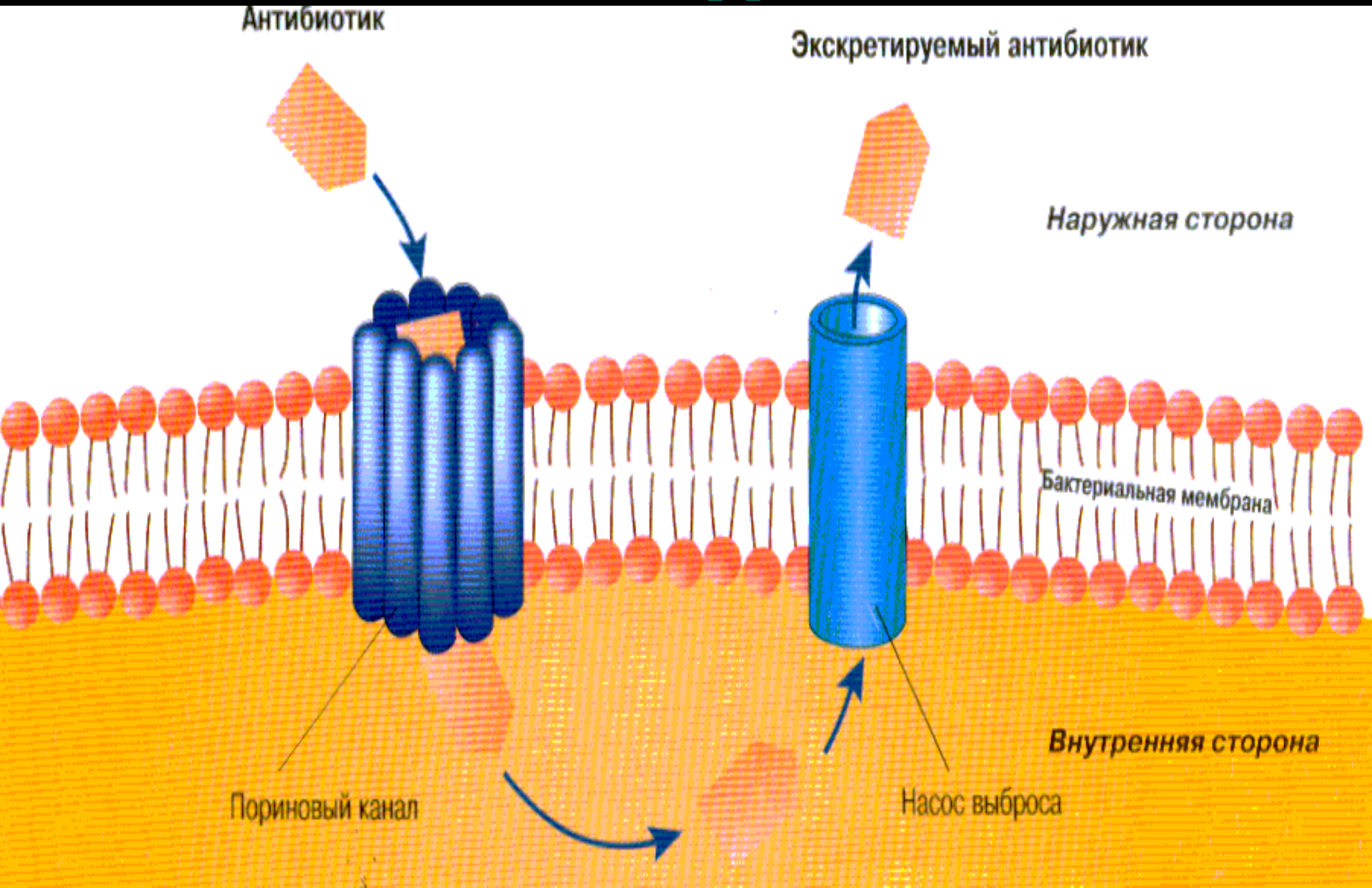
Плазмидные b-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий

Препарат выбора:
- Защищенный аминопенициллин, цеф. III п-ния.

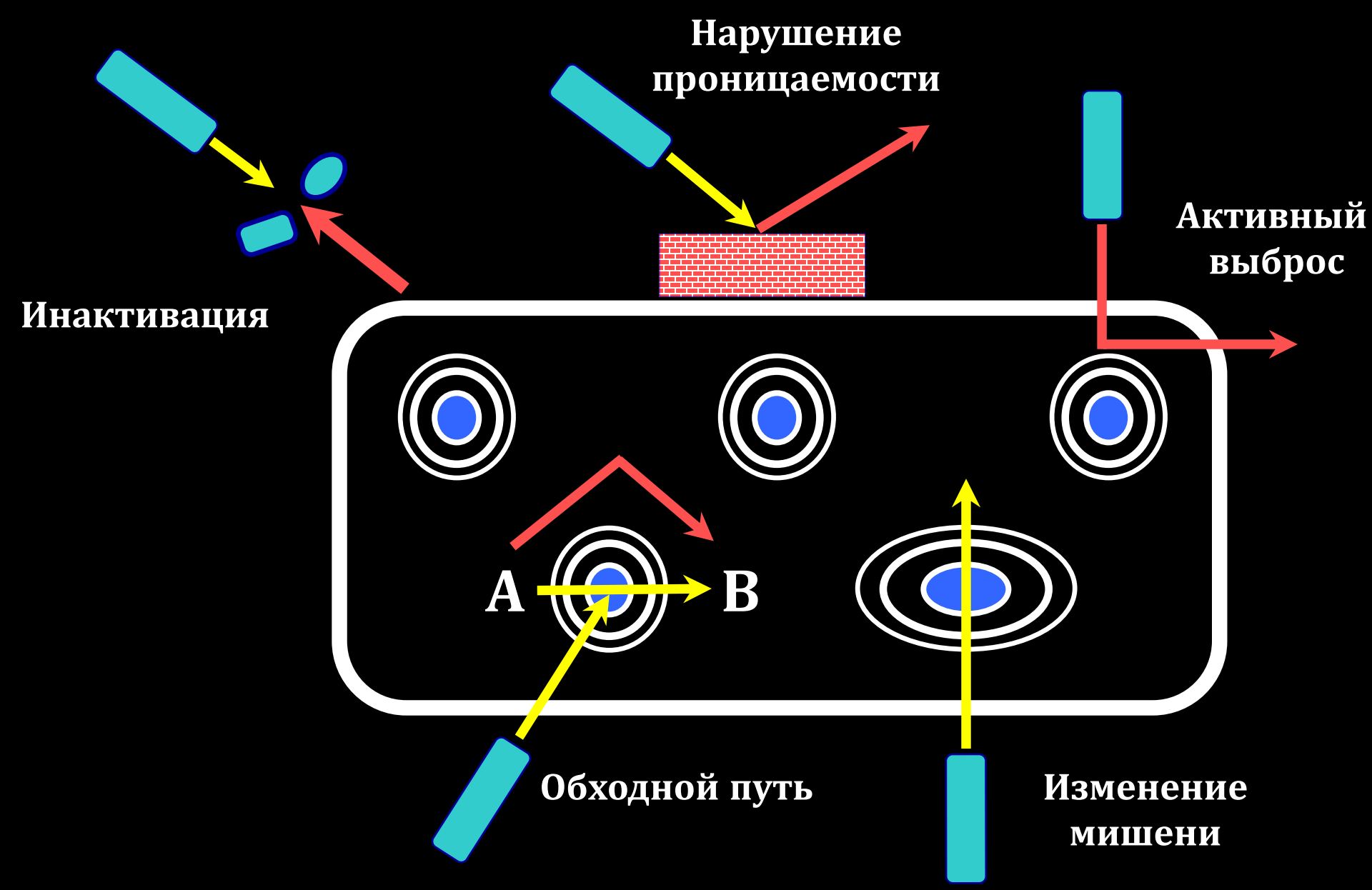
Препарат выбора:
- Защищенный аминопенициллин, карбапенемы

Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам.

Феномен эффлюкса



Известны следующие механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:



Возможные механизмы резистентности к антимикробным препаратам

Антибиотик	Непроницаемость мембраны	Ферментная инактивация	Изменение мишени	Обходной путь	Активный выброс
Пенициллины	+	+	**ПСБ**		
Цефалоспорины	+	+	**ПСБ**		
Карбапенемы	+	+	**ПСБ**		
Аминогликозиды	+	+	+		
Хинолоны	+		+		+
Тетрациклины		+	+		+
Линкосамиды	+	+	+		
Макролиды	+	+			+
Гликопептиды	+		+		
Фузидин					
Хлорамфеникол	+	+	+		+
Рифампицин		+	+		
Сульфаниламид	+			+	
Триметоприм				+	

«Горячие точки» антибиотикорезистентности в стационаре

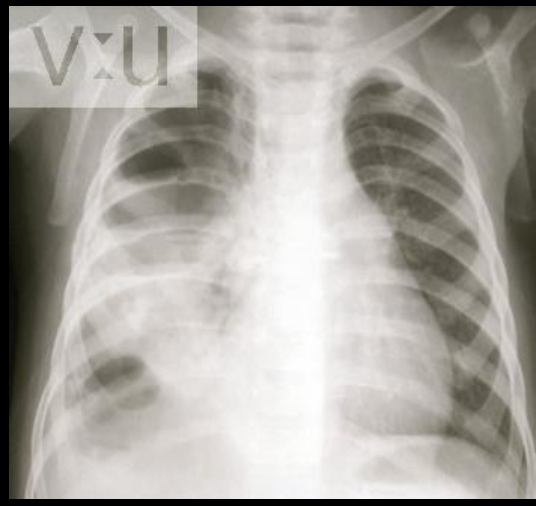
- *MRSA* – устойчивость к оксациллину (новый пенициллинсвязывающий белок (PSB2a):
  - Устойчивость ко всем бета-лактамам.
  - Устойчивость к аминогликозидам, линкозамидам.
- *Klebsiella, E.coli* – продукция БЛРС
  - Устойчивость к цефалоспоринам.
  - Устойчивость к аминогликозидам, фторхинолонам.
- *Acinetobacter* – множественные механизмы:
  - Устойчивость к карбапенемам.
  - Устойчивость к цефалоспоринам III-IV, фторхинолонам.
- *P.aeruginosa* – множественные механизмы:
  - Устойчивость к цефтазидиму.
  - Устойчивость к карбапенемам, фторхинолонам.
  - Панрезистентность.

ПРОБЛЕМНЫЕ ГРАМ (+) МИКРООРГАНИЗМЫ

- ***S. aureus***
  - MRSA
  - VRSA
- ***Enterococcus* spp.**
  - VRE
- ***S. pneumoniae***
  - PRP

S.aureus ИНФЕКЦИИ

- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции костей и суставов
- Катетер-ассоциированные инфекции
- Пневмония
- Эндокардит (у наркоманов)
- Синдром токсического шока
- Посттравматические/ послеоперационные инфекции

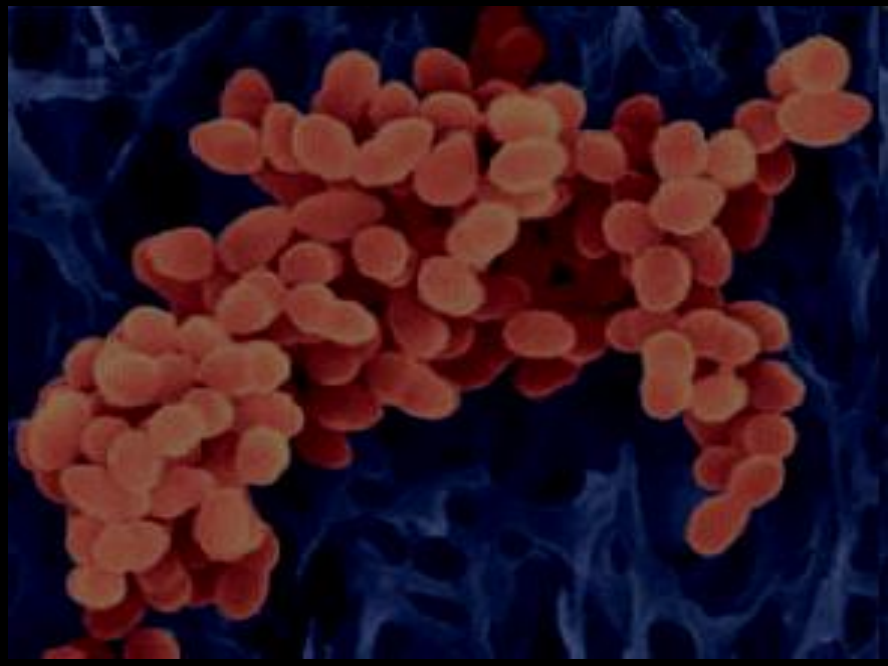


F. Waldvogel. Staphylococcus aureus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. G. Mandell, e.a. editors. 2000.

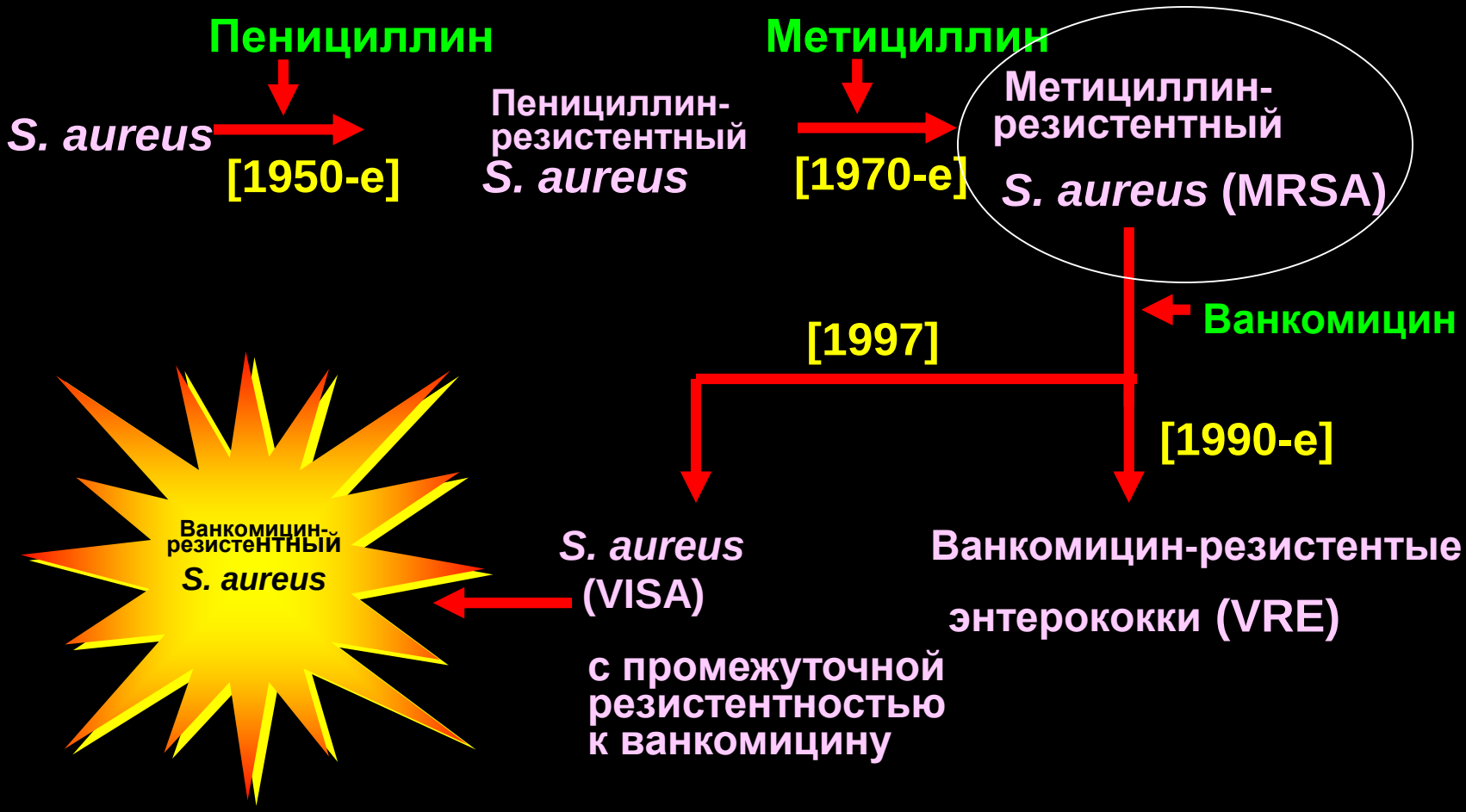
Практическое разделение СТАФИЛОКОККОВ

Staphylococcus aureus

- St. aureus
- PRSA
- MRSA
- VRSA



ЭВОЛЮЦИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *S. aureus*



CDC and Prevention Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings, Clark NM et al. Curr Opin Crit Care 2003

СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Пенициллиночувствительный S.aureus

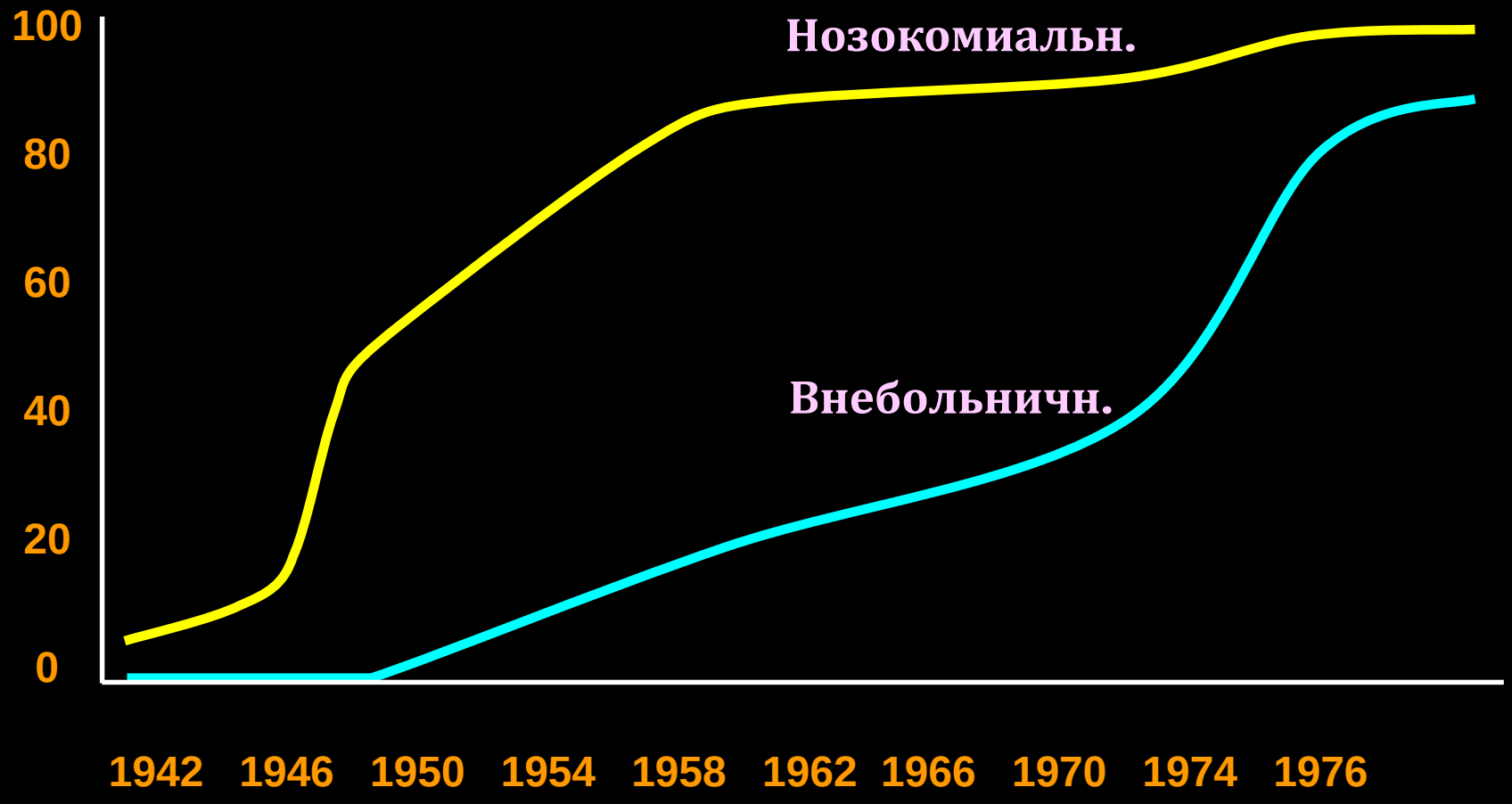
- **Штаммы *S.aureus*, чувствительные ко всем β-лактамным антимикробным: препаратам пенициллинового ряда (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, азлоциллин и др.).**
- ***Таких штаммов в настоящее время нет.***

СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Пенициллинорезистентный S.aureus

- **Штаммы *S.aureus*, резистентные к пенициллину и другим β-лактамазо-нестабильным препаратам пенициллинового ряда (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, азлоциллин и др.) за счет продукции стафилококковых β-лактамаз (пенициллиназ).**

ИЗМЕНЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПЕНИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У *S.aureus*



Chambers H. Emerg Inf Dis, 2001;7:178-82

Около 90% стафилококков продуцируют бета-лактамазы

~~Бензилпенициллин~~
~~Аминопенициллины~~
~~Уреидо - и карбокси-пенициллины~~

- **Оксациллин**
- **Цефалоспорины I-II** (цефазолин, цефуроксим)
- **Защищенные пенициллины:**

амоксицилли/клавуланат
ампициллин/сульбактам
пиперациллин/тазобактам
тикарциллин/клавуланат

Резистентные стафилококки - MRSA

Methicillin = оксациллин (ORSA)

Resistant

Staphylococcus

Aureus

Клиническая интерпретация

- **При устойчивости к оксациллину:**

- Устойчивость ко всем бета-лактамам

- Устойчивость к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам.

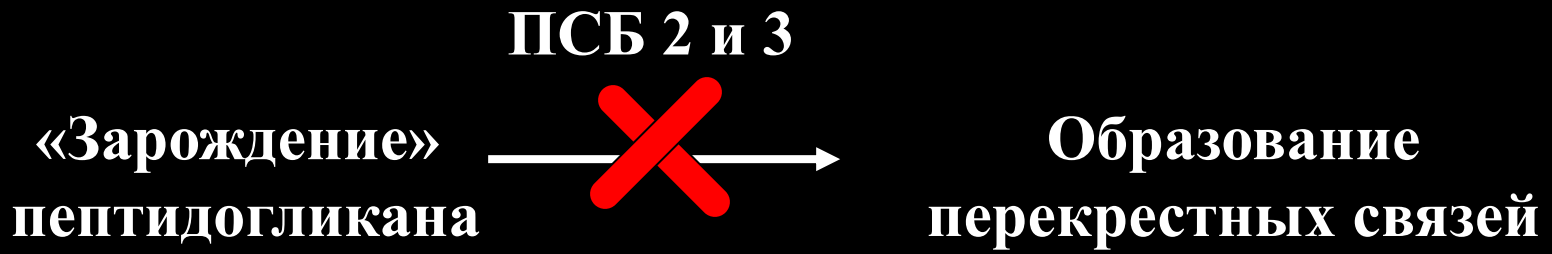
СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Метициллинорезистентный S.aureus (MRSA)

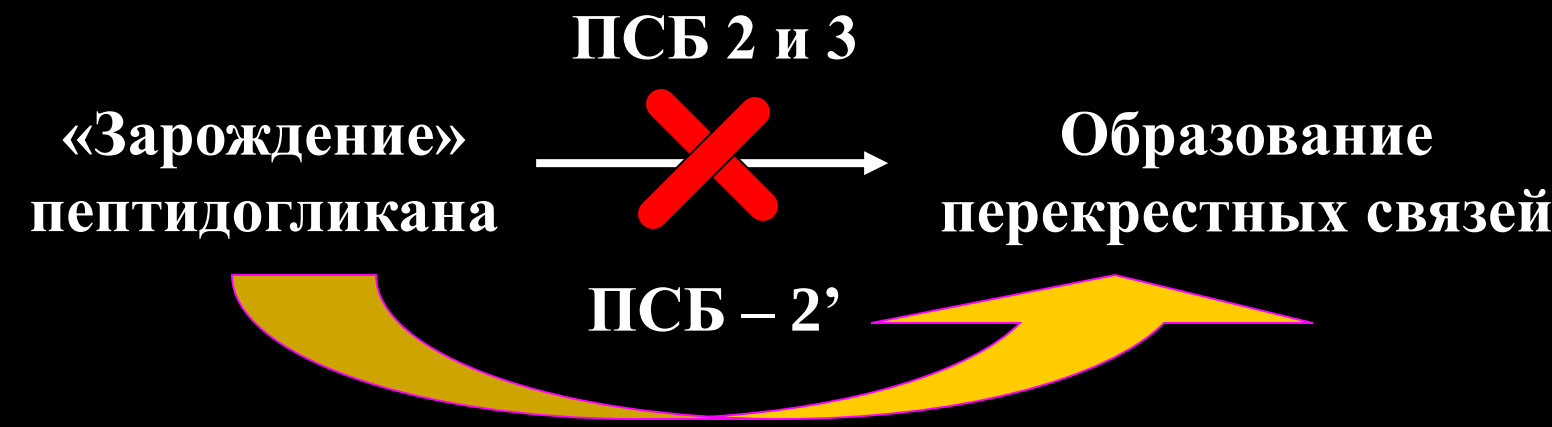
- **Штаммы *S.aureus*, резистентные к метициллину (оксациллину). Истинные MRSA содержат ген резистентности *mecA*, обусловливающий появлением у микроорганизмов дополнительного ПСБ (ПСБ2а).**
- **Маркером наличия ПСБ2а является устойчивость к метициллину или оксациллину.**
- **Независимо от результатов оценки *in vitro* при инфекциях, вызываемых MRSA, все β-лактамы следует считать клинически неэффективными и не использовать в терапии.**
- **Кроме того, MRSA обычно резистентны к антибиотикам других классов (макролидам, линкосамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.), поэтому их иногда называют "множественно-резистентные стафилококки".**

ОБХОДНОЙ ПУТЬ ФОРМИРОВАНИЯ MRSA и MRSE

Метициллин-чувствительные штаммы



Метициллин-резистентные штаммы



СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **Метициллинорезистентные стафилококки (MRSA)**

  - **нозокомиальные**
  - **внебольничные**

Staphylococcus aureus: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ В РОССИИ

СтЭнт

n=879

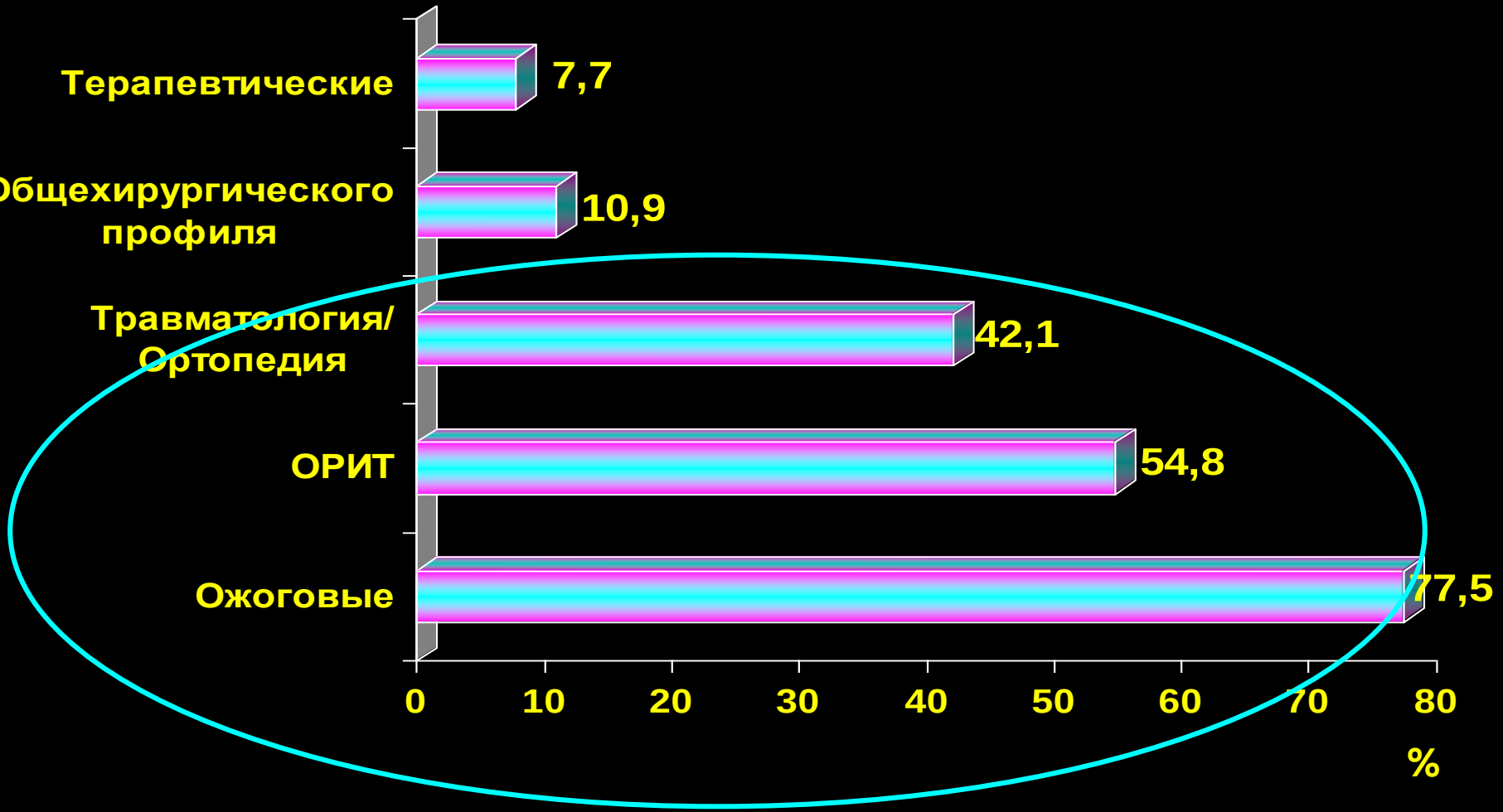
Метициллинорезистентный *S.aureus (MRSA)*

33,5% всех исследованных штаммов *S.aureus* являлись MRSA

L. Stratchounski. ECCMID 2003

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ *MRSA* В ОТДЕЛЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ

СтЭнт



L. Stratchounski, e.a. ECCMID 2003

СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **S.aureus со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA)**

  - первый клинический штамм – в 1997 г. в Японии

СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **VRSA – Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus***
  - **МПК ≥16 µg/mL**

- **VISA – Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus***
  - **МПК 4–8 µg/mL**

✓ **первый клинический штамм в США– в 2002 г.**

✓ **к маю 2004 г – 3 документированных случая в США**

MMWR 2004 Apr 23;53(15):322-3.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

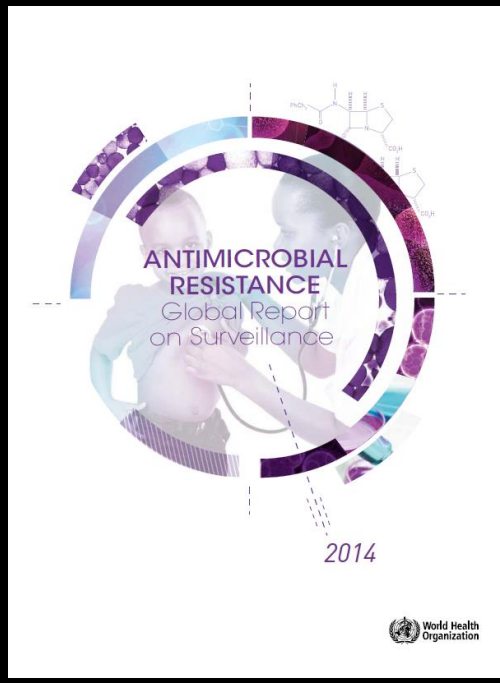
Глобальные тенденции

Локальные данные

- **страна**
- **регион**
- **стационар**
- **отделение**
- **пациент**

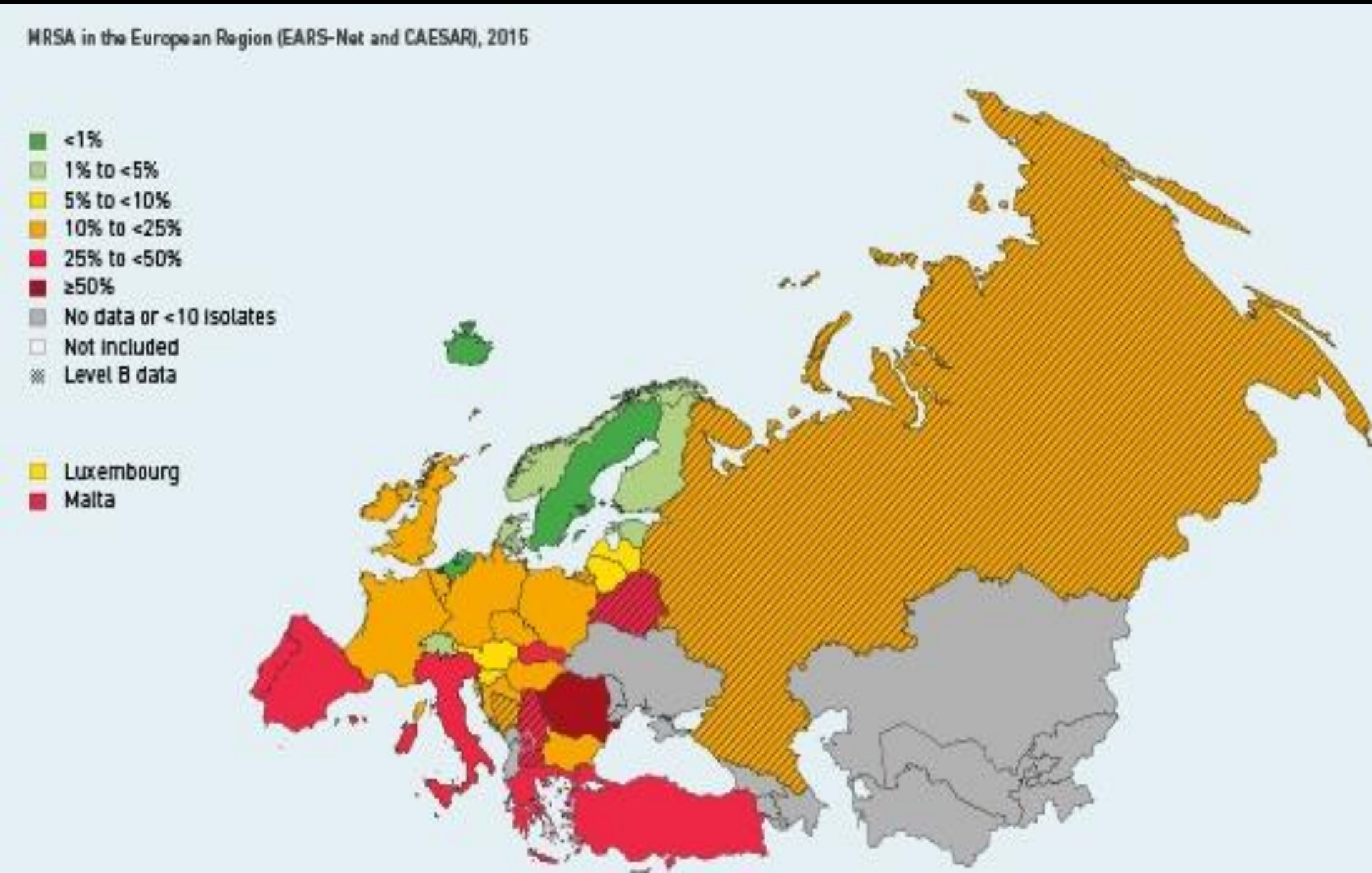
Staphylococcus aureus: Resistance to beta-lactam antibacterial drugs (i.e. methicillin-resistant *S.aureus*, MRSA)

Data sources based on at least 30 tested isolates[a]	Overall reported range of resistant proportion (%)	Reported range of resistant proportion (%) in invasive isolates[b] (no. of reports)
African Region		
– National data (n=9 countries)	12–80	52 (n=1)
– Publications (n=27) from 10 additional countries	0–100	33–95 (n=3)
Region of the Americas		
– National data or report to ReLAVRA (n=15 countries)	21–90	
– National networks (n=2) no additional country	21–84	
– Publications (n=17) from 7 additional countries	2.4–90	43–45 (n=2)
Eastern Mediterranean Region		
– National data (n=4 countries)	10–53	53 (n=1)
– Hospital network[c] (n=1) from 1 additional country	46	
– Publications (n=31) from 10 additional countries	0–92	13–18 (n=3)
European Region		
– National data or report to EARS-Net n=36 countries)	0.3–60	0.3–6 (n=32)
– Publications (n=5) from 2 additional countries	27–80	27–50 (n=3)
South-East Asia Region		
– National reports (n=3 countries)	10–26	
– Publications (n=25) from 4 additional countries	2–81	37 (n=1)
Western Pacific Region		
– National data (n=16 countries)	4–84	
– Institute surveillance (n=2 from one additional country)	1–4	
– Publications (n=1) from one additional country	60	



ANTIMICROBIAL RESISTANCE
Global Report on Surveillance, 2014

Staphylococcus aureus: Resistance to beta-lactam antibacterial drugs (i.e. methicillin-resistant *S.aureus*, MRSA)



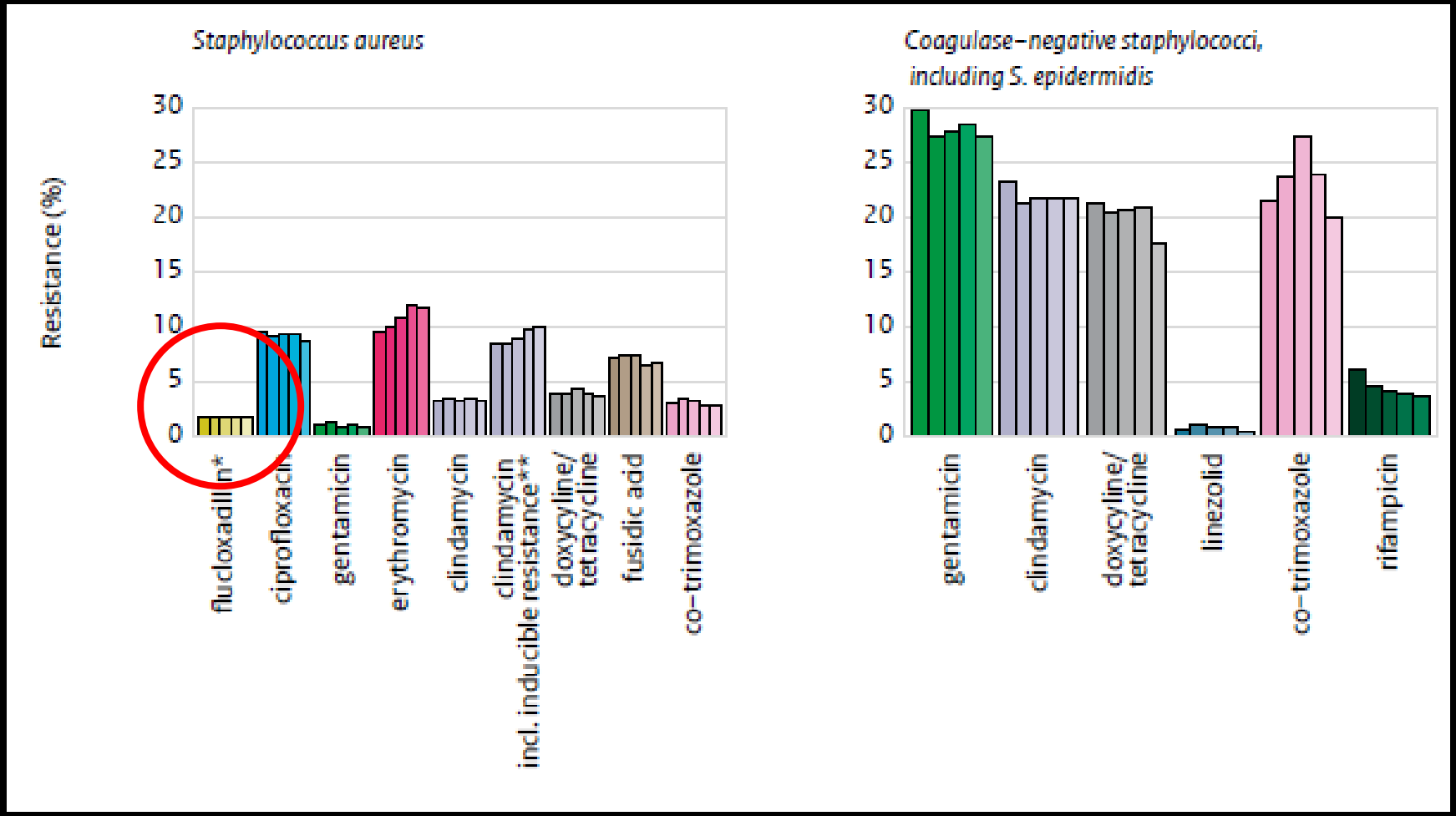
Показатели резистентности St. aureus

DANMAP 2016 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark

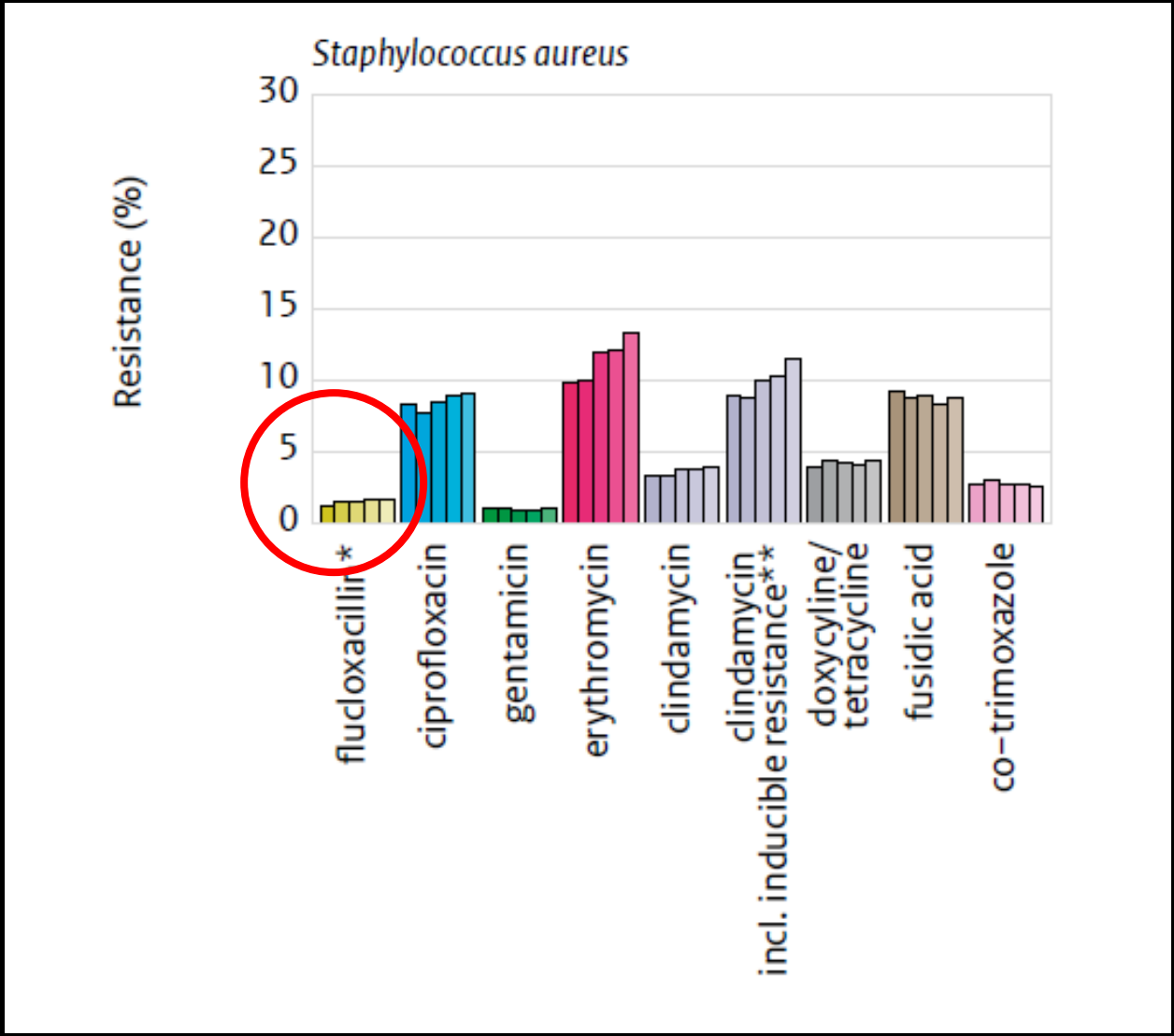
Table 8.7.1 Resistance (%) in isolates from *S. aureus* bacteraemia cases, Denmark DANMAP 2016

Antimicrobial agent	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %	2015 %	2016 %
Methicillin	0.6	1.3	1.6	1.4	1.4	1.2	1.7	2.9	1.5	2.1
Penicillin	78	77	77	75	77	74	76	77	71	71
Erythromycin	4	5	7	5	7	6	7	8	7	7
Clindamycin	3	4	6	4	6	6	6	8	7	6
Tetracycline	2	3	2	3	2	2	3	5	4	3
Fusidic acid	9	9	9	13	13	14	15	15	16	12
Rifampicin	<1	<1	<1	<1	<1	<1	0	<1	<1	<1
Norfloxacin	1	2	2	3	4	4	5	6	6	4
Kanamycin	<1	1	1	1	<1	1	2	2	3	1
Linezolid	nt	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mupirocin	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	0
Trimethoprim-sulfamethoxazole	nt	nt	nt	nt	<1	1	1	1	<1	<1

Тенденции устойчивости к антибиотикам (слева направо 2012-2016) среди клинических изолятов S. aureus и коагулаза-отрицательные стафилококки у пациентов, госпитализированных в стационары (кроме отделения интенсивной терапии) в ISIS-AR. NethMap 2017



Тенденции устойчивости к антибиотикам (слева направо 2012-2016) среди клинических изолятов S. aureus у пациентов, госпитализированных в реанимационные отделения ИСИС-АР. NethMap 2017



Показатели резистентности St. aureus к АМП. Второй Австралийский отчет о использовании противомикробных препаратов и устойчивость к ним микроорганизмов у человека. AURA 2017

Antimicrobial	Public hospitals, % resistant (*n*)	Private hospitals, % resistant (*n*)	Community, % resistant (*n*)	Aged care homes, % resistant (*n*)
Penicillin	87.9 (55,339)	84.5 (13,396)	91.1 (671)	87.2 (304)
Oxacillin	21.3 (55,486)	13.6 (14,390)	10.9 (38,171)	31.5 (2,175)
Erythromycin	16.3 (55,451)	16.2 (14,328)	17.5 (38,142)	23.8 (2,172)
Clindamycin	12.1 (55,131)	15.6 (14,357)	16.5 (38,112)	22.1 (2,175)
Tetracycline	4.9 (46,437)	3.9 (7,078)	3.1 (33,052)	5.7 (1,859)
Gentamicin	2.1 (48,008)	2.1 (4,563)	1.6 (557)	8.9 (112)
Ciprofloxacin	8.0 (46,908)	7.4 (4,568)	1.8 (553)	41.9 (105)
Trimethoprim–sulfamethoxazole	3.6 (53,228)	2.8 (13,781)	1.8 (38,141)	4.5 (2,156)
Fusidic acid	7.8 (46,795)	2.5 (5,052)	6.5 (4,502)	10.2 (717)
Rifampicin	0.3 (46,905)	0.4 (5,043)	0.7 (4,454)	0.6 (711)
Daptomycin	0.2 (42,810)	0.2 (6,435)	0.2 (34,313)	0.8 (1,664)
Linezolid	0.1 (44,436)	0.0 (7,361)	0.1 (34,880)	0.1 (1,768)
Vancomycin	0.0 (46,741)	0.0 (5,264)	0.0 (4,500)	0.1 (717)

Показатели резистентности MRSA к АМП. Второй Австралийский отчет о использовании противомикробных препаратов и устойчивость к ним микроорганизмов у человека. AURA 2017

Antimicrobial	Public hospitals, % resistant (*n*)	Private hospitals, % resistant (*n*)	Community, % resistant (*n*)	Aged care homes, % resistant (*n*)
Penicillin	100.0 (11,814)	100.0 (1,497)	100.0 (169)	100.0 (106)
Oxacillin	99.8 (11,805)	100.0 (1,957)	99.8 (4,111)	100.0 (674)
Ciprofloxacin	26.3 (11,530)	18.9 (1,458)	5,4 (166)	41.9 (105)
Erythromycin	30.2 (11,817)	29.4 (1,950)	23.8 (4,110)	44.5 (674)
Clindamycin	22.1 (11,754)	27.8 (1,953)	19.8 (4,105)	40.7 (674)
Trimethoprim–sulfamethoxazole	7.7 (11,809)	8.7 (1,948)	5.1 (4,110)	7.6 (667)
Gentamicin	6.8 (11,480)	5.3 (1,454)	4.2 (168)	8.9 (112)
Rifampicin	0.8 (11,579)	0.9 (1,934)	0.8 (4,063)	0.6 (711)
Fusidic acid	3.3 (11,574)	4.0 (1,943)	6.9 (4,110)	10.2 (717)
Linezolid	0.1 (10,648)	0.1 (1,845)	0.2 (3,871)	0.2 (612)
Daptomycin	0.4 (9,257)	0.5 (932)	0.3 (3,702)	1.2 (508)
Tetracycline	12.2 (10,100)	10.7 (989)	7.0 (3,575)	11.6 (561)
Vancomycin	0.0 (11,666)	0.0 (1,963)	0.0 (4,104)	0.1 (717)

Активность антимикробных препаратов в отношении различных видов S. aureus

S.aureus	PRSA	MRSA	VRSA
➢Пенициллин, ➢Ампициллин, ➢Амоксициллин, ➢Азлоциллин	➢Оксациллин ➢Цефалоспорины I-II (цефазолин, цефуроксим) ➢Защищенные пенициллины: (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам)	➢Ванкомицин ➢Телаванцин ➢Тигециклин ➢Цефтобипрол ➢Цефтаролин ➢Даптомицин ➢Линезолид (только при непереносимости ванкомицина)	➢Линезолид ➢Даптомицин?

Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков

Модификация мишени действия ПСБ2а

Синтез модифицированной боковой полипептидной цепи.

?

[redacted]

Бактлаборатория

Наркул. ангина

губ: цефотаксим,
ингаликсин,
ципрофлоксацин,
цефтриаксон,
умер. усил: ципрофлоксацин

усил: эритромицин,
линезолид
ванкомицин,
доксициклин.

12

Корректировка бактериологического результата при выделении S. aureus

АМП	Полученный результат		Коррекция
Пенициллин	R		
Оксациллин	S		R
Цефазолин	R		
Гентамицин	R		
Эритромицин	R		
Тетрациклин	R		
Клиндамицин	R		
Ципрофлоксацин	R		
Фузидин	S		
Ванкомицин	S		

Корректировка бактериологического результата при выделении S. aureus

АМП	Полученный результат		Коррекция
Пенициллин	R		
Оксациллин	S		
Цефазолин	S		
Гентамицин	S		
Эритромицин	S		
Тетрациклин	S		
Клиндамицин	S		
Ципрофлоксацин	S		
Фузидин	S		
Ванкомицин	R		S

Активность антимикробных препаратов в отношении различных видов S. aureus

- Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкосамидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы.
- Метилирование мишени действия макролидов обусловливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам (МПК > 32-64 мг/л).
- Синтез стафилококковых метилаз способен индуцировать только 14- и 15-членные макролиды, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость к перечисленным антибиотикам.

Enterococcus spp. ИНФЕКЦИИ

- Эндокардит
- ИМП
- Интраабдоминальные инфекции
- Инфекции органов малого таза
- Неонатальный сепсис
- Послеоперационные раневые инфкции

F. Waldvogel. Staphylococcus aureus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. G. Mandell, e.a. editors. 2000.

ЭНТЕРОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **Резистентность к пенициллинам (*E.faecium*)**
- **Резистетность к гликопептидам (*E.faecium*)**
- **Резистентность к аминогликозидам (*Enterococcus* spp.)**

ЭНТЕРОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Модификация мишени действия

- **Механизм устойчивости к гликопептидам наиболее детально изучен у энтерококков, он связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи.**
- **Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC.**
- **Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализуются на плазмидах, а фенотипа VanB - в основном на хромосомах.**
- **Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к ванкомицину и тейкопланину, для VanB - вариабельная резистентность**

Распространение ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE)

Северная Америка.

- **NNIS – 2003 – 27,5%.**
- **Европа – 2-5% .**

Россия.

- **Первый штамм - пациент из онкогематологии - *E. gallinarum*. Обнаружены гены *vanB, vanC***
- **Целенаправленный скрининг: более 200 штаммов *E. faecium, E. faecalis – vanA, vanB***

ЭНТЕРОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Снижение проницаемости внешних структур.

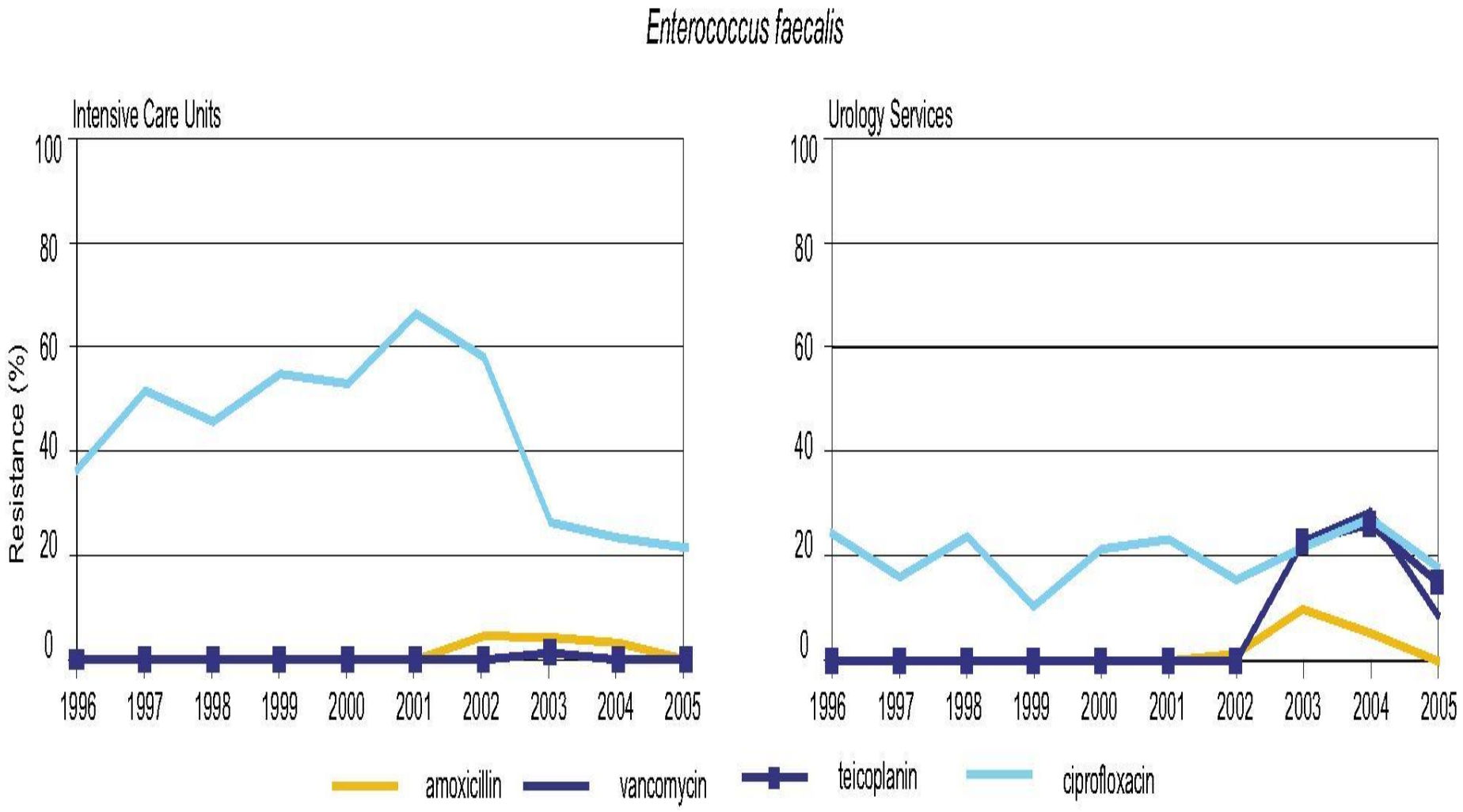
- **Проникновение аминогликозидов через внешнюю и цитоплазматическую мембраны бактерий является сложным процессом.**
- **Практически важным фактом является природная устойчивость к аминогликозидама энтерококков, связанная с преимущественно анаэробным метаболизмом этих бактерий и, соответственно, невозможностью транспорта антибиотиков к чувствительным мишеням.**
- **При совместном воздействии на микробную клетку аминогликозидов и β-лактамов последние нарушают структуру цитоплазматической мембраны бактерий и облегчают транспорт аминогликозидов.**
- **В результате этого между β-лактамами и аминогликозидами проявляется выраженный синергизм.**

ЭНТЕРОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ферментная инактивация

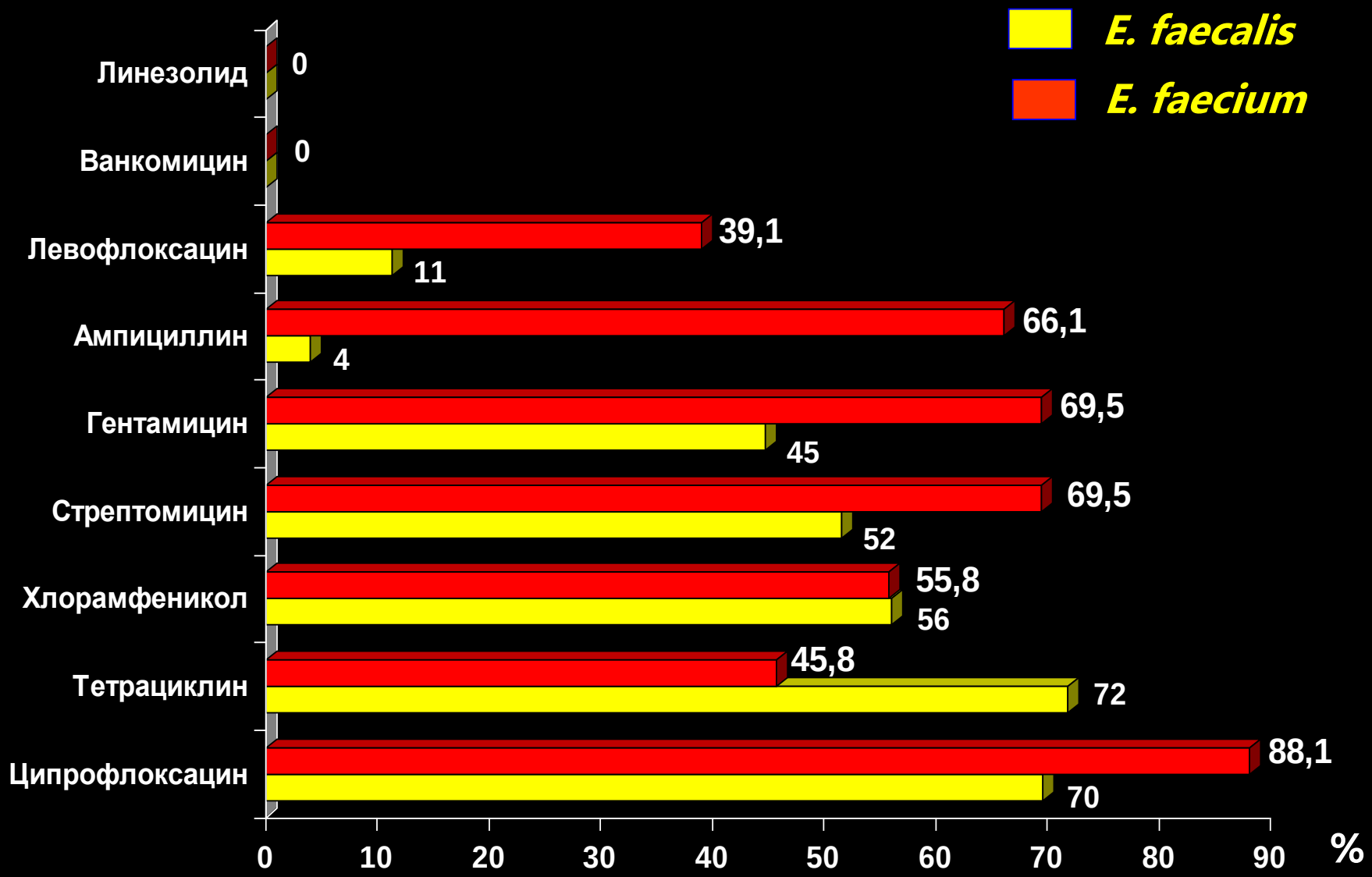
- **Высокий уровень резистентности к аминогликозидным антибиотикам (стрептомицину и/или гентамицину) у штаммов энтерококков (*Enterococcus* spp.), обусловленный продукцией аминогликозидомодифицирующих ферментов.**

Тенденции резистентности к АМП E. faecalis в специализированных отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2007



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *Enterococcus* spp. В РОССИИ

СтЭнт



ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *S.pneumoniae* В МИРЕ

- Устойчивость к пенициллину
- Устойчивость к макролидам
- Устойчивость к другим группам препаратов:

  - ко-тримоксазол
  - тетрациклины и т.д.

Полирезистентные пневмококки (ПРП)

S. PNEUMONIAE : ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **S.pneumoniae - устойчивость различного уровня к пенициллину (часть штаммов устойчива к цефалоспоринам III поколения), связанная с модификацией пенициллинсвязывающего белка;**

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ К МАКРОЛИДАМ

Метилирование рибосом:

- У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рРНК. Известно около 20 генов (*erm* - erythromycin ribosome methylation), кодирующих фермент метилазу, они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах.
- Может быть конститутивным и индуцибельным.
- При конститутивном типе формируется устойчивость ко всем макролидам, линкозамидам, стрептограмину В.
- При индуцибельном – сохраняют активность16-членные макролиды (джозамицин), т.к. не являются индукторами.

Активное выведение (Эффлюкс):

- Выводятся только 14- и 15-членные макролиды (эритро-, кларитро-, рокситро-, азитромицин)
- Сохраняют активность 16-членные макролиды (джозамицин), линкозамиды, стрептограмин В

Варианты резистентности S.pneumoniae, S.pyogenes, H. influenzae к АМП ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ

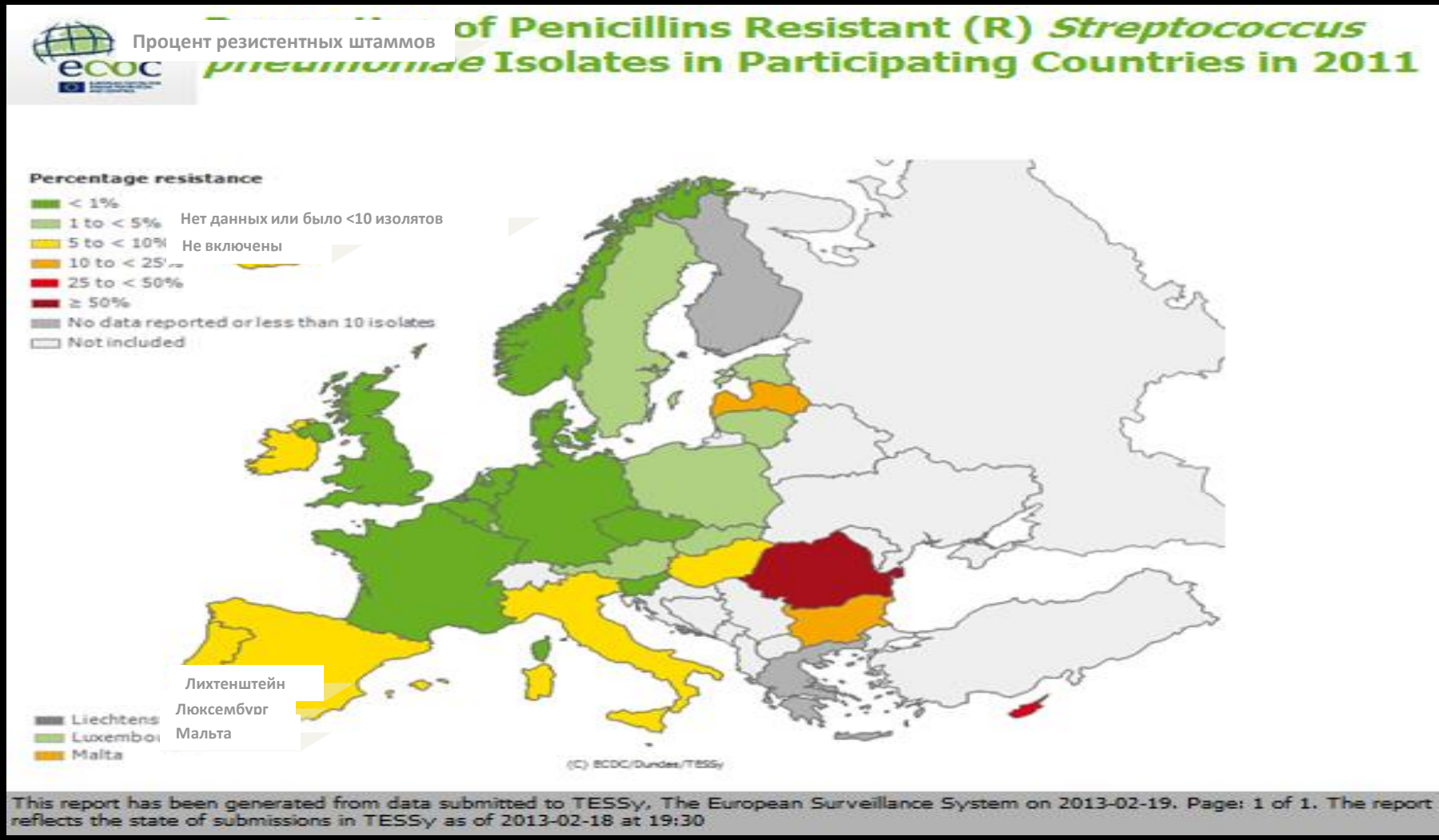
S.pneumoniae, S.pyogenes	Фенотип резистентности	H. influenzae
MLSB		M
R	Макролиды 14-чл.	R
R	Макролиды 15-чл.	R
R	Макролиды 16-чл.	S
R	Линкозамиды	S
R	Стрептограмин В	S
Метилирование	Механизм	Эффлюкс
erm	Гены	*mef*

S. PNEUMONIAE : ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Тетрациклины

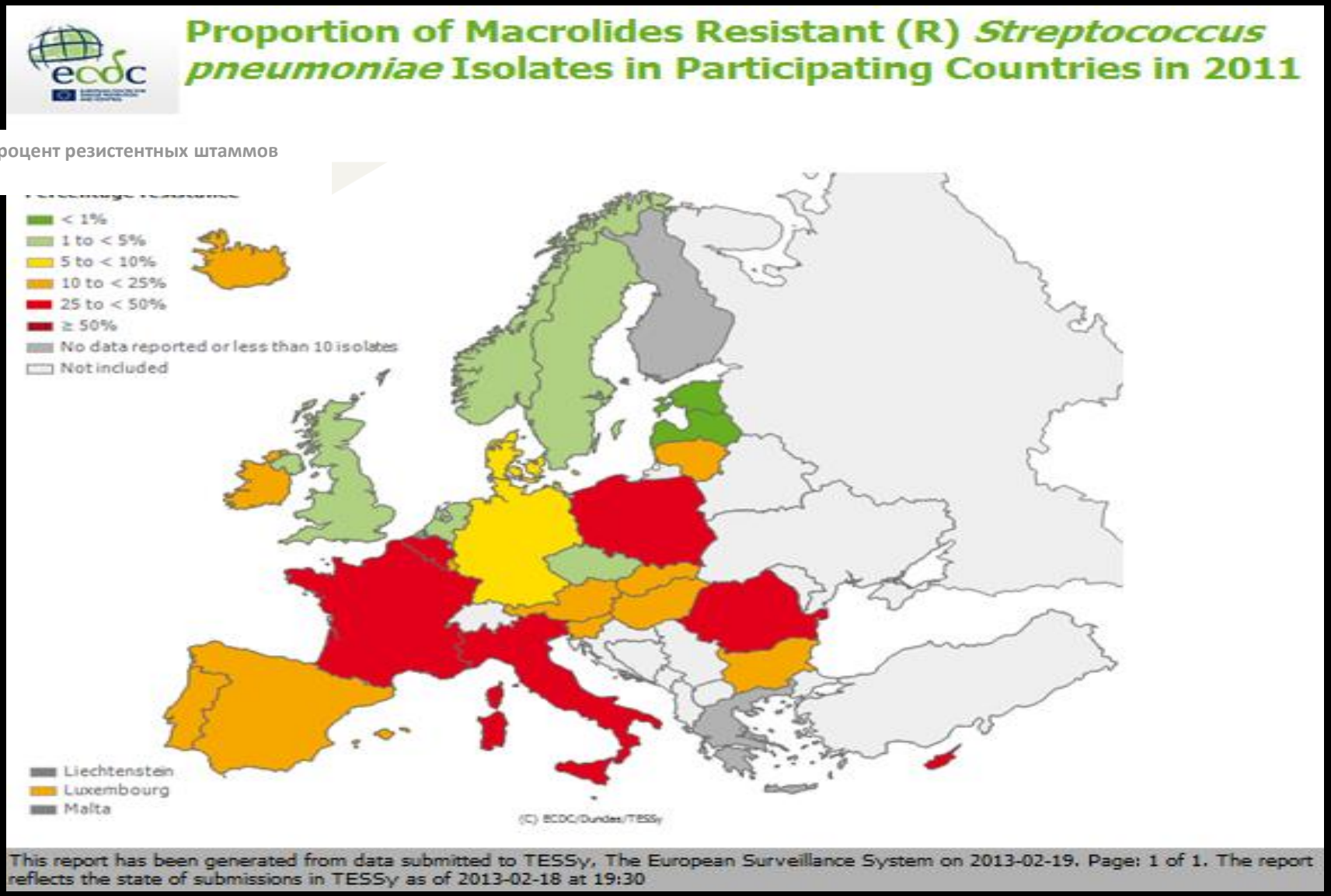
- **Активное выведение.**
- **Детерминанты резистентности обычно локализованы на плазмидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение.**
- **Часть генов и соответствующие белки (TetK, TetL) распространены среди среди грамположительных.**

Доля пенициллин-резистентных (R) изолятов *Streptococcus pneumoniae* в участвующих странах в 2011 г.



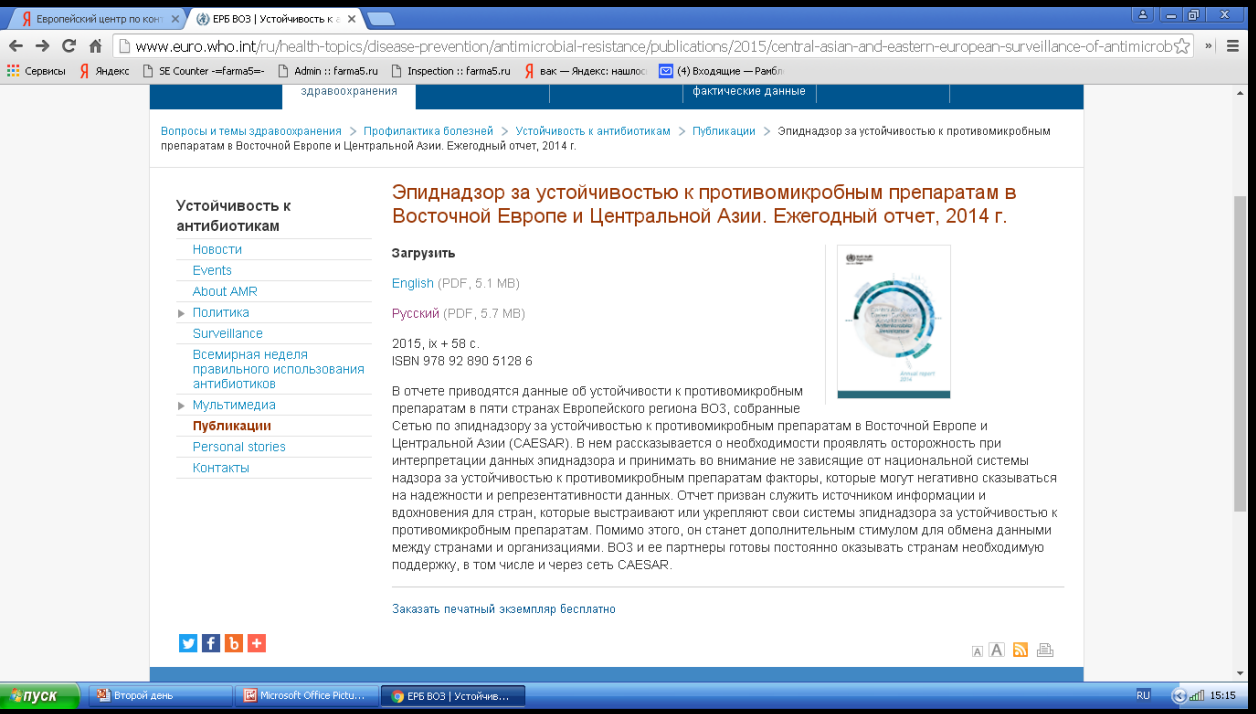
Европейский центр по контролю на заболеваниями, 2013. Доступен на сайте: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/maps_report.aspx (08/2013)

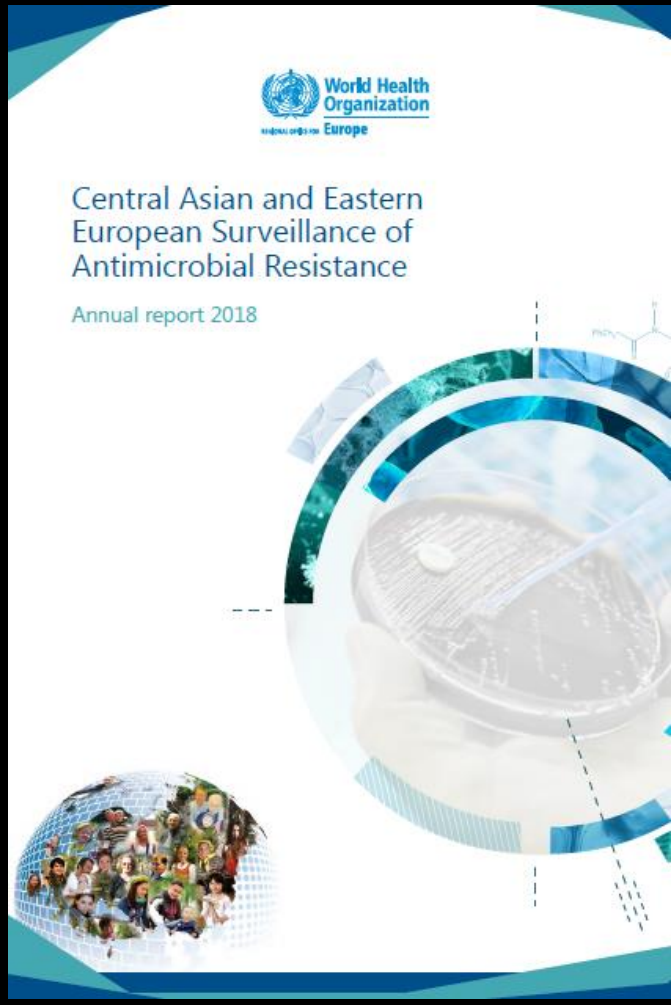
Доля макролид-резистентных (R) изолятов *Streptococcus pneumoniae* в участвующих странах в 2011 г.



Европейский центр по контролю за заболеваниями, 2013. Доступен на сайте: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/maps_report.aspx (доступ осуществлен в январе 2013 г.)

Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2018



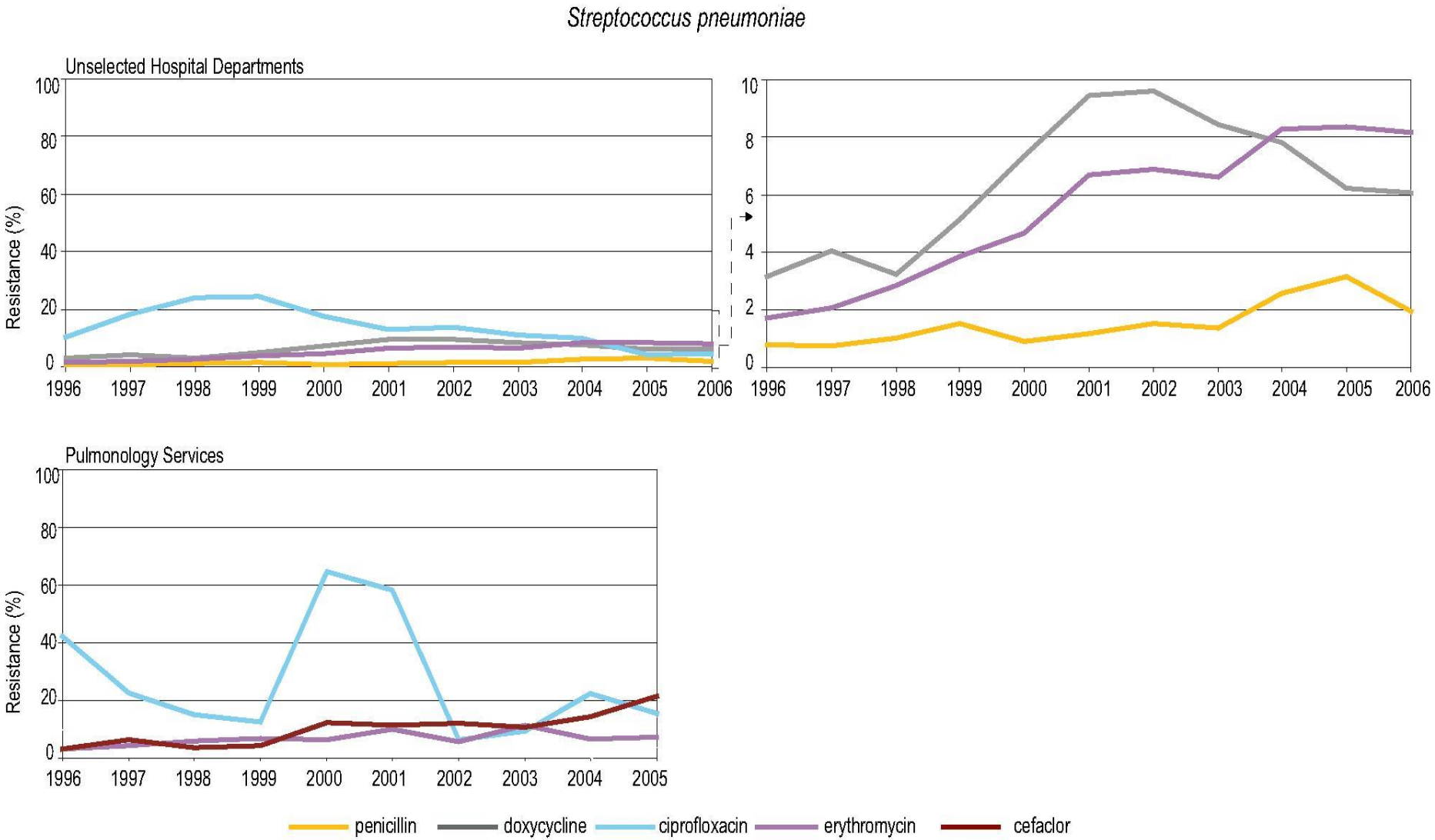


Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2018

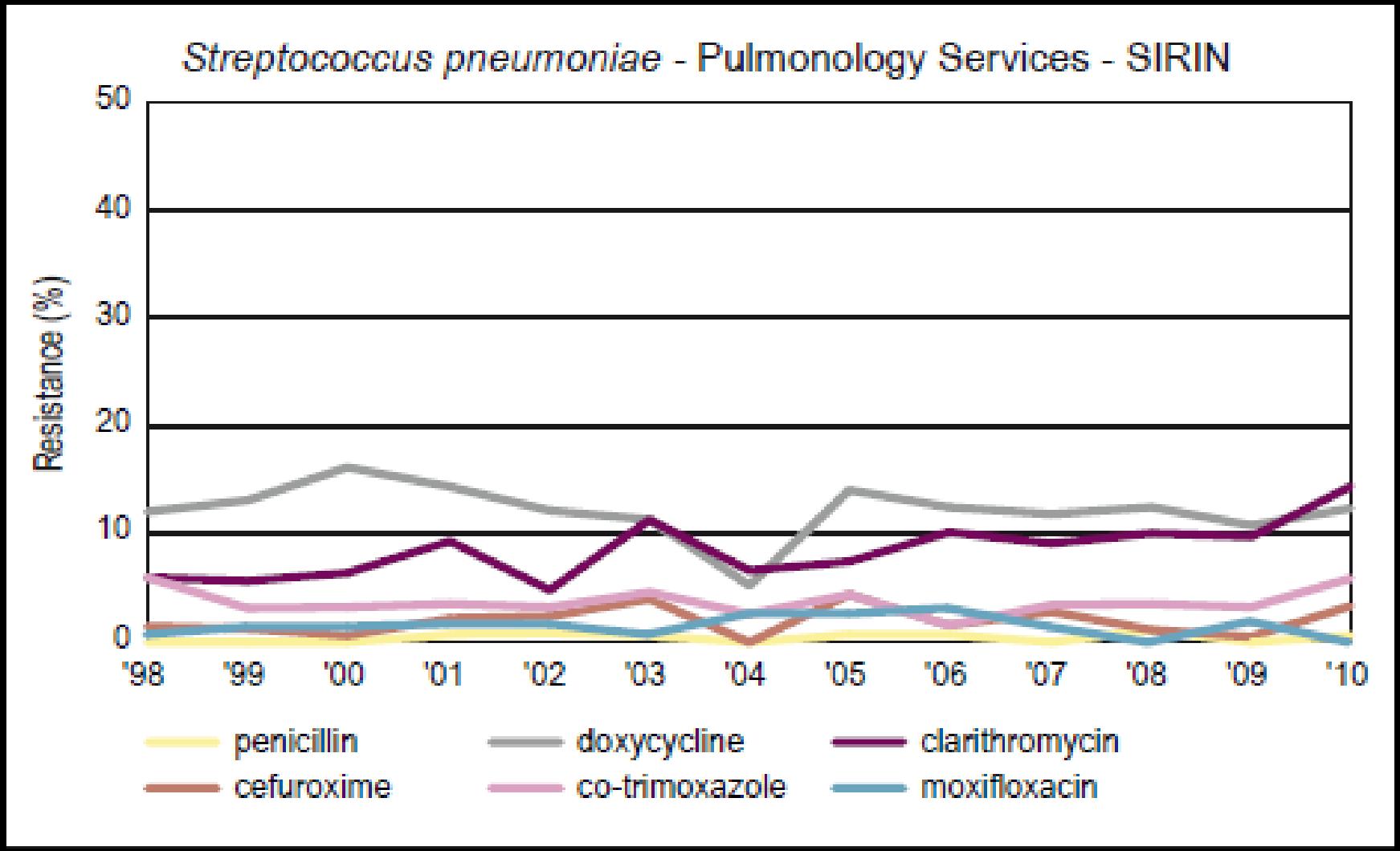
Table 5.27 Percentages of resistance for *S. pneumoniae* among blood and CSF isolates in the Russian Federation, 2017

Antibiotic (group)	*S. pneumoniae*	
	N	Resistance (%)
Penicillin (I+R)[a]	18	28*
Cefotaxime/ceftriaxone (R)[b]	18	0*
Cefotaxime/ceftriaxone (I+R)[b]	18	22*
Levofloxacin/ moxifloxacin (R)[c]	18	0*
Erythromycin/clarithromycin/azithromycin (R)[d]	18	22*
Erythromycin/clarithromycin/azithromycin (I+R)[d]	18	22*
Multidrug resistance (I+R)[e]	18	22*

Тенденции резистентности к АМП Streptococcus pneumoniae в отделениях общей практики и специализированных пульмонологических отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2007

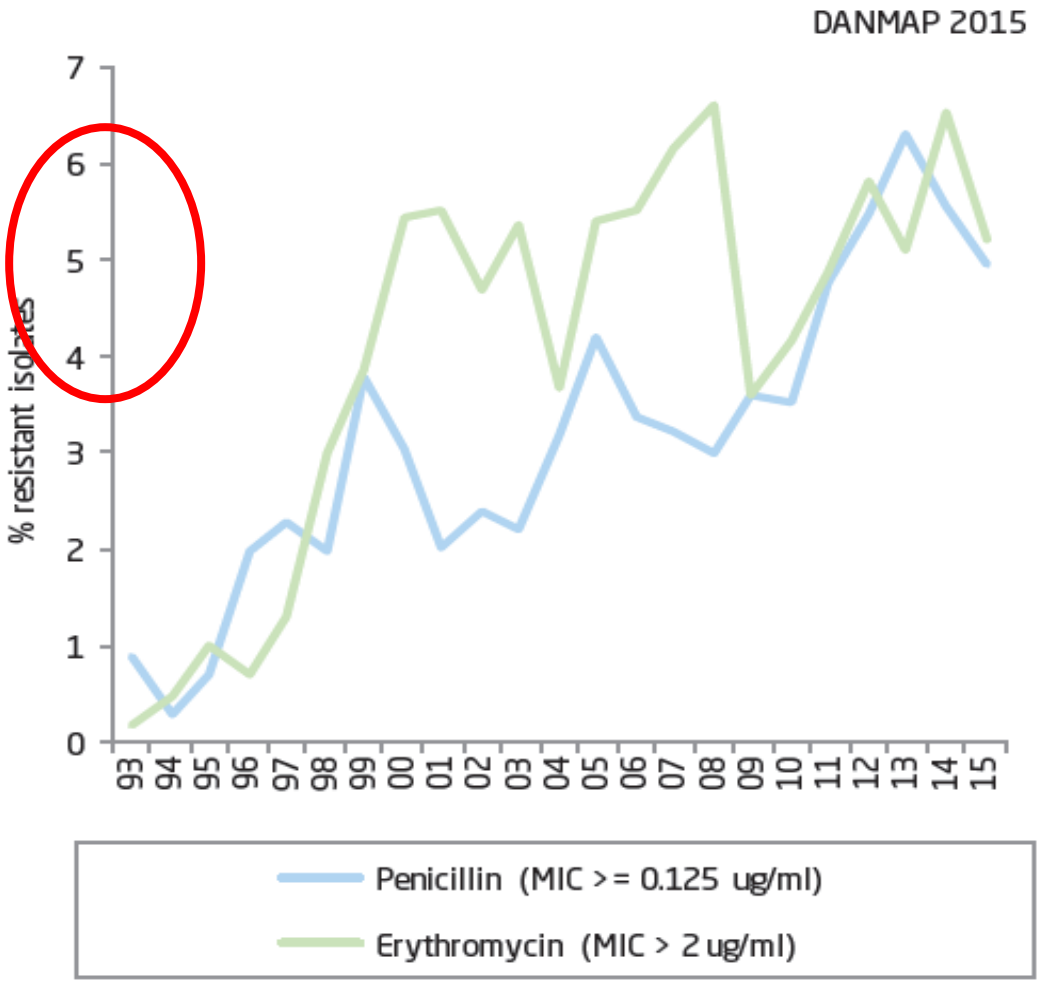


Тенденции резистентности к АМП Streptococcus pneumoniae, по результатам доклада NETHMAP, 2012



DANMAP 2015 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark

Figure 8.12. Non-susceptibility (%) in *Streptococcus pneumoniae* blood and spinal fluid isolates from humans, Denmark

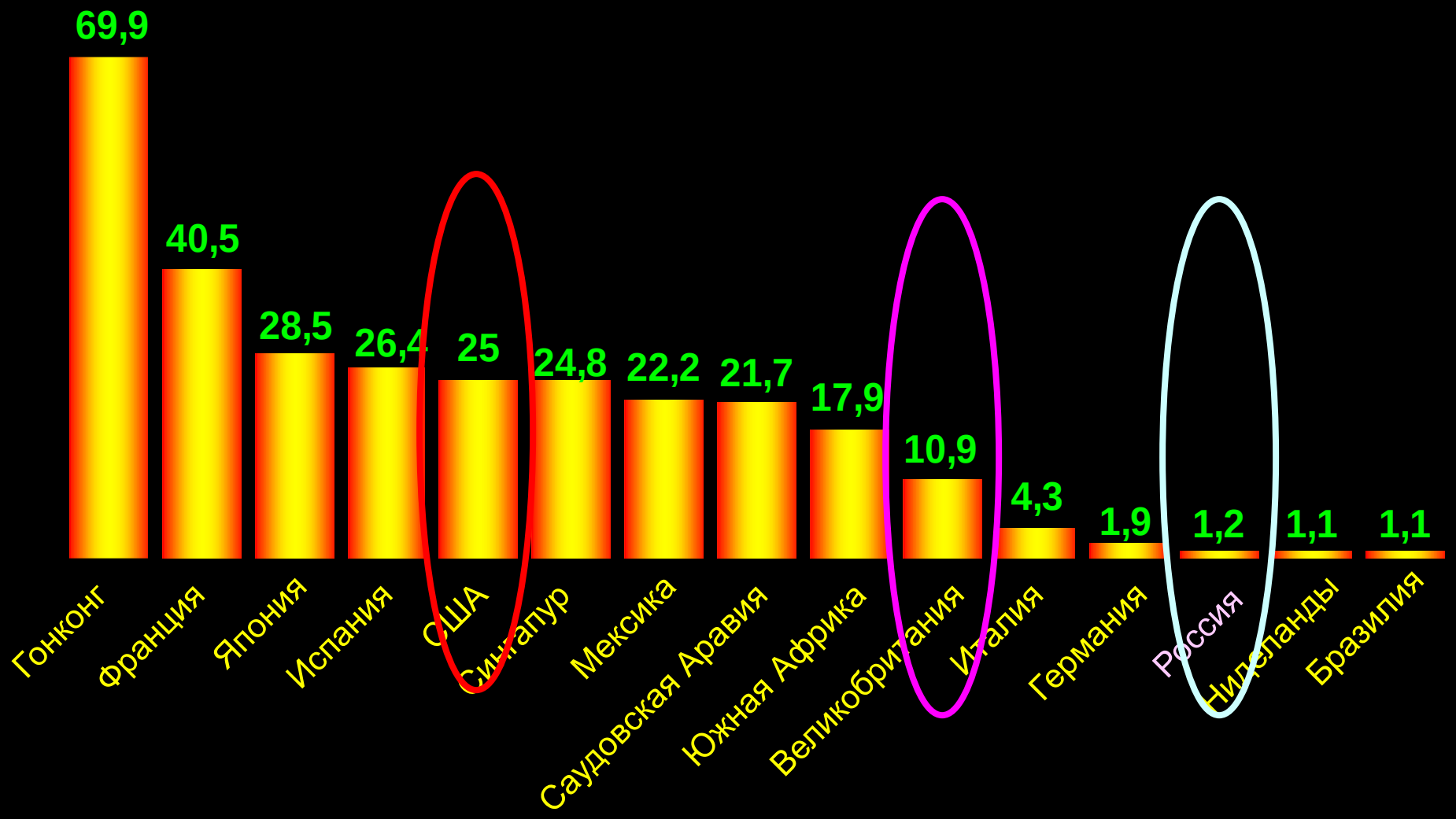


Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов, по результатам доклада AURA, 2017

Table S4.41: *Streptococcus pneumoniae* resistance, by clinical setting, 2015

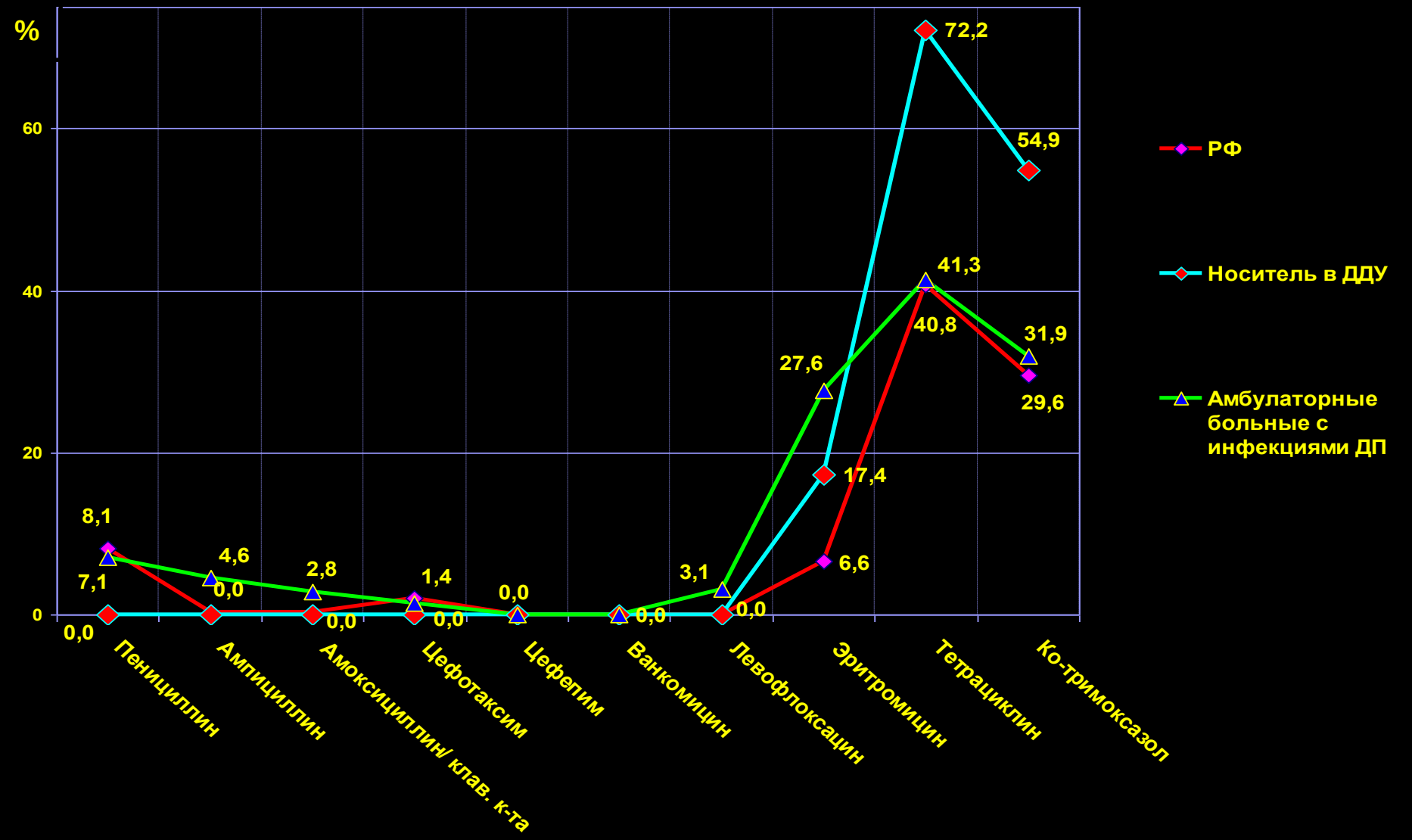
Antimicrobial	Public hospitals, % resistant (*n*)	Private hospitals, % resistant (*n*)	Community, % resistant (*n*)	Aged care homes, % resistant (*n*)
Penicillin	3.8 (2,592)	2.8 (533)	1.6 (1,212)	12.5 (8)
Erythromycin	23.3 (2,686)	25.7 (565)	23.4 (1,211)	40.0 (10)
Clindamycin	18.2 (693)	18.4 (544)	19.4 (1,060)	33.3 (9)
Tetracycline	20.6 (456)	26.4 (284)	0.0 (2)	57.1 (7)
Trimethoprim–sulfamethoxazole	23.4 (1,454)	27.5 (291)	26.9 (1,160)	42.9 (7)
Vancomycin	0.0 (1,535)	0.0 (176)	0.0 (1)	0.0 (1)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%) ПЕНИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ *S.pneumoniae* В МИРЕ (МПК >2 мкг/мл)



File T.M., Jr Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl 3):31-41

Резистентность штаммов (%), Str. pneumoniae к АМП в 2007-2008гг. (n=272), г. Хабаровск



Гемофильная палочка (кровелюбящий микроб - vampir)

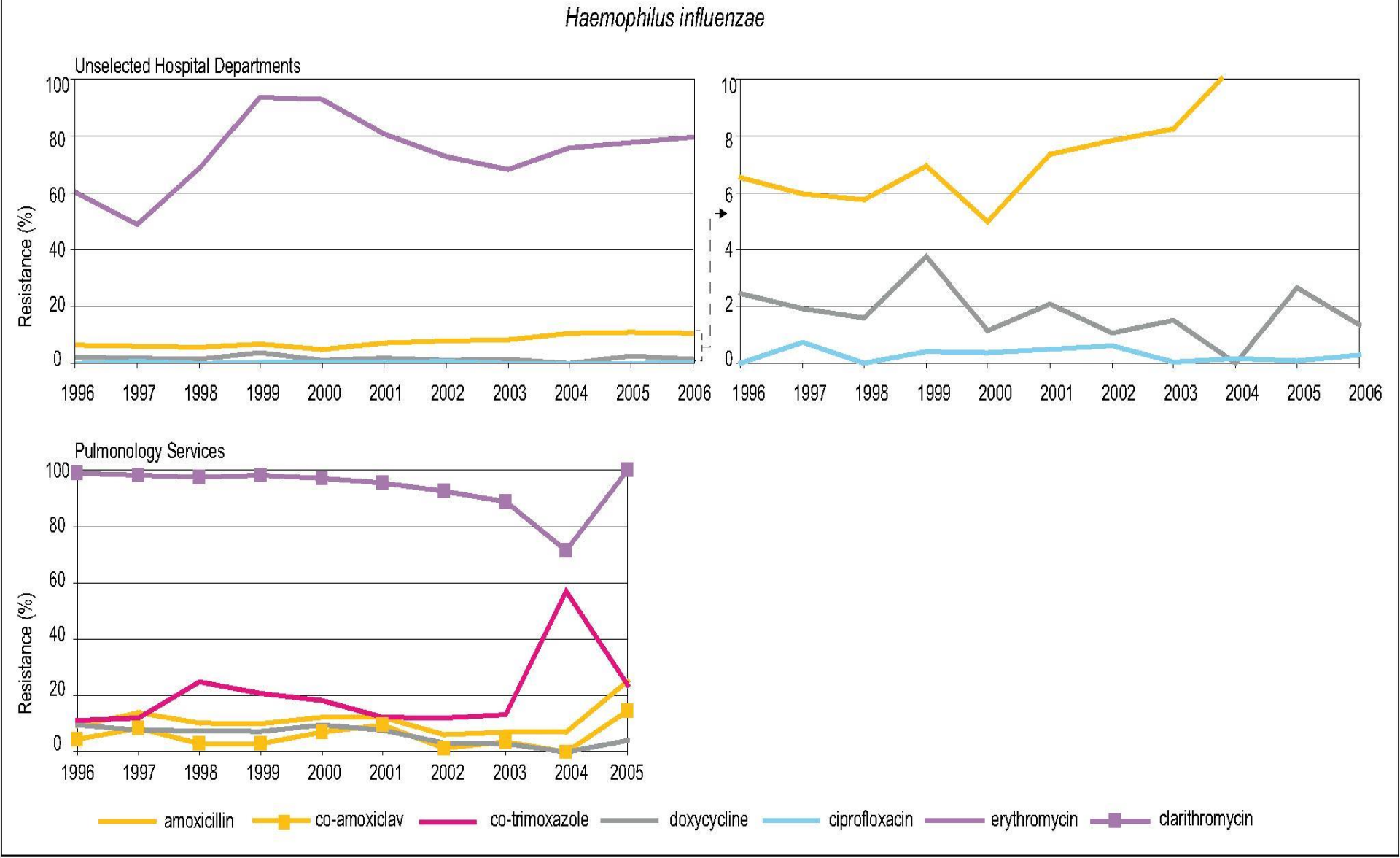
- Прикрепление жгутиками.
- Сбрасывание наружней стенки – L - формы – хронизация.
- Наличие гемолизина – распространение в подслизистой бронхов – хронические рецидивные состояния.

ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H.influenzae* В МИРЕ

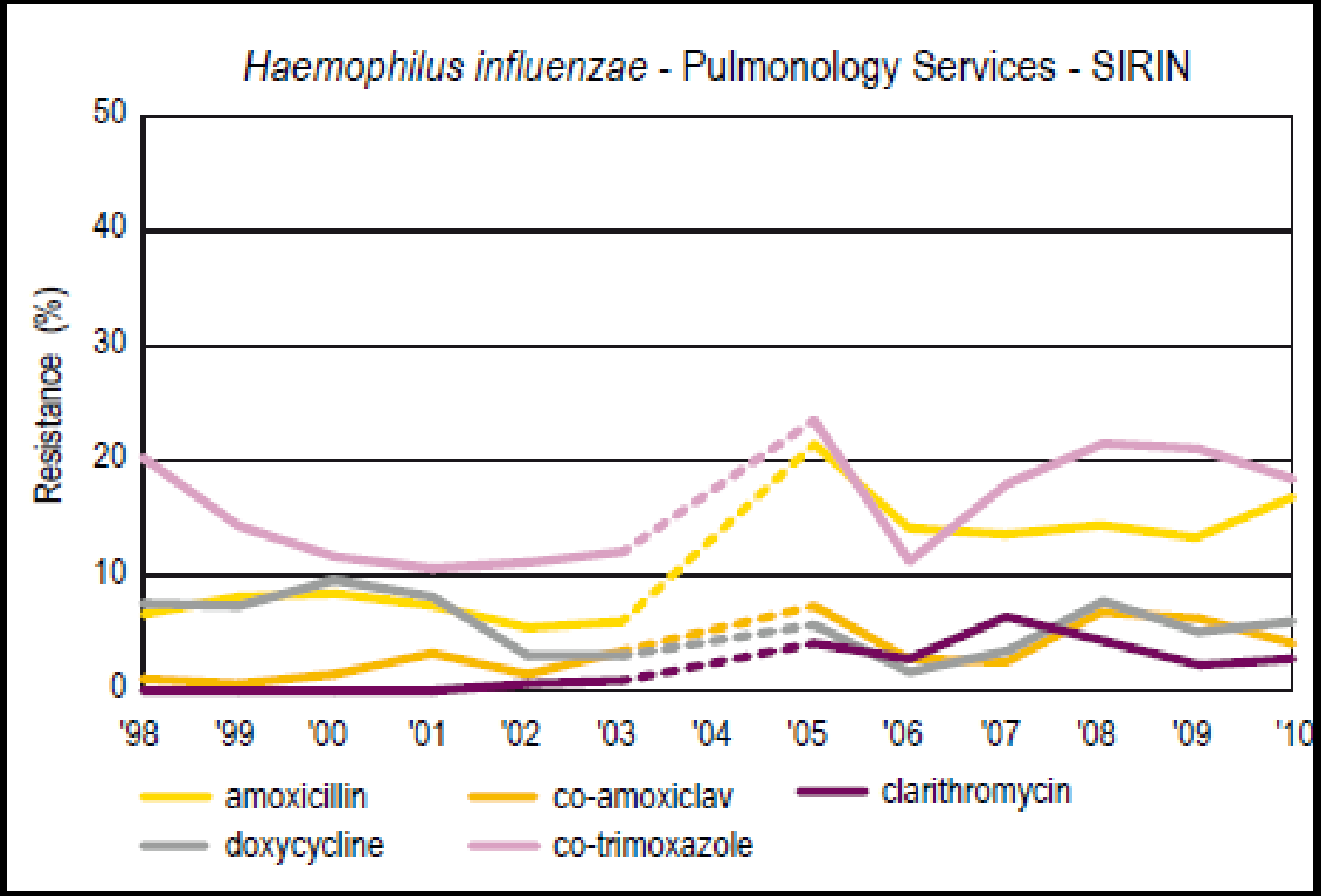
- Устойчивость к аминопенициллинам (ампициллин, амоксициллин) вследствие продукции β-лактамаз
- Устойчивость к другим группам препаратов:

  - ко-тримоксазол,
  - тетрациклины и т.д.

Тенденции резистентности к АМП H. influenzae в специализированных пульмонологических отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2007



Тенденции резистентности к АМП H. influenzae в специализированных пульмонологических отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2012



Haemophilus influenzae

- Продукция ß-лактамаз в России не превышает 10%.
- Не наблюдается устойчивости к амоксициллин/клавуланату, цефалоспоринам II-IV поколений, фторхинолонам.
- Цефалоспорины I поколения не активны.
- Природная активность макролидов низкая, риск бактериологической неэффективности лечения высокий.
- Устойчивость к ко-тримоксазолу в России около 20%.

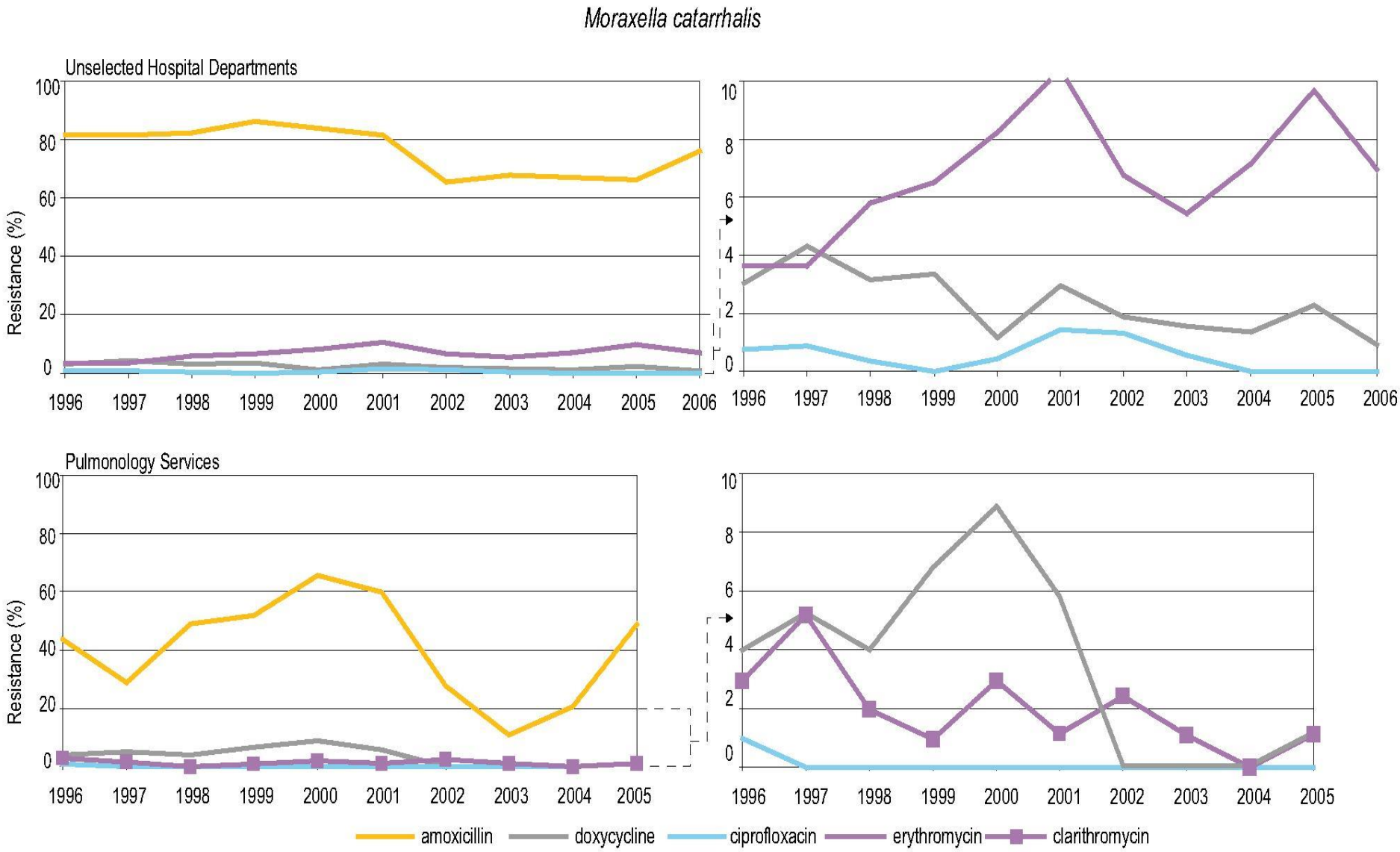
Варианты резистентности S.pneumoniae, S.pyogenes, H. influenzae к АМП ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ

S.pneumoniae, S.pyogenes	Фенотип резистентности	H. influenzae
MLSB		M
R	Макролиды 14-чл.	R
R	Макролиды 15-чл.	R
R	Макролиды 16-чл.	S
R	Линкозамиды	S
R	Стрептограмин В	S
Метилирование	Механизм	Эффлюкс
erm	Гены	*mef*

Moraxella catarrhalis

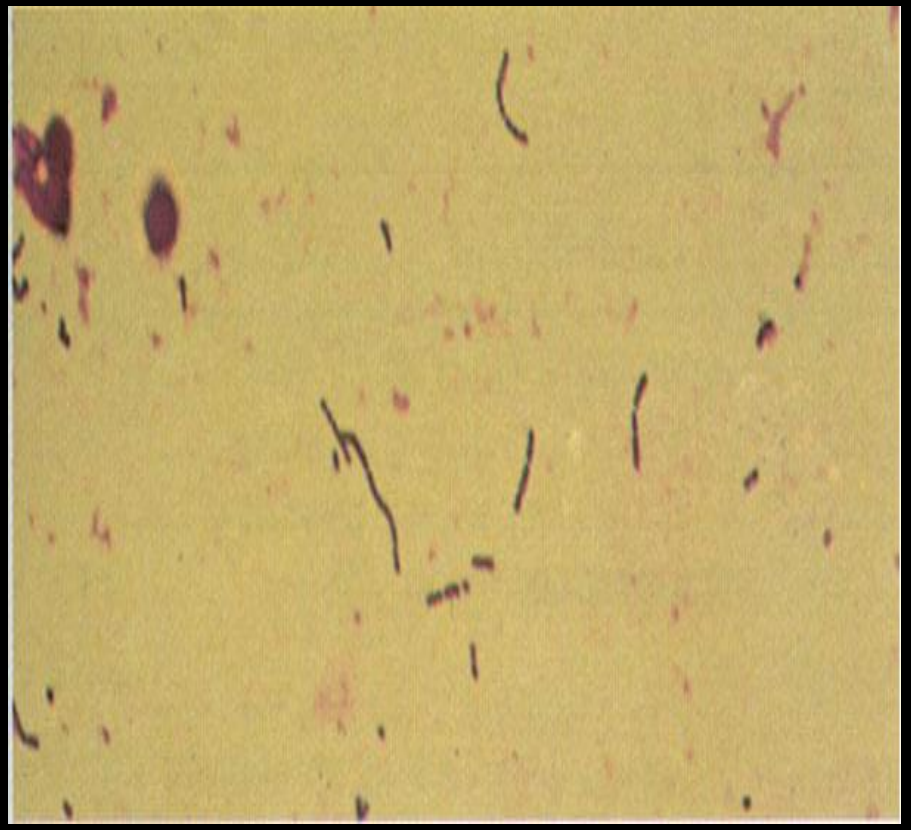
- Продукция ß-лактамаз 90% и выше.
- Незащищенные пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) не активны, защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) и цефалоспорины активны в 100%.
- Устойчивость к тетрациклинам, фторхинолонам не существенна.

Тенденции резистентности к АМП Moraxella catarrhalis в специализированных пульмонологических отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2007



Микробы, вызывающие инфицирование

- Стрептококки – 5-10% заселяющих глотку, классифицируются от A до G по углеводному антигену.
- Альтернативное название – Streptococcus pyogenes, т.к. вызывает деструктивные (гнойные) процессы в тканях – целлюлит.



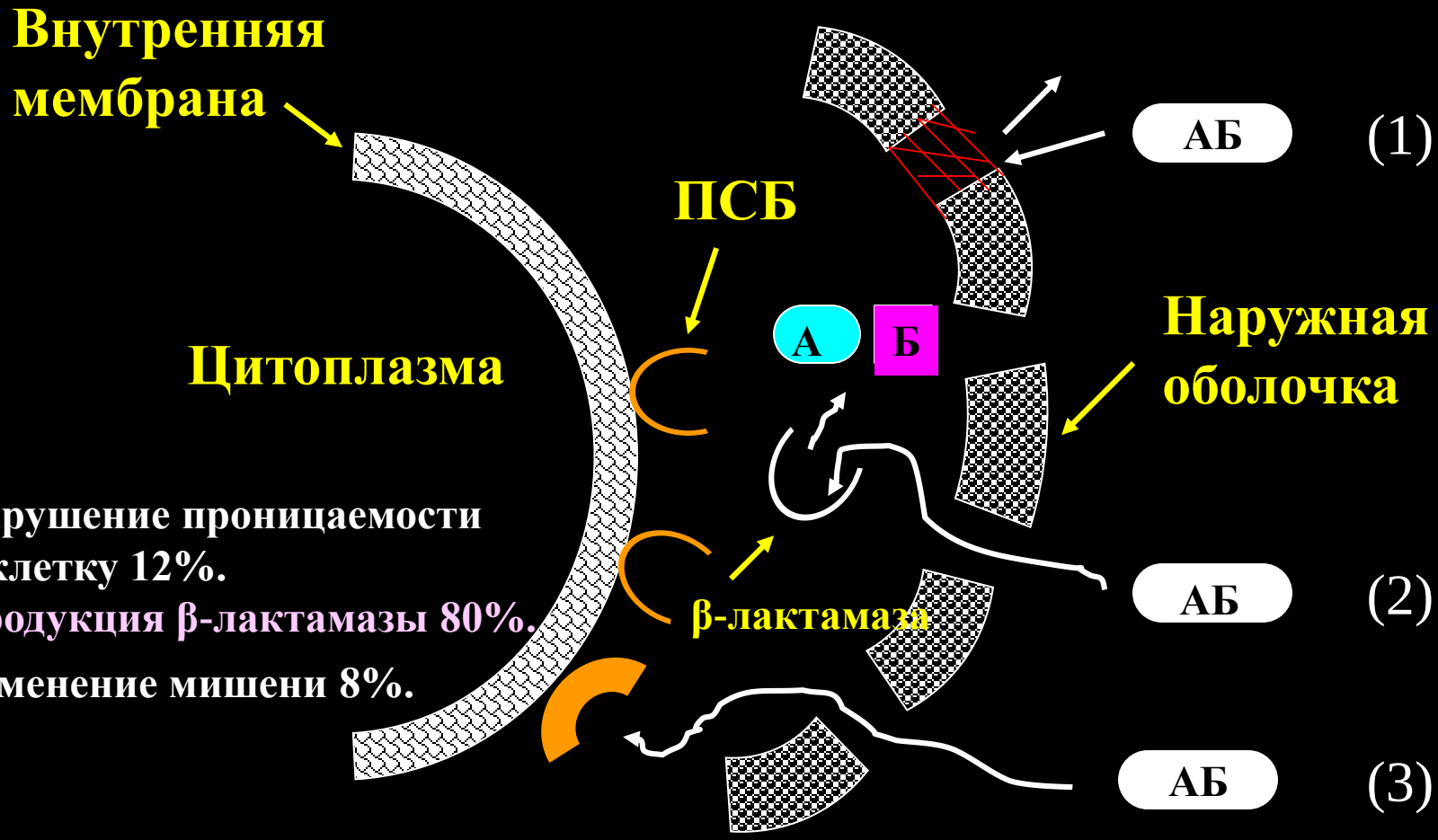
Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов, по результатам доклада AURA, 2017

Table S4.43: *Streptococcus pyogenes* resistance, by clinical setting, 2015

Antimicrobial	Public hospitals, % resistant (*n*)	Private hospitals, % resistant (*n*)	Community, % resistant (*n*)	Aged care homes, % resistant (*n*)
Penicillin	0.0 (7,420)	0.0 (1,771)	0.0 (4,981)	0.0 (11)
Erythromycin	3.7 (7,375)	4.7 (1,775)	4.5 (4,978)	18.2 (11)
Clindamycin	4.5 (1,430)	4.2 (1,776)	3.6 (4,980)	18.2 (11)
Tetracycline	12.6 (1,175)	8.4 (95)	–	12.5 (8)
Trimethoprim–sulfamethoxazole	0.3 (352)	2.0 (102)	0.8 (4,780)	0.0 (8)
Vancomycin	0.0 (5,479)	0.0 (417)	–	–

ПРОБЛЕМНЫЕ ГРАМ (-) МИКРООРГАНИЗМЫ

Механизмы резистентности Грам(-) бактерий к бета-лактамам



(1) Нарушение проницаемости в клетку 12%.

(2) Продукция β-лактамазы 80%.

(3) Изменение мишени 8%.

Pseudomonas aeruginosa

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Дорипенем

Меронем

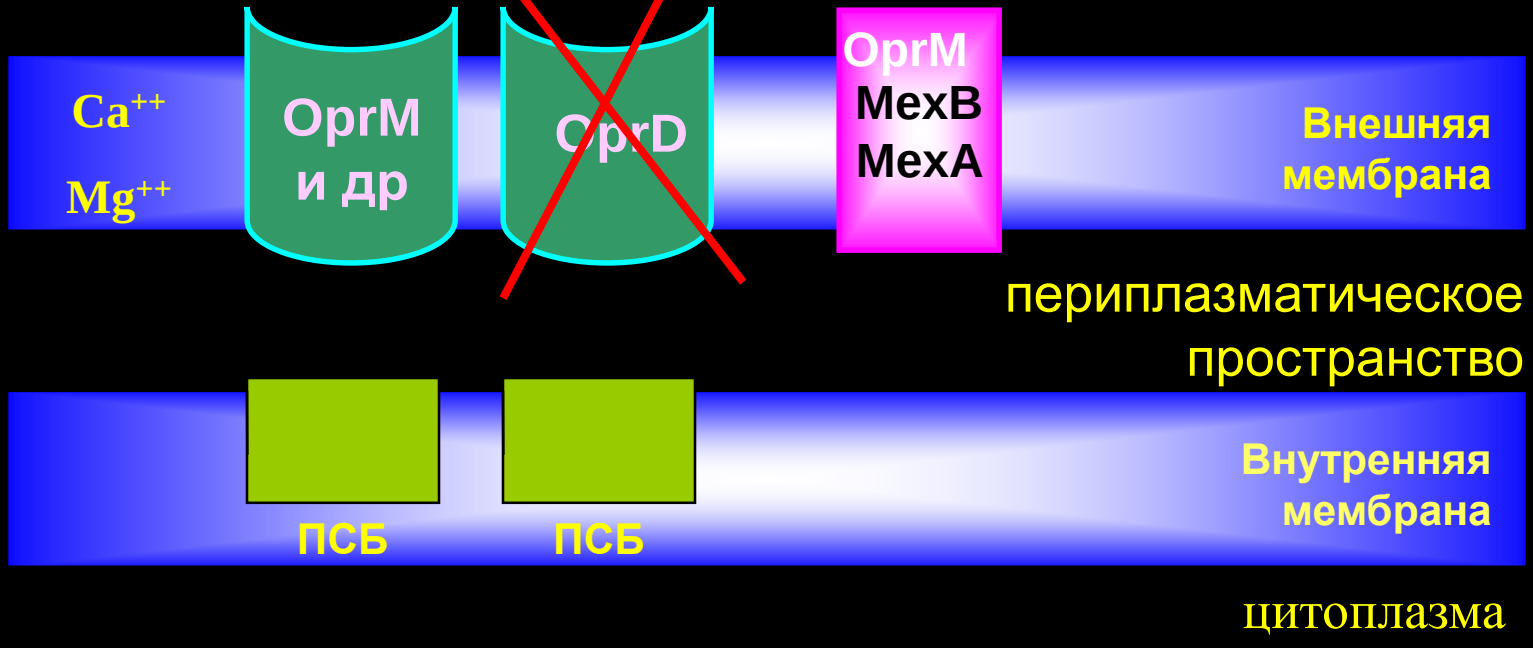
М, Д М, Д

- **Основным механизмом устойчивости синегнойной палочки к карбапенемам является утрата поринового белка OprD.**

И

ИМИПЕНЕМ

- ***MexA-MexB – эффлюксный «насос» - выбрасывает АБ через OprM.***



Утрата поринового канала
Эффлюкс

Livermore DM (2001)

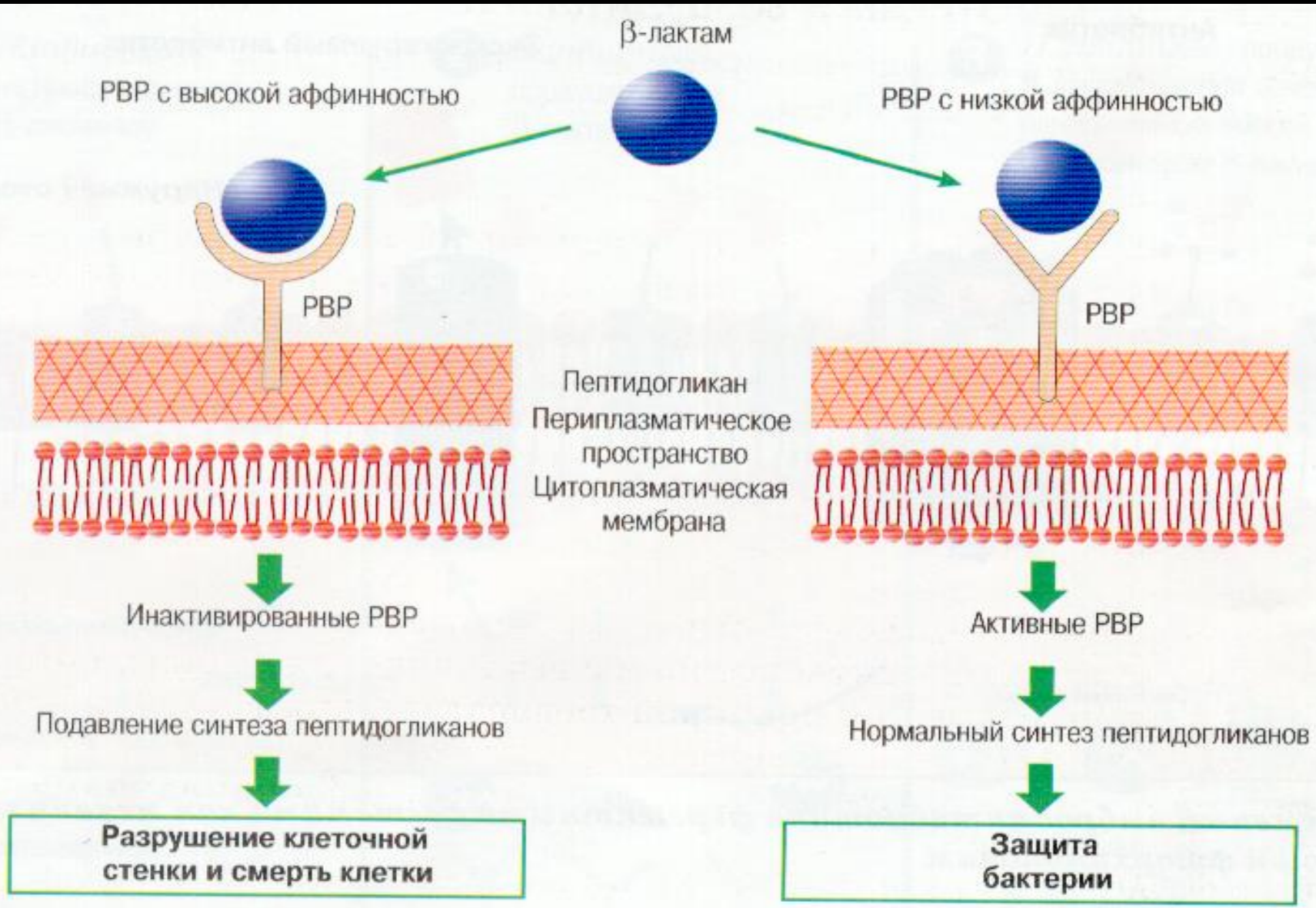
PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Изолированная утрата OprD обеспечивает резистентность к имипенему.
- Множественные механизмы (усиленный отток плюс утрата OprD) обычно требуются для формирования резистентности к дорипенему и меропенему.
- Поэтому вероятность развития резистентности к меропенему у синегнойной палочки ниже, чем при применении имипенема.
- Поэтому имипенем-резистентные штаммы могут сохранять чувствительность к меропенему.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **Плазмидные β-лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно *P.aeruginosa*) гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. Большинство не чувствительны к ингибиторам.**
- **Хромосомная β-лактамазы класса B (карбапенемаза).**
- **Модификация мишени действия.**

Механизм действия β - лактамов



РАСПРОСТРАНЕНИЕ MBL-ПРОДУЦИРУЮЩИХ *P. aeruginosa* В РОССИИ И СОСЕДНИХ СТРАНАХ

2002-04: 47 (4,5%) MBL(+) изоляты из 6 госпиталей / 3 российских городов
2006-07: 160 (20,3%) MBL(+) изоляты из 18 госпиталей / 12 российских городов
2007-10: 503 MBL(+) изоляты из 53 госпиталей, 27 городов России, Беларуси и Казахстана

Skleenova et al, 20th ECCMID, 2010, O 562

СООБЩЕНИЯ О ПРОДУКЦИИ КАРБАПЕНЕМАЗ КК235

Локализация	Сиквенс тип	Карбапенеаза	Источник
Европа			
Италия (1997-2003)	CT227	VIM-1 (разл. интегроны), вспышки в 2 регионах	*Giske et al., 2006* *Rossolini et al., 2008*
Греция (2002)	CT230	VIM-4 (In*118*)	*Giske et al., 2006*
Швеция (2001)	CT230	VIM-4 (In*114*), ввезён из Греции	*Giske et al., 2006*
Норвегия (2006)	CT235	VIM-4, Ввезён из Кипра	*Samuelsen et al., 2010*
Венгрия (2005-06)	CT235	VIM-4, спорадические штаммы	*Libisch et al., 2008*
Сербия (2007)	CT235	VIM-2, единичный штамм	*Lepsanovic et al., 2008*
Испания (2005-2008)	CT235	GES-1/-5, VIM-13, крупные вспышки	*Viedma et al., 2009* *Juan et al, 2010*
Бельгия (2004-2008)	CT235	VIM-2/-4 + BEL/PER ESBL множественные вспышки	*Glupczynski et al., 2010*
Азия			
Япония (2004-2006)	CT235	IMP-1 (In*113*), вспышка в Хиросиме	*Kouda et al., 2009*
Сингапур (2008)	CT235, CT745	VIM-2, IMP-1/-7, спорадические штаммы	*Koh et al., 2010*
Южная Америка			
Бразилия (2000-04)	CT235	SPM-1, единичный штамм	*Silva et al., 2011*

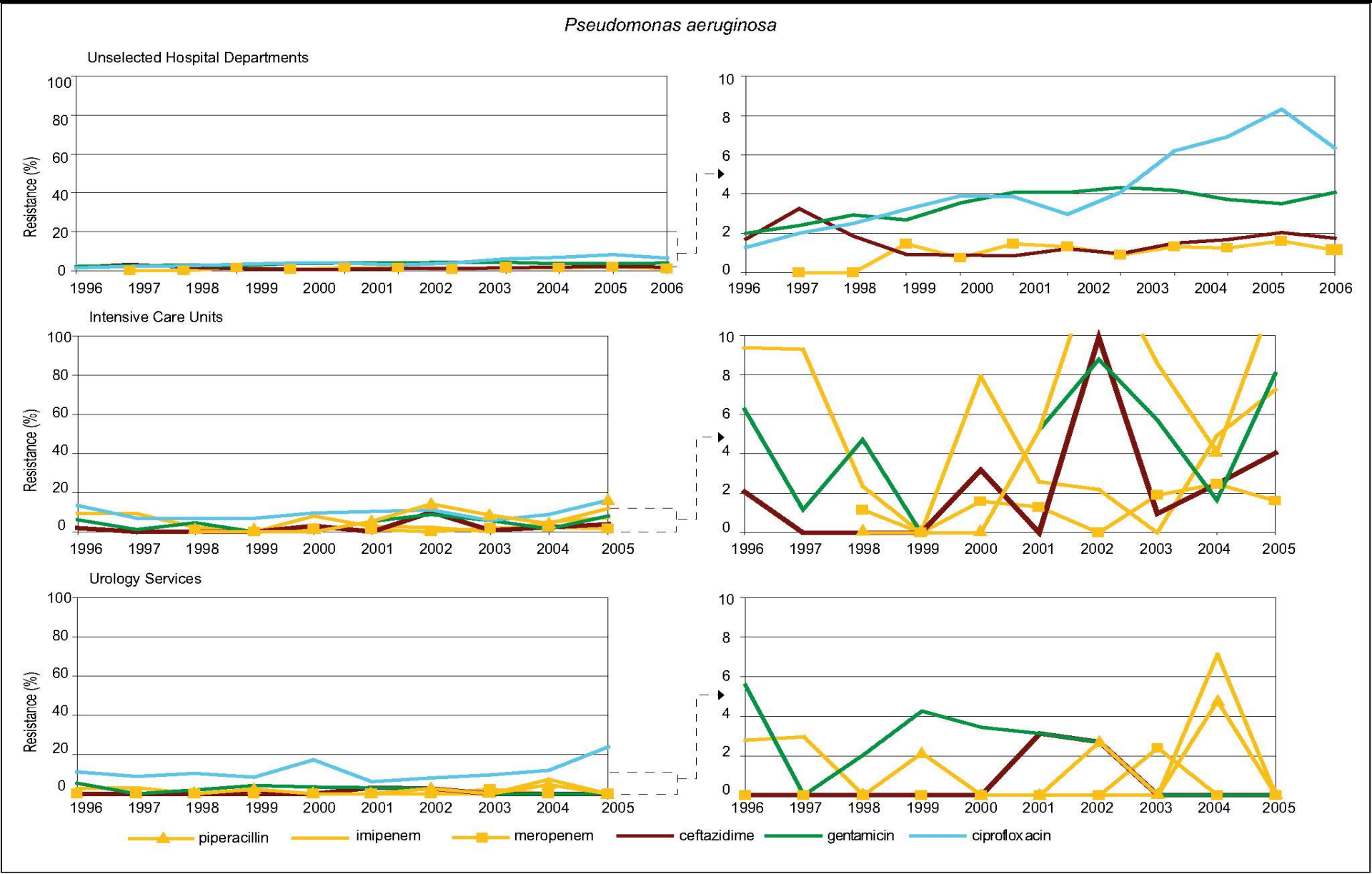
ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ КК235

1997-99: 8 штаммов из 2 городов, 3 госпиталей

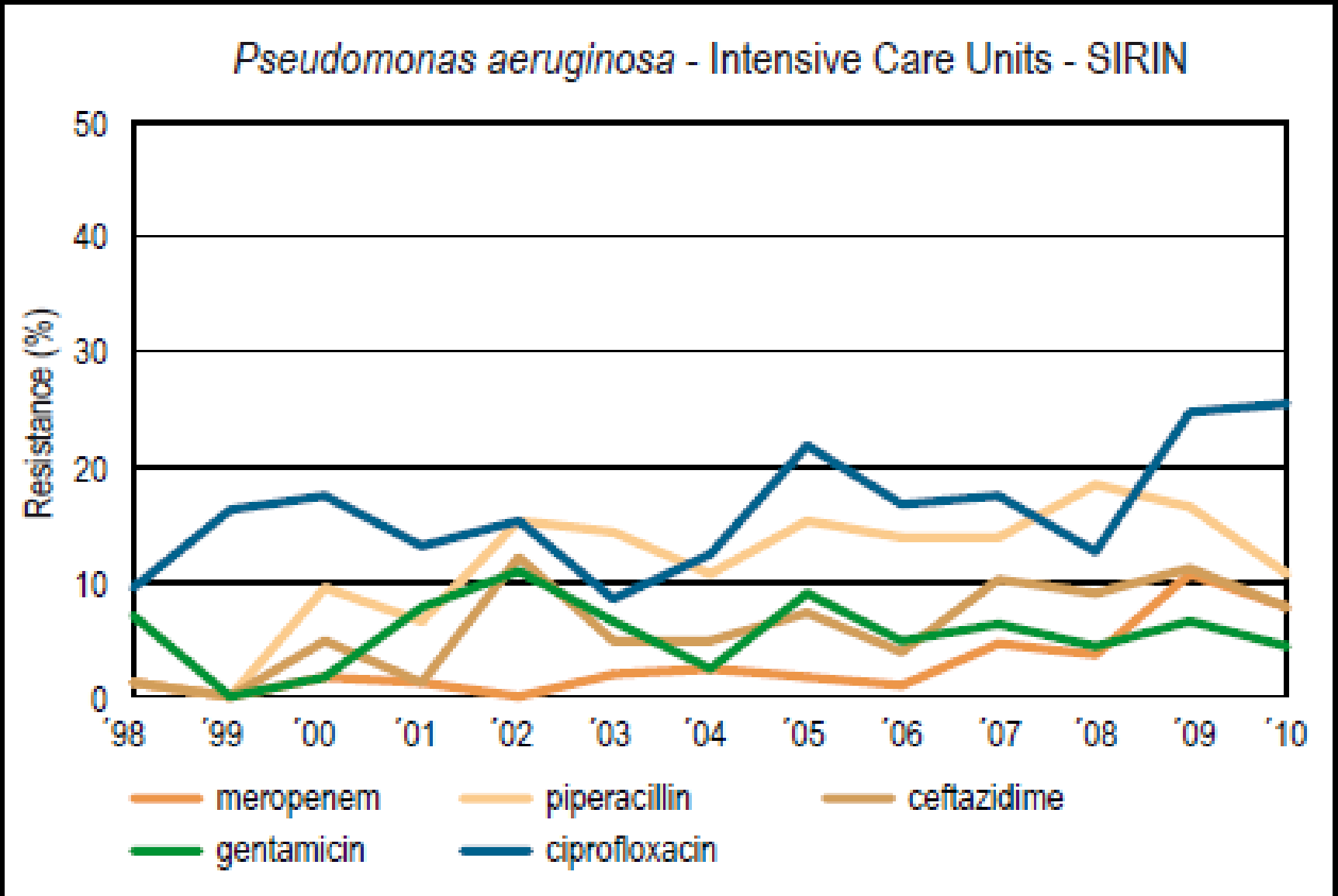
2002-04: 232 штамма из 12 городов, 23 госпиталей

2006-07: 336 штаммов из 23 городов, 32 госпиталей

Тенденции резистентности к АМП Pseudomonas aeruginosa в отделениях общей практики и специализированных отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2007

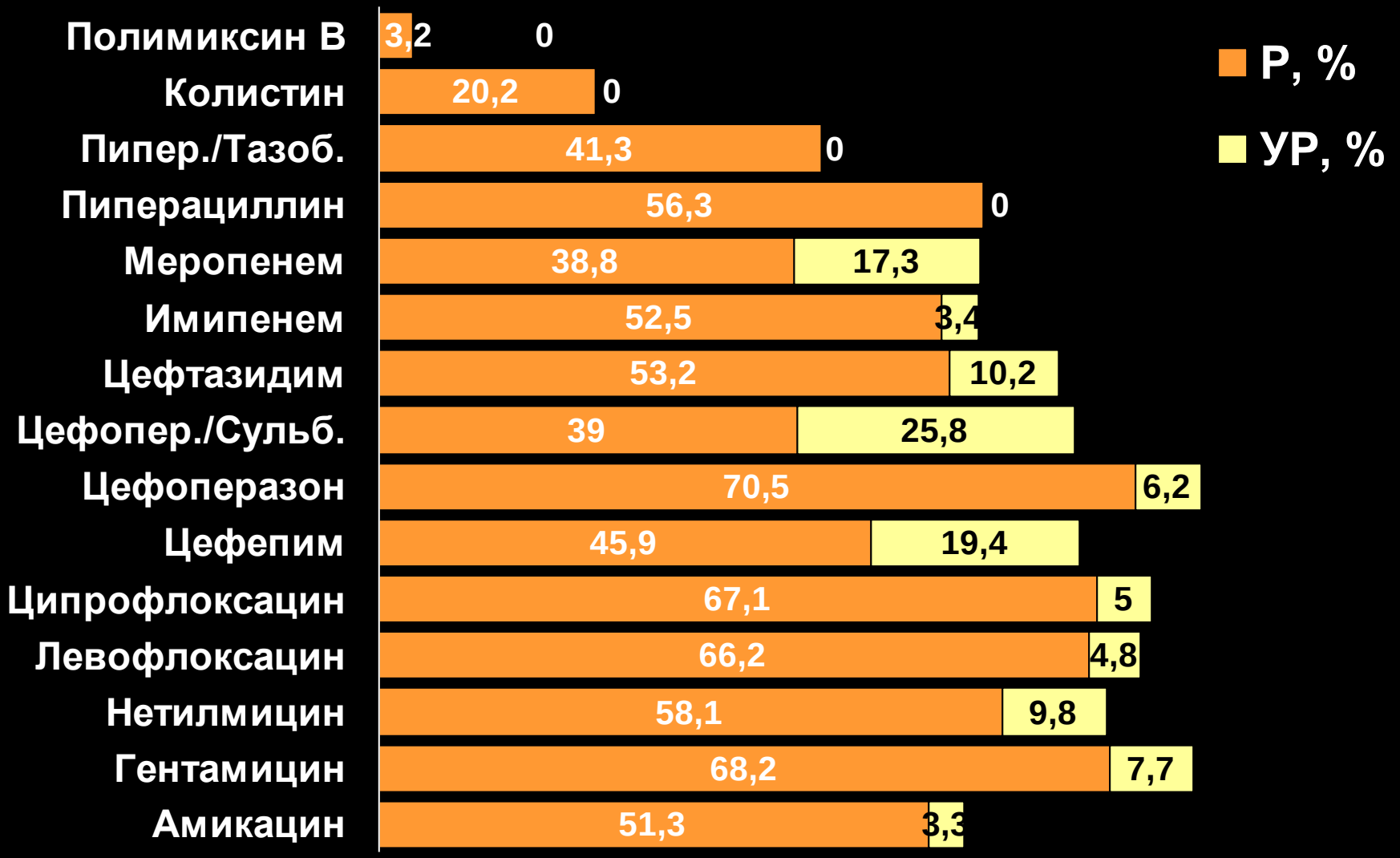


Тенденции резистентности к АМП Pseudomonas aeruginosa в отделениях общей практики и специализированных отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2012



УСТОЙЧИВОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *P. aeruginosa* К РАЗЛИЧНЫМ АБ ПРЕПАРАТАМ

РЕВАНШ 2006-08: (n=787)

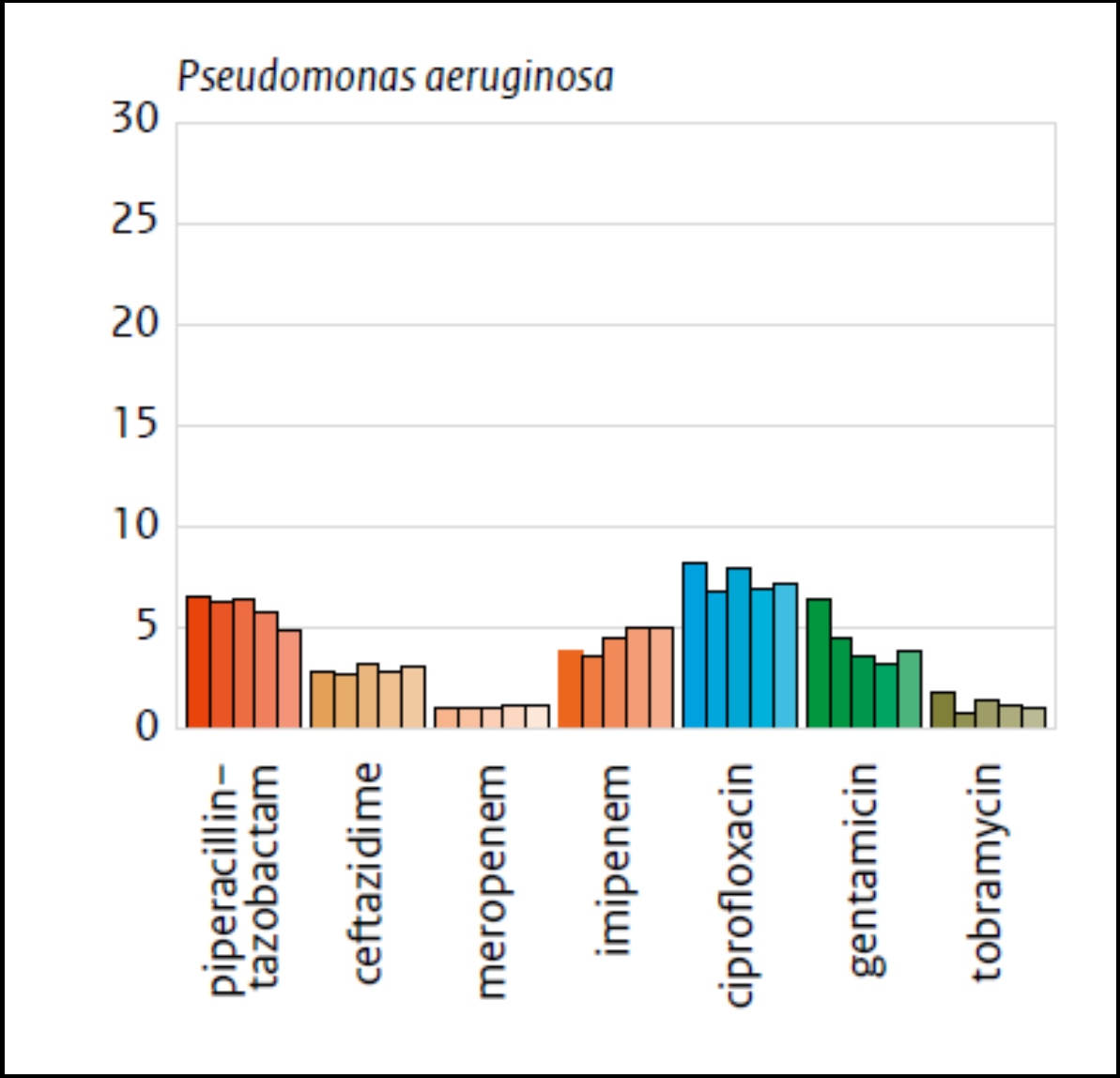


М.В. Эйдельштейн, и соавт. КМАХ 2012; 14:132-152.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Резистентность к противомикробным веществам растет по всему миру.
- Резистентность варьируется от страны к стране, но в целом по мире она растет.

Результаты резистентности госпитальных клинических изолятов P. aeruginosa по результатам доклада NETHMAP, 2017



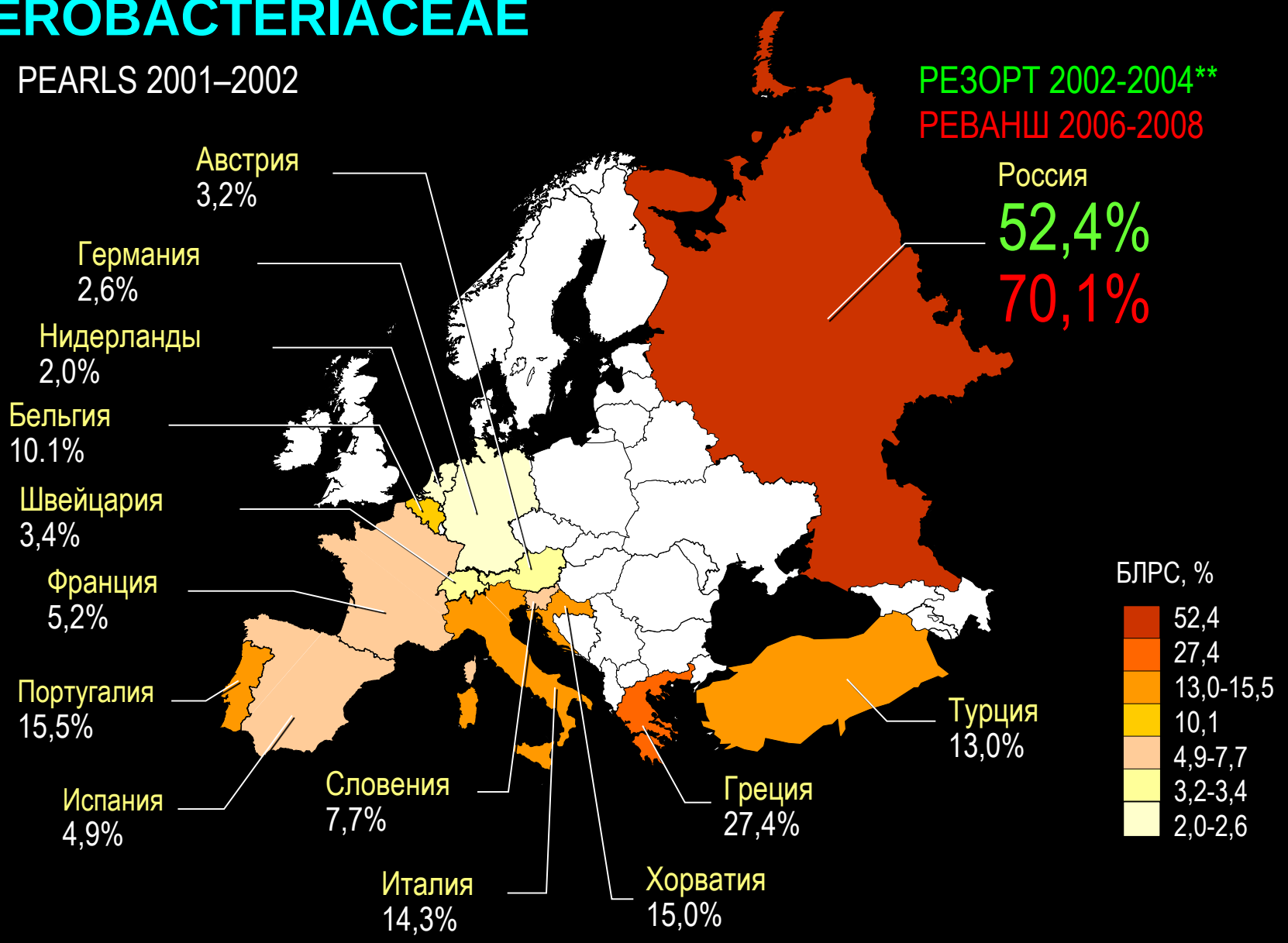
Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов P. aeruginosa, по результатам доклада AURA, 2017

Table S4.24: *Pseudomonas aeruginosa* resistance, by clinical setting, 2015

Antimicrobial	Public hospitals, % resistant (*n*)	Private hospitals, % resistant (*n*)	Community, % resistant (*n*)	Aged care homes, % resistant (*n*)
Ampicillin	99.8 (3,579)	99.7 (4,199)	100.0 (9,713)	100.0 (1,198)
Piperacillin–tazobactam	8.1 (18,616)	2.0 (2,629)	2.8 (141)	0.0 (124)
Cefazolin	100.0 (2,705)	100.0 (1,416)	99.9 (7,687)	–
Ceftazidime	6.6 (16,587)	3.9 (5,299)	1.5 (9,797)	2.8 (1,308)
Gentamicin	7.4 (18,668)	3.5 (5,423)	2.2 (9,853)	2.0 (1,326)
Ciprofloxacin	7.8 (15,869)	5.8 (1,572)	2.9 (7,455)	–
Meropenem	5.1 (15,816)	2.0 (1,568)	0.6 (7,705)	–
Trimethoprim–sulfamethoxazole	99.2 (2,479)	98.6 (1,415)	99.6 (7,717)	–

Enterobacteriaceae

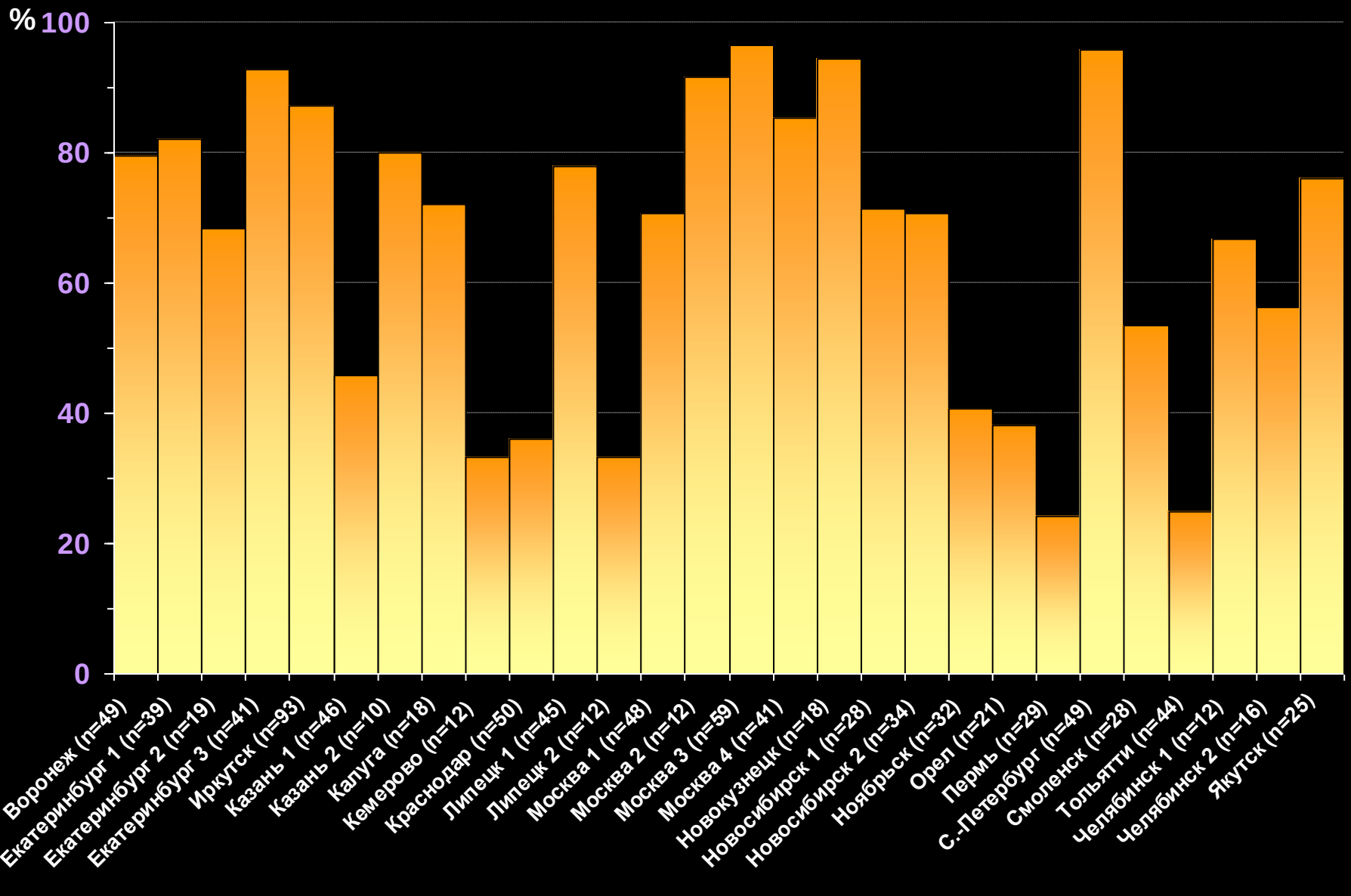
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС У ENTEROBACTERIACEAE



* S.K. Bouchillon et al., Int J Antimicrob Agents 2004 (24): 119–24

**M.Edelstein et al., ICAAC, 2004, Washington, Poster: C2-1331

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС СРЕДИ Enterobacteriaceae В РАЗЛИЧНЫХ СТАЦИОНАРАХ



НОВЫЕ СЛУЧАИ ВЫЯВЛЕНИЯ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ В РФ

- **В 2009-2011 гг. в лабораторию НИИАХ поступило 27 карбапенем-НЧ изолятов *K. pneumoniae* из ОРИТ 5 стационаров Москвы, Новосибирска, Краснодара и Тюмени**
- **Все изоляты выделены во время «локальных вспышек»**
- **Основной механизм резистентности (n=21) – утрата порина OmpK36 + продукция СТХ-М БЛРС**
- **Продукция карбапенемаз выявлена у 6 панрезистентных изолятов из 2 стационаров Москвы**

Информация о чувствительно	Карта: AST-N102		Номер партии 412144740	Срок годности: 30.11.2010 12:00 CST	
	Завершено: 29.10.2010 16:57 CDT		Статус: Завершен	Время анализа: 5,50 час(ов)	
Антимикробный	**МИК**	**Интерпретация**	**Антимикробный**	**МИК**	**Интерпретация**
БЛРС	ОТР.	-	Меропенем	8	I
Ампициллин	>= 32	R	Амикацин	>= 64	R
Амоксициллин/клавулановая кислота	>= 32	R	Гентамицин	>= 16	R
Цефазолин	>= 64	R	Нетилмицин	>= 32	R
Цефотаксим	>= 64	R	Ципрофлоксацин	>= 4	R
Цефтазидим	>= 64	R	Фосфомицин	64	R
Цефоперазон/сульбактам	>= 64	R	Нитрофурантоин	>= 512	R
Цефепим	>= 64	R	Колистин	>= 16	R
Азтреонам	>= 64	R	Триметоприм/сульфаметокса	>= 320	R
Имипенем	2	*I			

+= прогнозированный препарат *= изменено AES **= изменено пользователем

KLEBSIELLA SPP, E. COLI: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

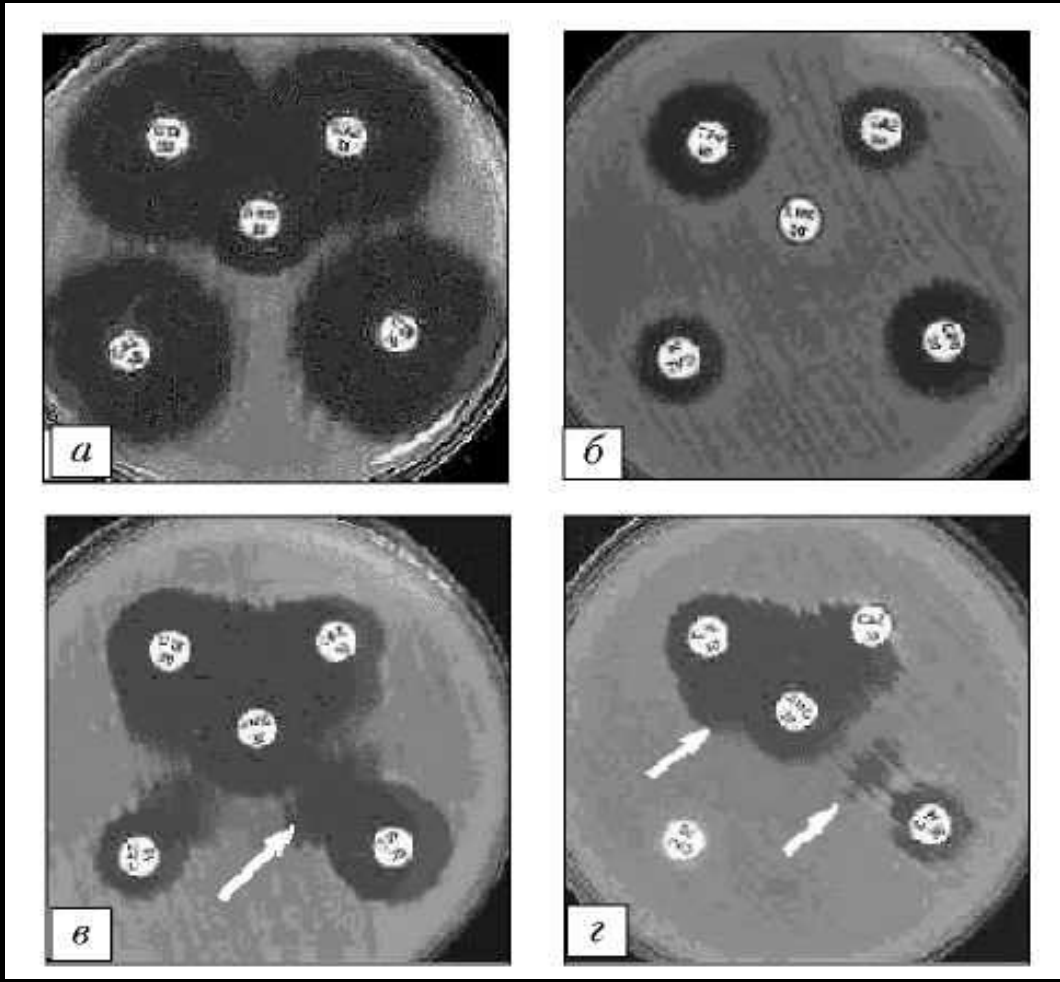
- **ВЛРС:**
  - ***Klebsiella* spp. до 59%**
- **Гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз:**
  - ***Enterobacter* spp. 23-37%**
  - ***Citrobacter* spp. до 40%**

KLEBSIELLA SPP, E. COLI: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **ВРЛС; ESBL**
- **Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-IV поколения.** ***Чувствительны к ингибиторам.***

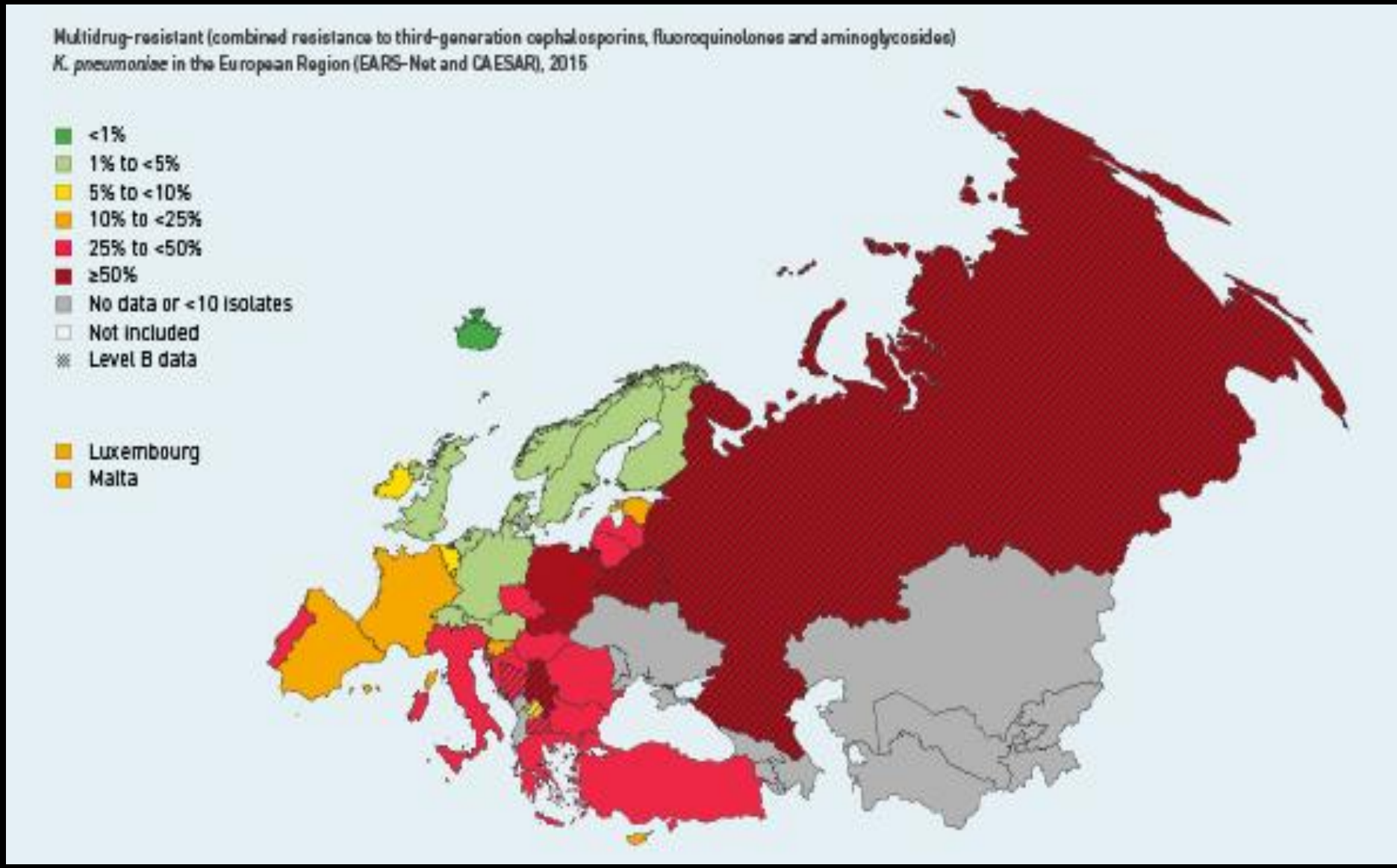
KLEBSIELLA SPP, E. COLI: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- В центре располагается диск с клавулановой кислотой, обычно амоксициллин/клавуланат.
- По бокам от него на расстоянии 20 и 30 мм. между центрами дисков располагается диск с цефтазидимом и цефотаксимом.

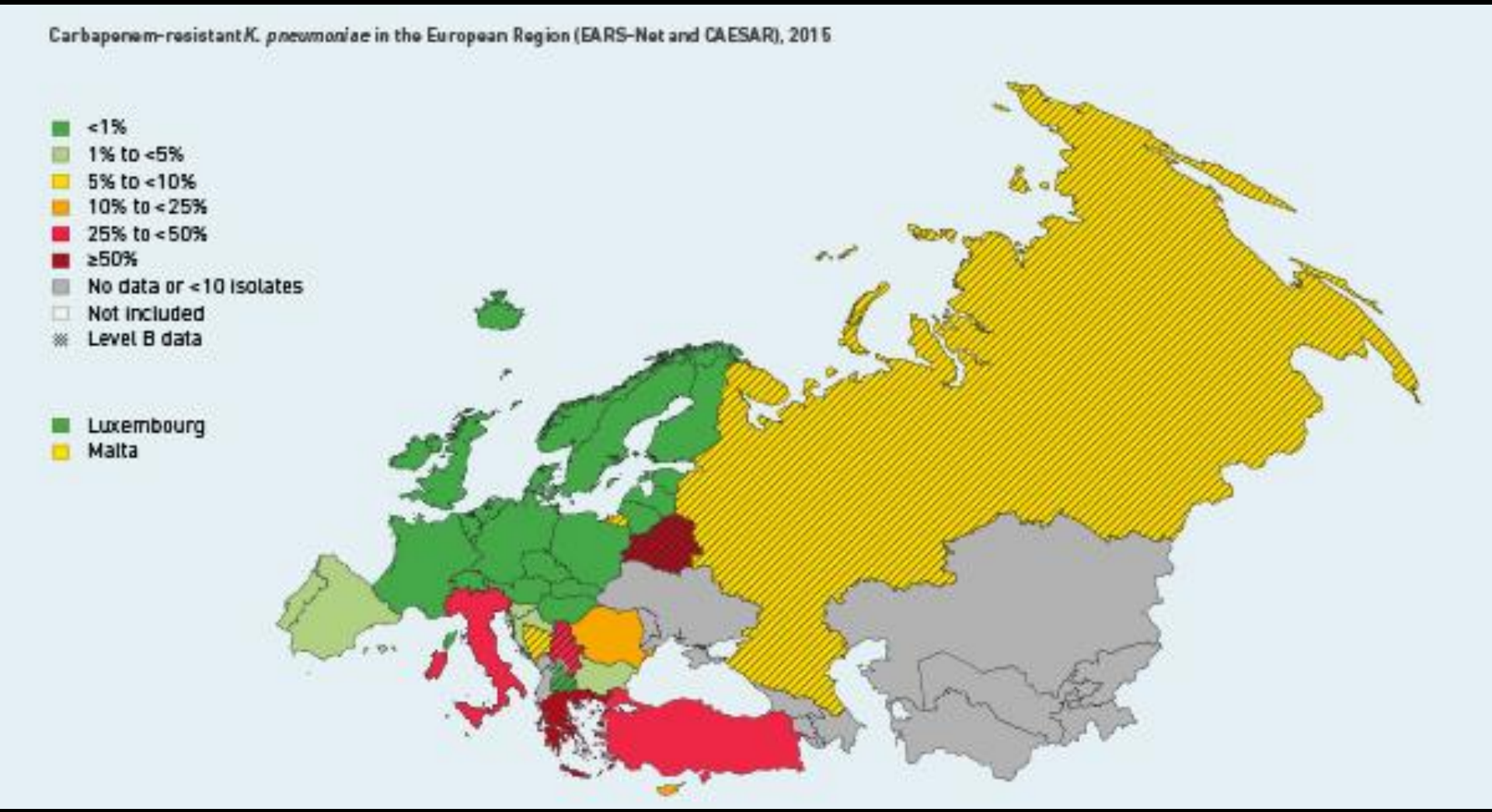


- А) E. Coli (ВЛРС -)
- Б) E. Cloacae (гиперпродукция хромосомных β-лактамаз класса С грамотрицательных бактерий)
- В) и Г) К. Pneumoniae (ВЛРС+).

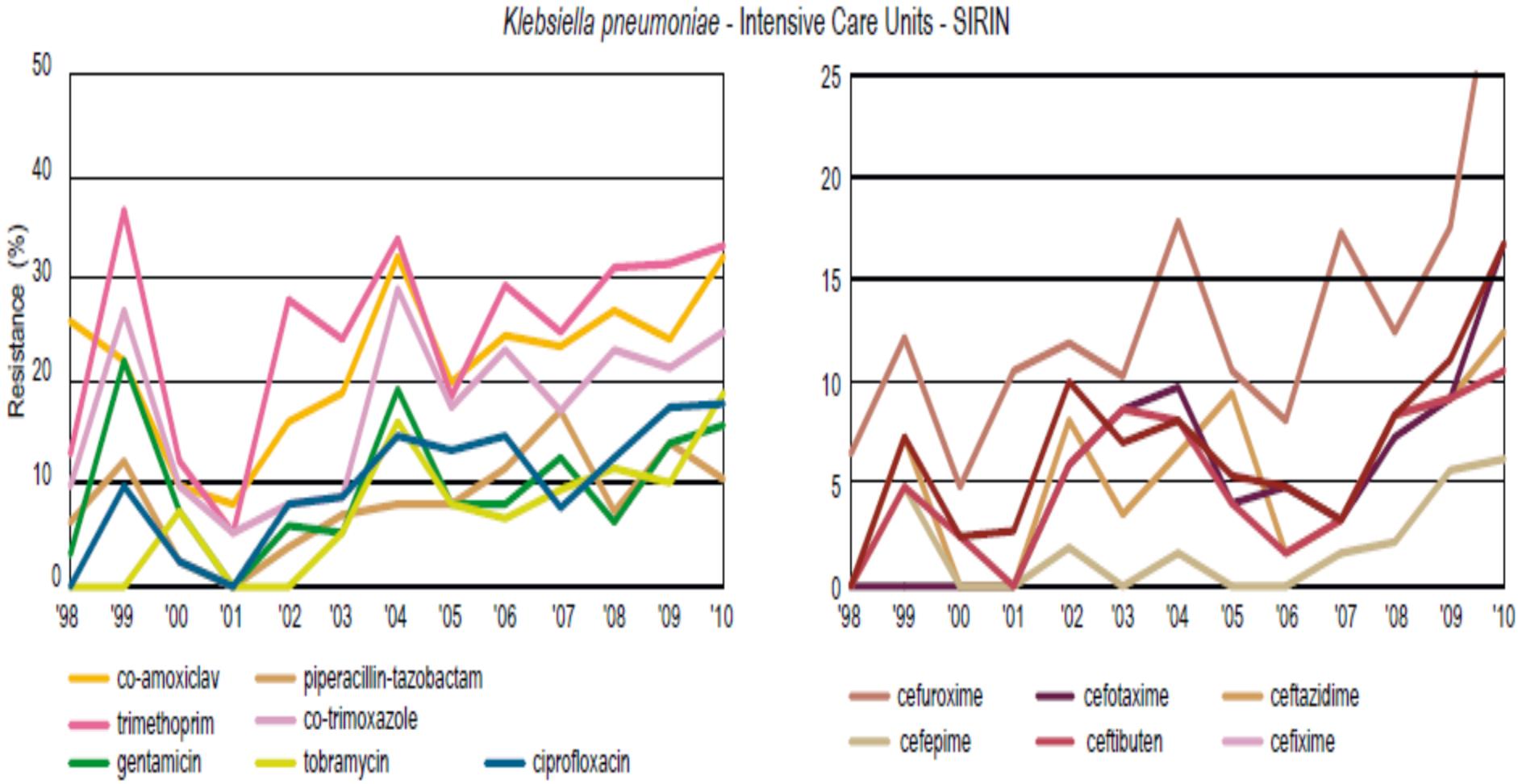
EARS-Not and CAESAR, 2015



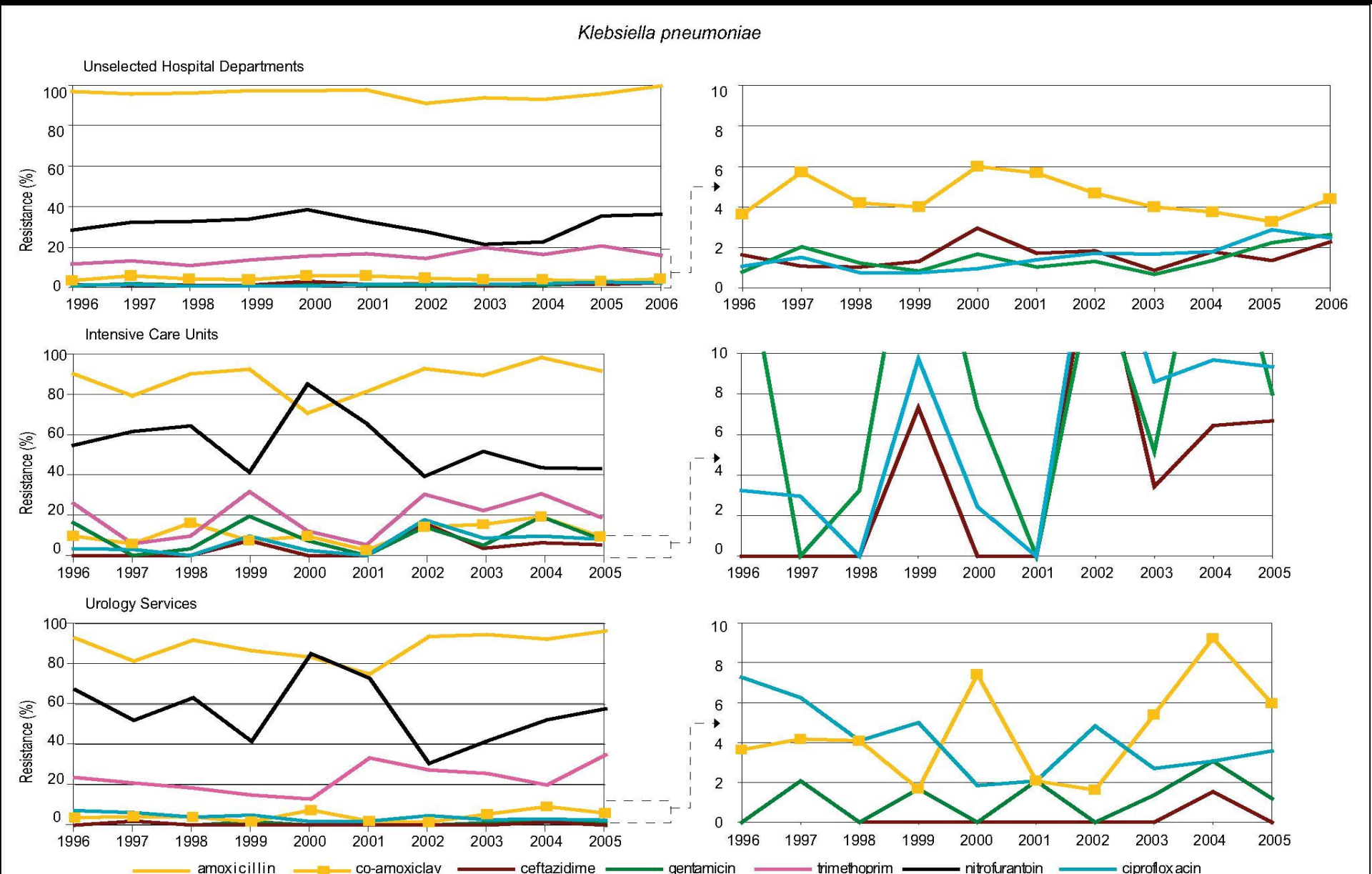
EARS-Net and CAESAR, 2015



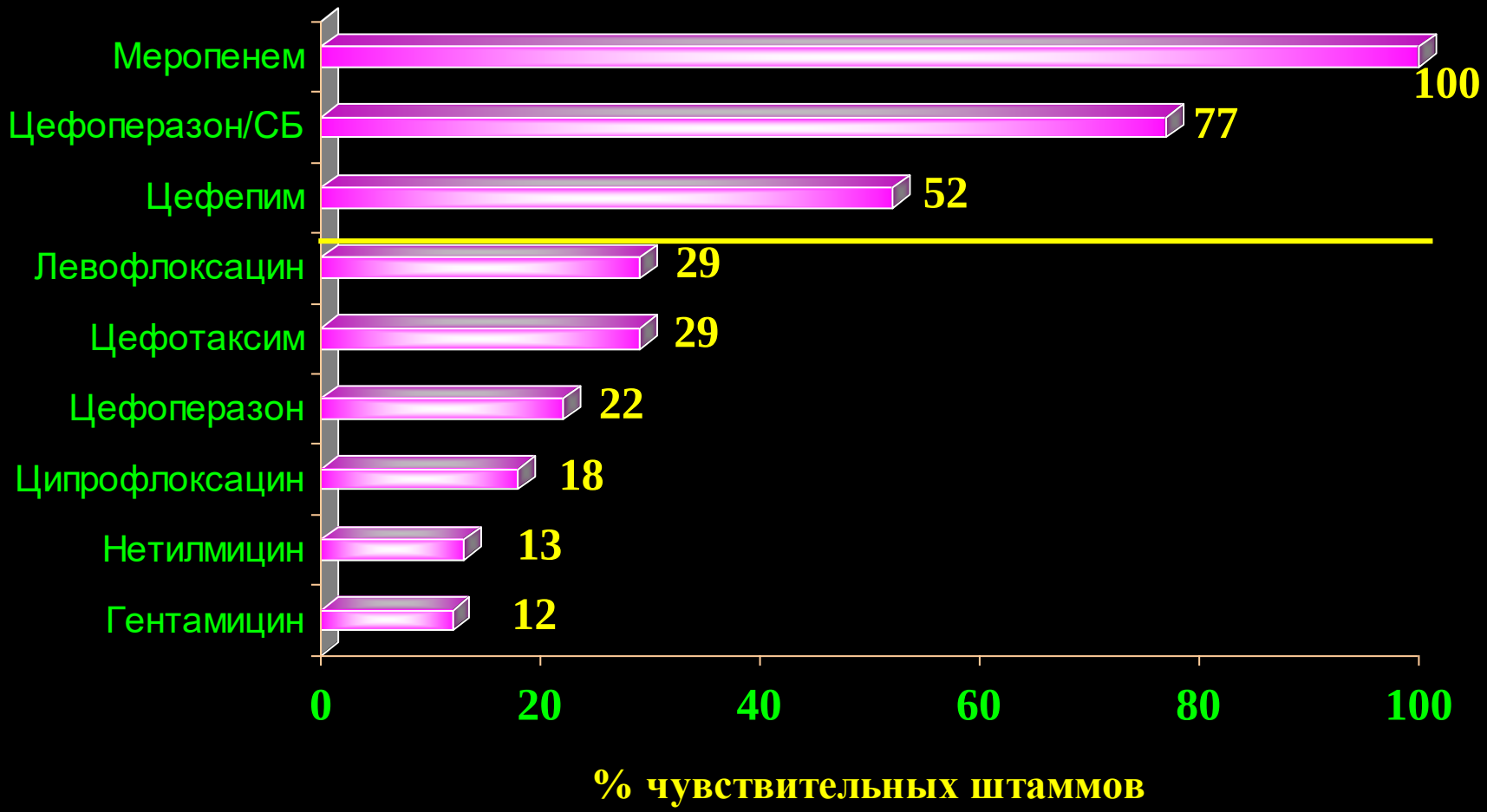
Тенденции резистентности к АМП *Klebsiella* spp в отделениях интенсивной терапии, по результатам доклада NETHMAP, 2012



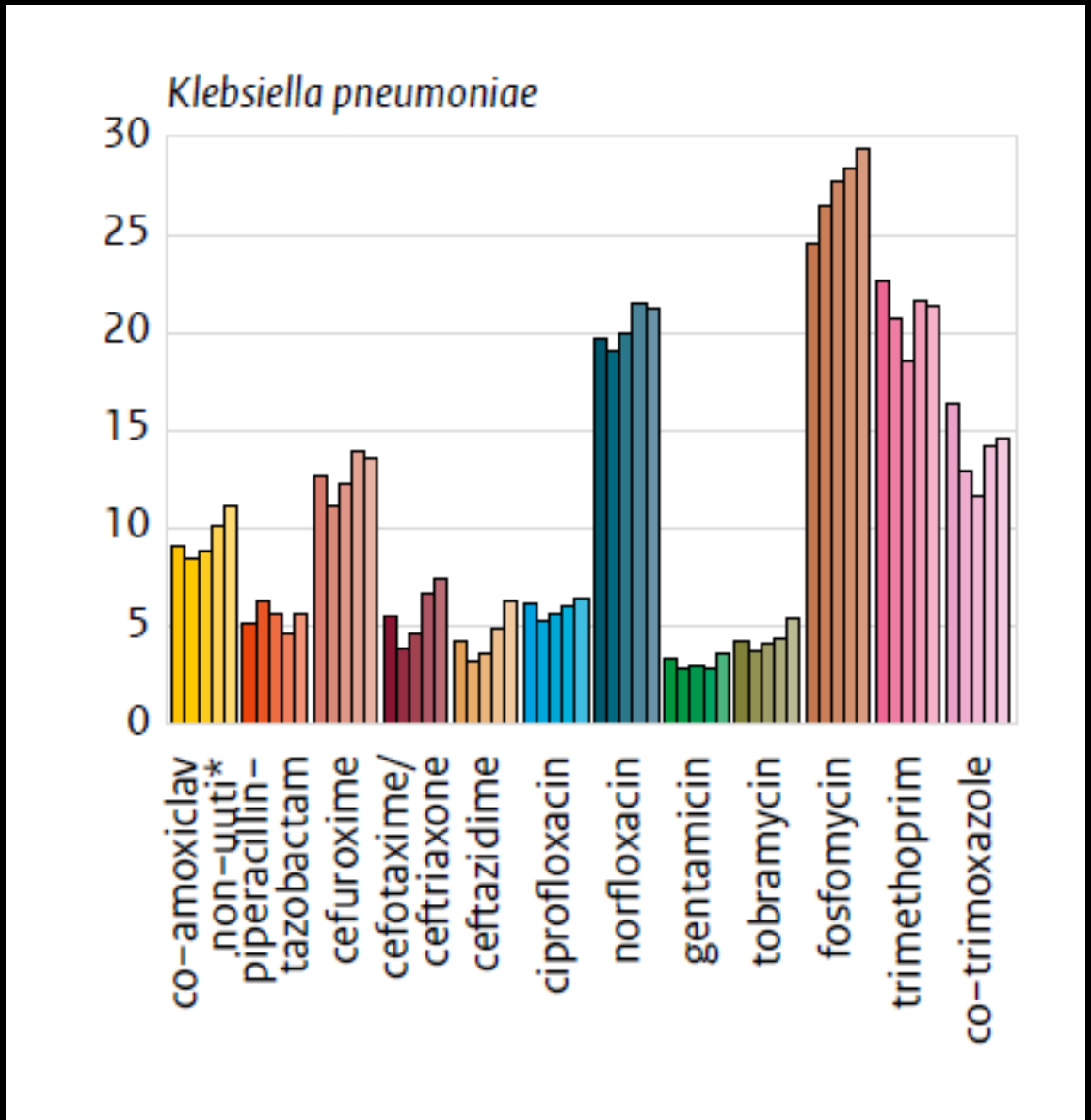
Тенденции резистентности к АМП *Klebsiella* spp в отделениях общей практики и специализированных отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2007



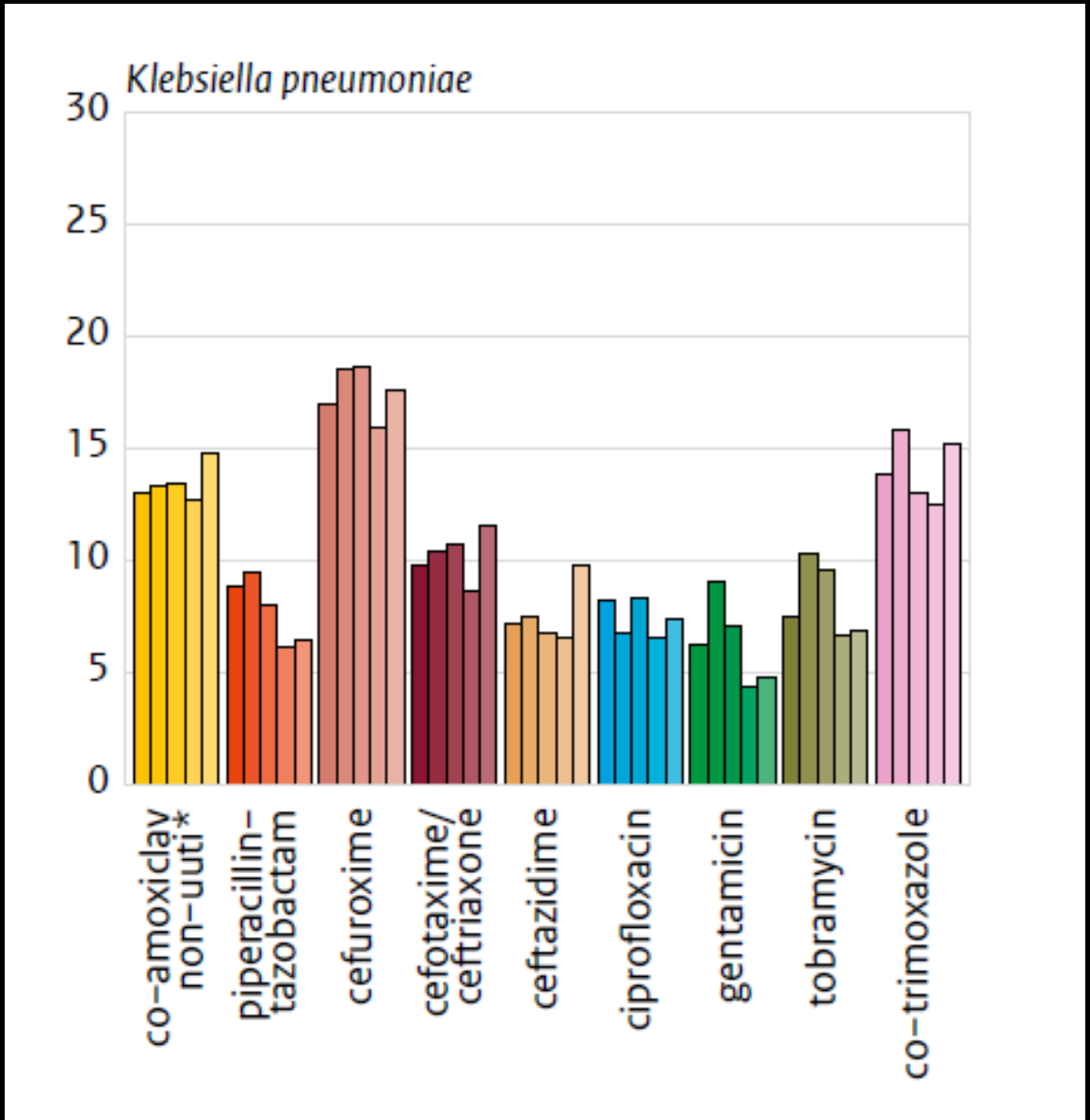
Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae* (88% БЛРС+), выделенных в ОРИТ стационаров Москвы (2003-2004 г.)



Результаты резистентности госпитальных клинических изолятов Klebsiella spp., по результатам доклада NETHMAP, 2016

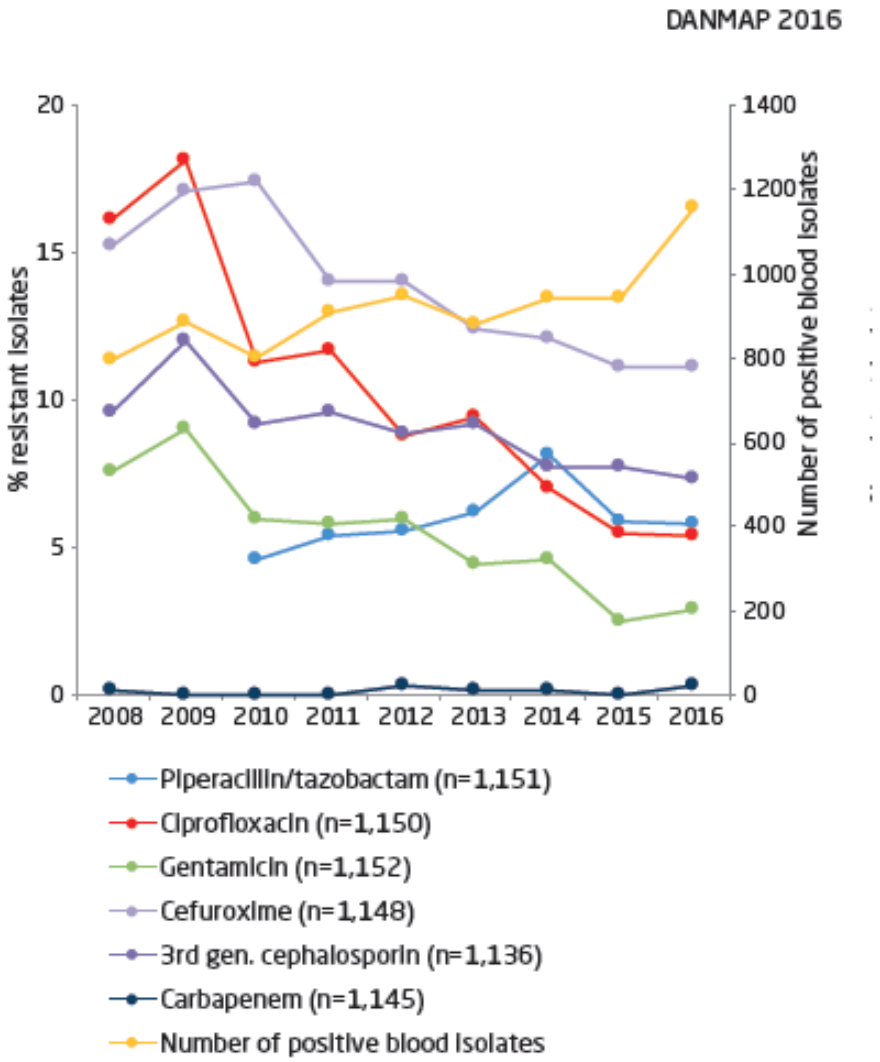


Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов Klebsiella spp., выделенных из ОРИТ, по результатам доклада NETHMAP, 2017



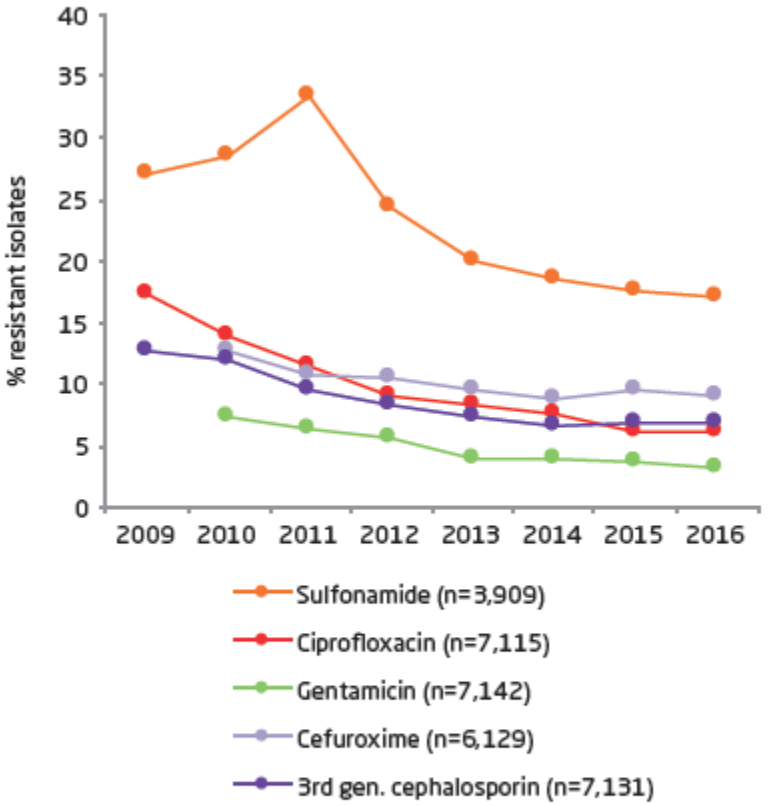
DANMAP 2016 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark

Figure 8.2.1 Resistance (%) in *Klebsiella pneumoniae* blood isolates from humans, Denmark



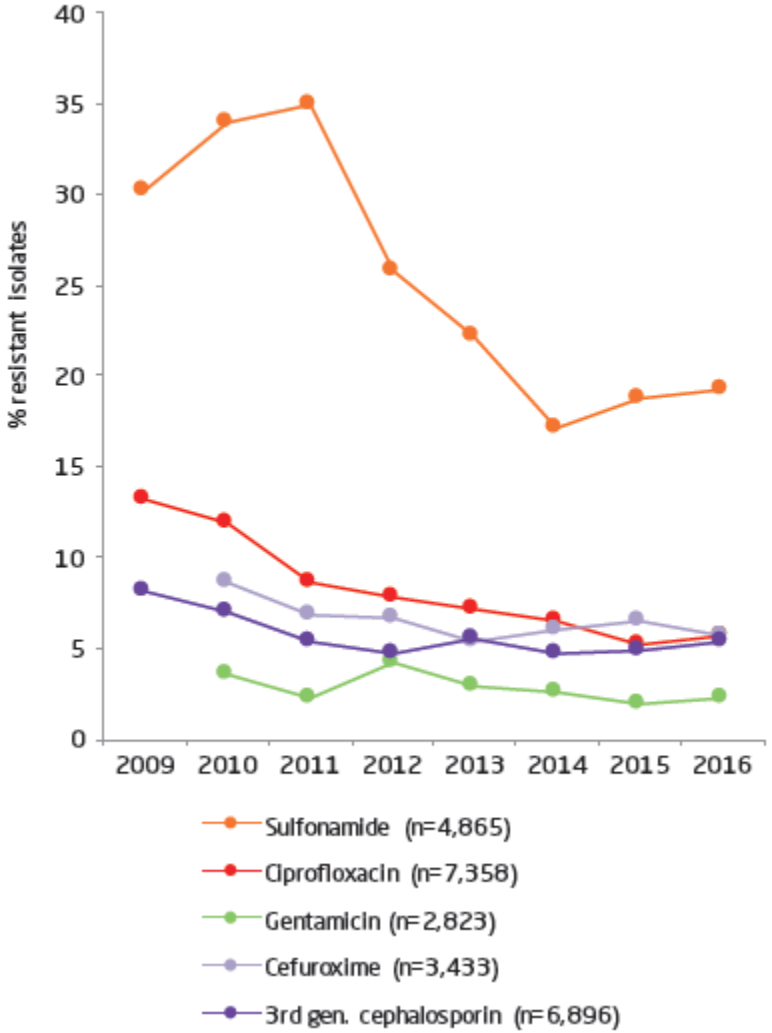
Результаты резистентности госпитальных клинических изолятов Klebsiella spp., по результатам доклада DANMAP, 2016

Figure 8.2.2 Resistance (%) in *Klebsiella pneumoniae* urine isolates from humans in hospitals, Denmark DANMAP 2016



Note: The number (n) in parentheses represents the number of isolates tested for susceptibility in 2016

Figure 8.2.3 Resistance (%) in *Klebsiella pneumoniae* urine isolates from humans in primary health care, Denmark DANMAP 2016



8.2.3 Urine isolates from primary health care

Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов Klebsiella spp., по результатам доклада AURA, 2017

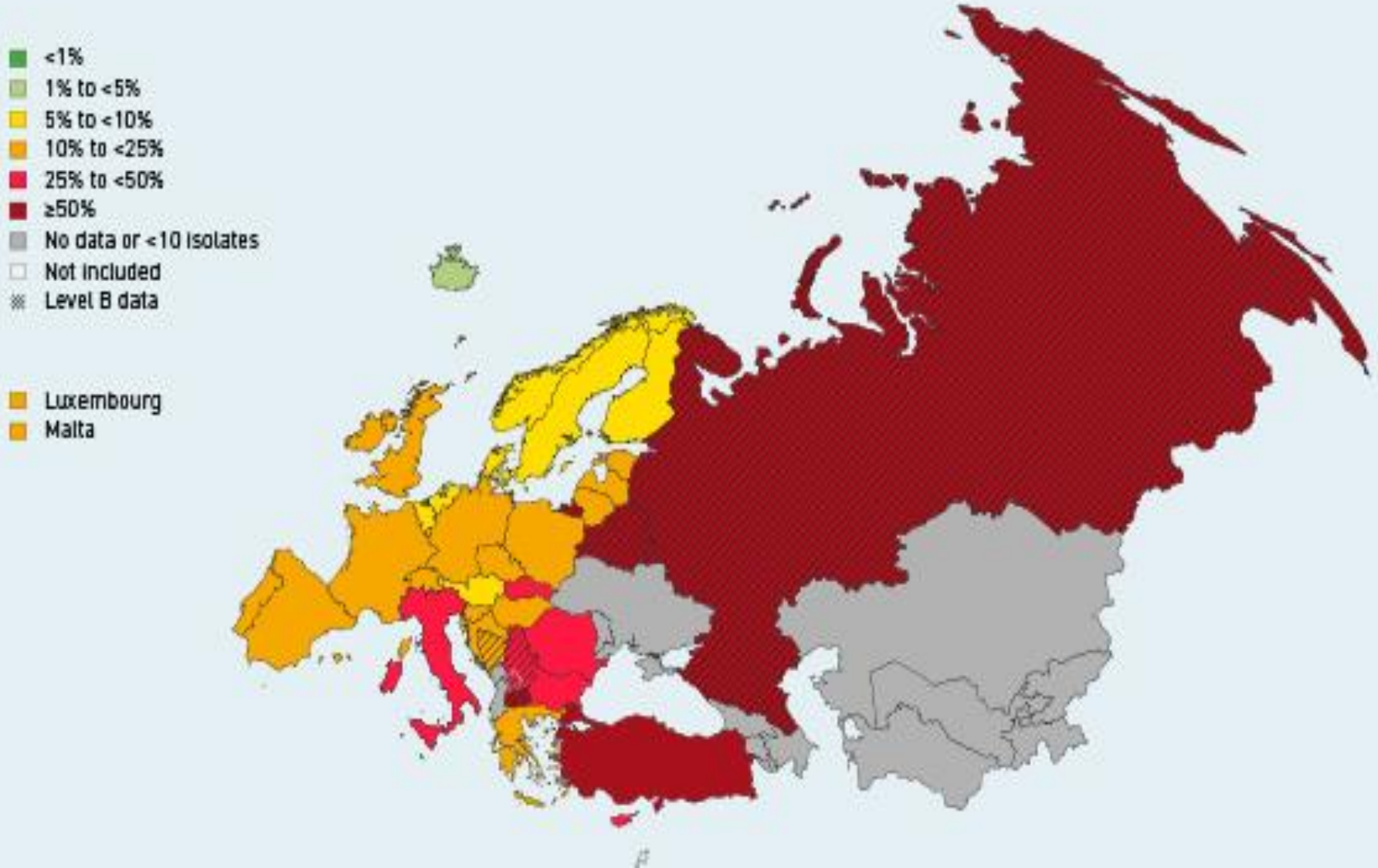
Table S4.5: *Klebsiella pneumoniae* resistance, by specimen source, 2015

Antimicrobial	Blood, % resistant (*n*)	Urine, % resistant (*n*)	Other, % resistant (*n*)	Total, % resistant (*n*)
Ampicillin	97.1 (2,102)	99.1 (15,514)	99.1 (2,079)	**98.9 (19,695)**
Amoxicillin–clavulanate	5.4 (1,992)	4.4 (15,471)	7.3 (1,796)	**4.8 (19,259)**
Ticarcillin–clavulanate	9.8 (1,056)	31.7 (643)	19.3 (140)	**18.2 (1,839)**
Piperacillin–tazobactam	5.9 (2,046)	7.6 (5,587)	7.8 (1,712)	**7.2 (9,345)**
Cefazolin	8.7 (1,611)	6.8 (4,755)	10.7 (1,619)	**8.0 (7,985)**
Cefoxitin	4.2 (808)	3.8 (12,619)	6.5 (1,375)	**4.0 (14,802)**
Ceftriaxone	5.1 (2,093)	5.0 (6,259)	7.0 (1,931)	**5.4 (10,283)**
Ceftazidime	4.3 (1,795)	4.6 (5,372)	5.9 (1,404)	**4.7 (8,571)**
Cefepime	2.2 (1,079)	–	–	**2.2 (1,079)**
Trimethoprim	14.1 (1,918)	12.7 (15,510)	10.1 (1,567)	**12.6 (18,995)**
Trimethoprim–sulfamethoxazole	11.9 (1,929)	8.6 (5,442)	8.2 (1,885)	**9.2 (9,256)**
Gentamicin	4.0 (2,102)	3.2 (8,193)	4.1 (2,080)	**3.5 (12,375)**
Tobramycin	4.4 (1,923)	3.5 (6,090)	3.9 (1,726)	**3.8 (9,739)**
Amikacin	0.1 (974)	–	–	**0.1 (974)**
Ciprofloxacin	3.7 (2,093)	3.7 (5,536)	4.7 (1,892)	**3.9 (9,521)**
Norfloxacin	9.2 (1,316)	5.1 (14,112)	2.7 (622)	**5.3 (16,050)**
Nitrofurantoin	–	19.0 (7,194)	–	**19.0 (7,194)**
Meropenem	0.3 (2,052)	0.3 (5,570)	0.5 (1,733)	**0.3 (9,355)**

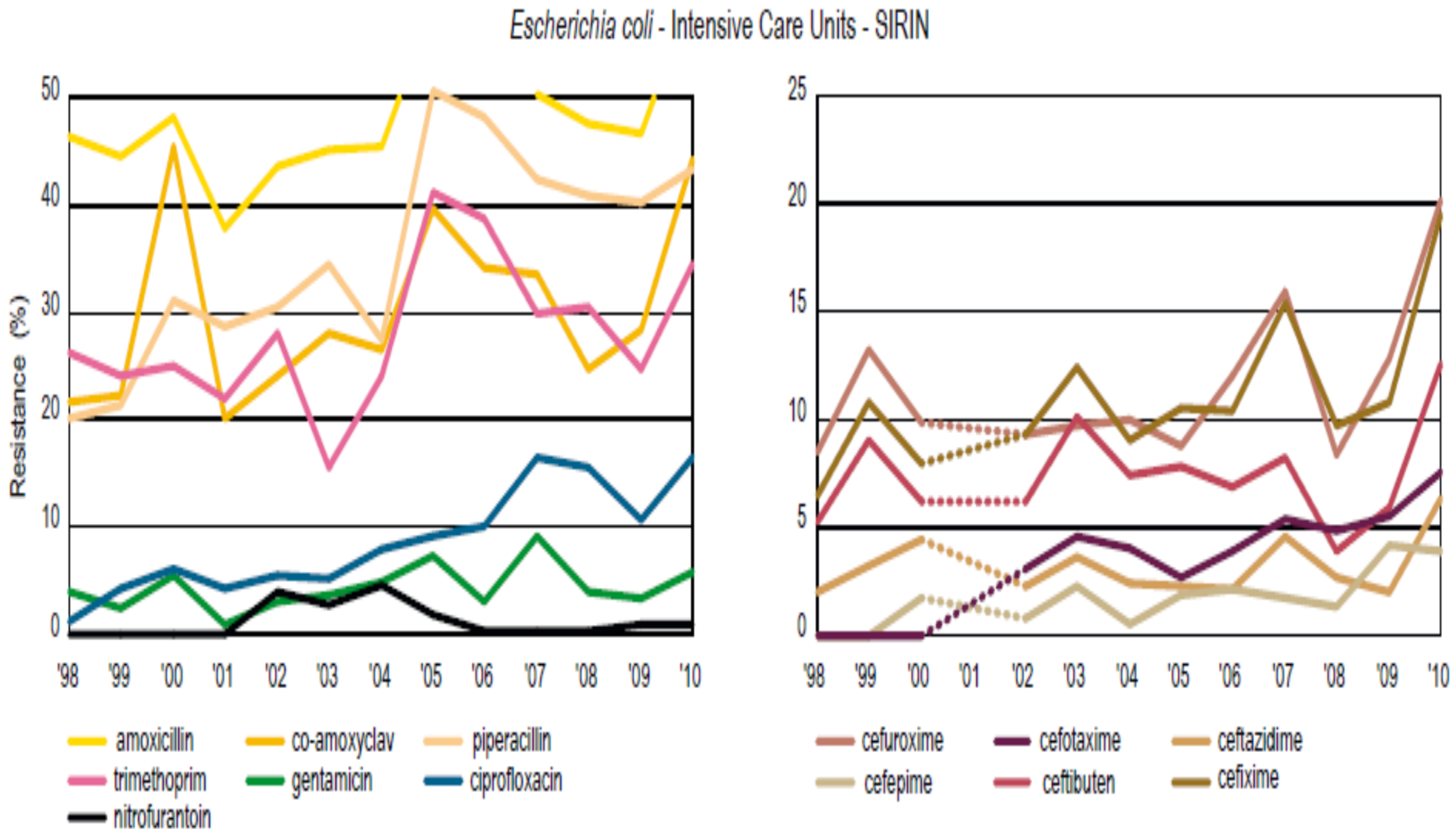
Тенденции резистентности к АМП *E.coli*

Европейский центр по контролю на заболеваниями

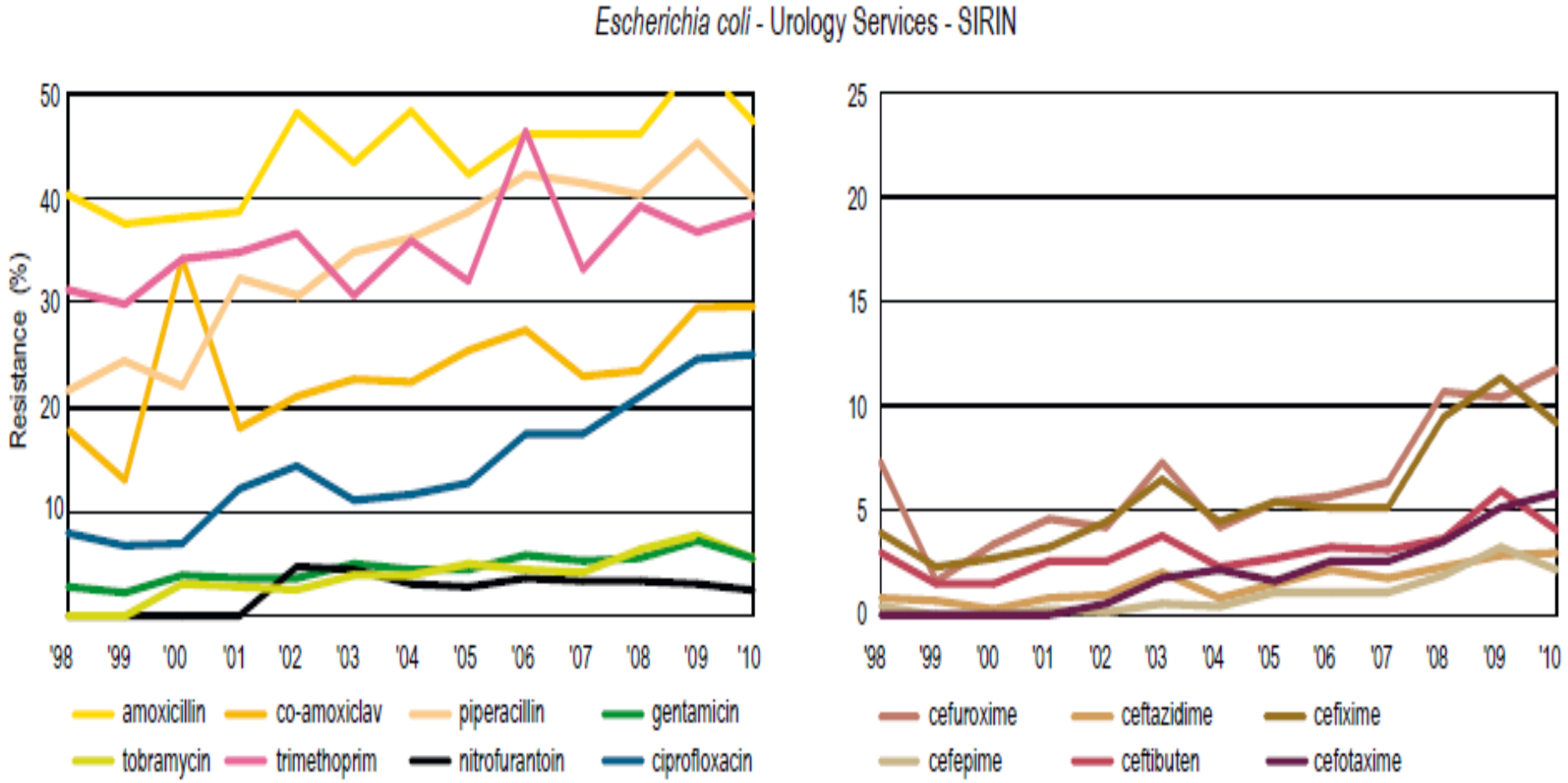
World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe



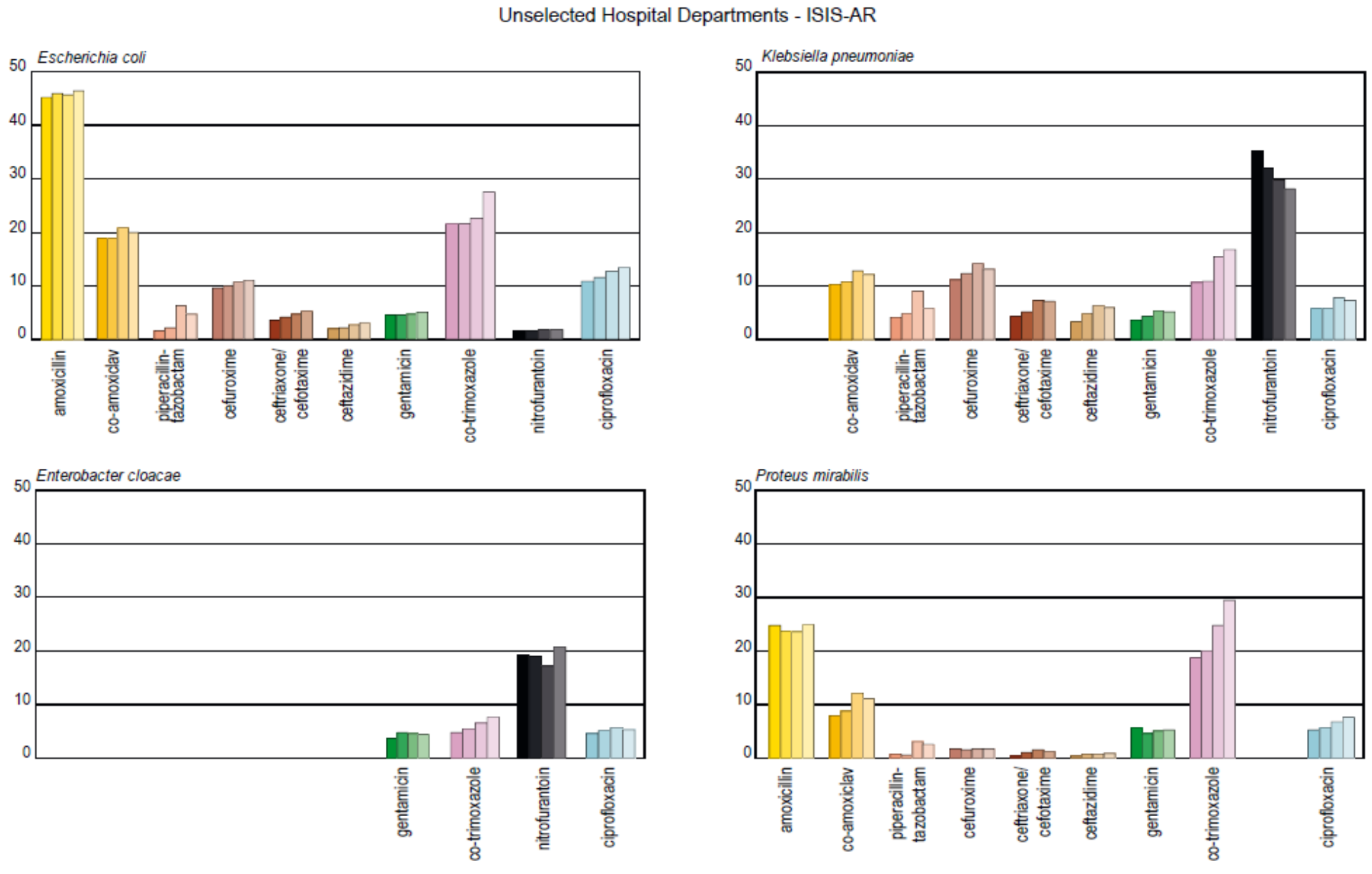
Тенденции резистентности E. coli к АМП в отделениях интенсивной терапии, по результатам доклада NETHMAP, 2012



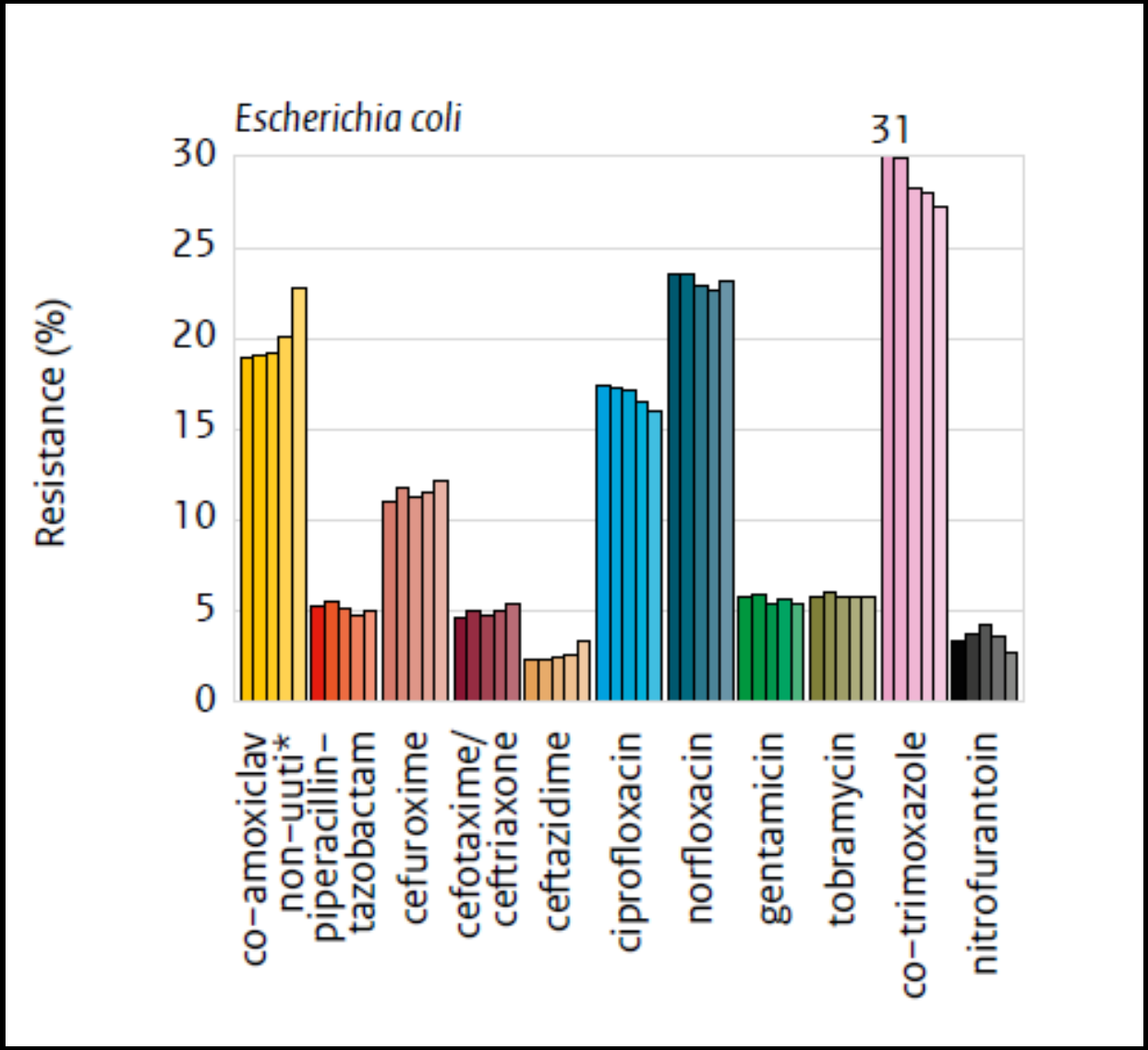
Тенденции резистентности E. coli к АМП в урологических отделениях, по результатам доклада NETHMAP, 2012



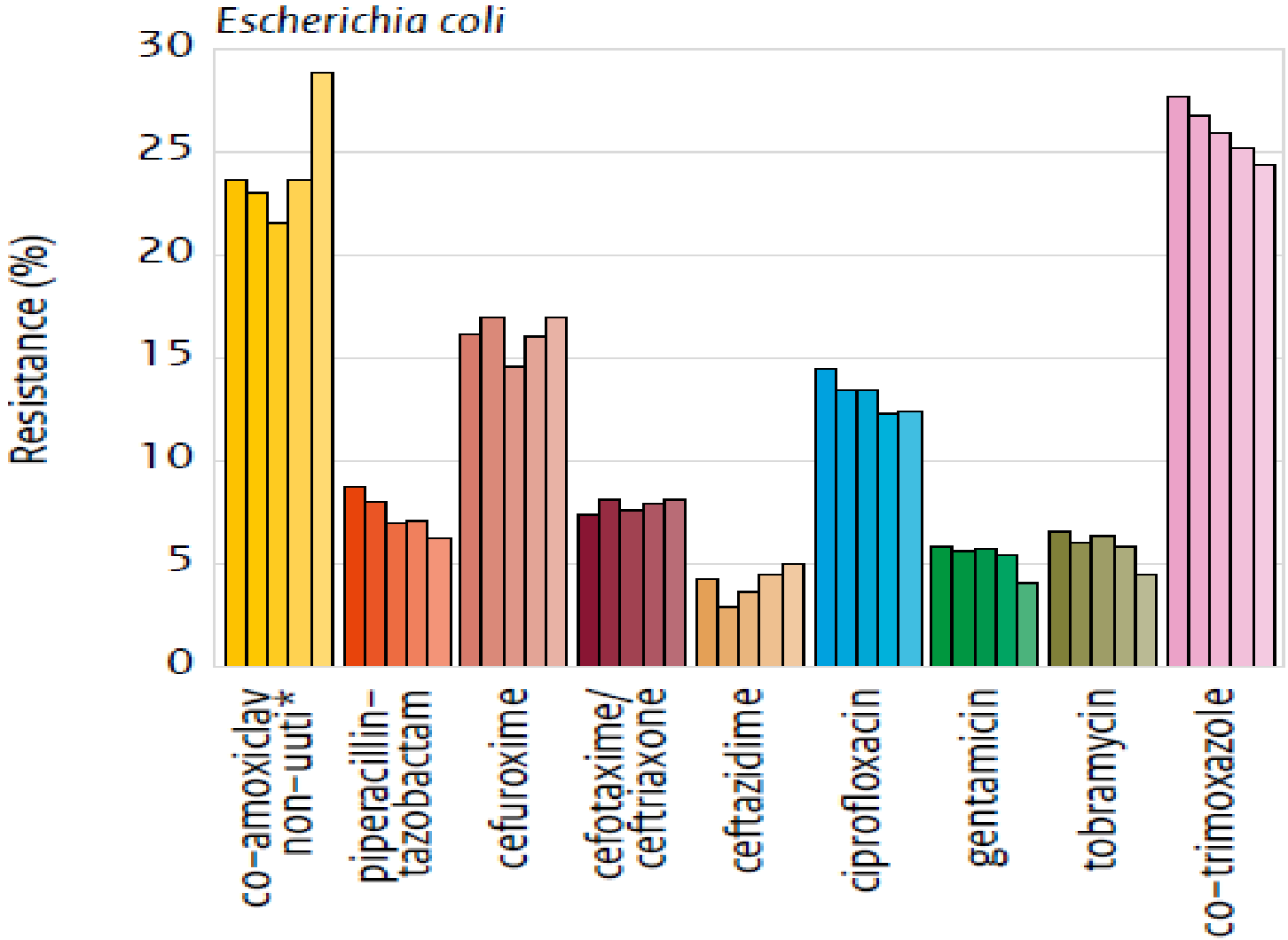
Тенденции резистентности к АМП в отделениях общей практики E. coli, по результатам доклада NETHMAP, 2012



Результаты резистентности госпитальных клинических изолятов E. coli по результатам доклада NETHMAP, 2017



Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов E. coli выделенных из ОРИТ, по результатам доклада NETHMAP, 2017



Результаты резистентности госпитальных клинических изолятов E. coli, по результатам доклада DANMAP, 2016

Figure 8.1.1 Resistance (%) in *Escherichia coli* invasive isolates from humans, Denmark DANMAP 2016

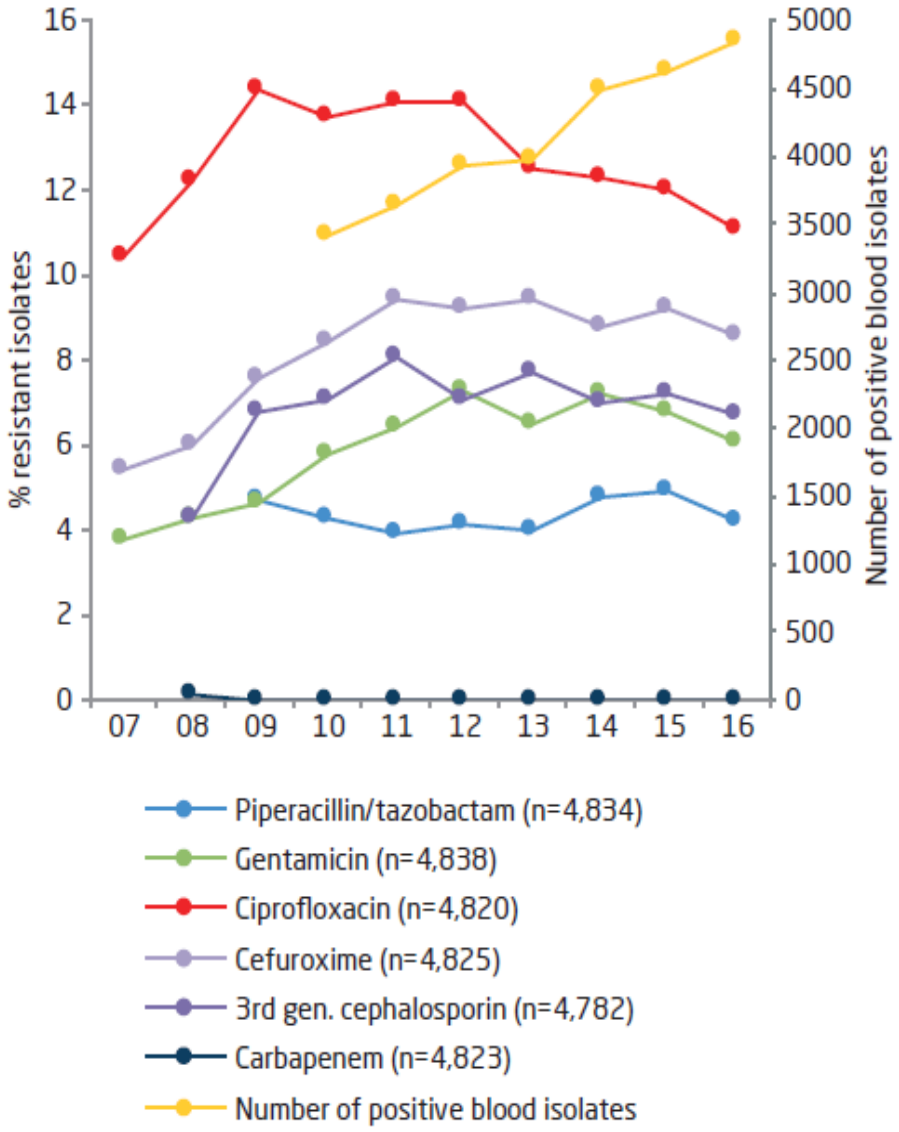
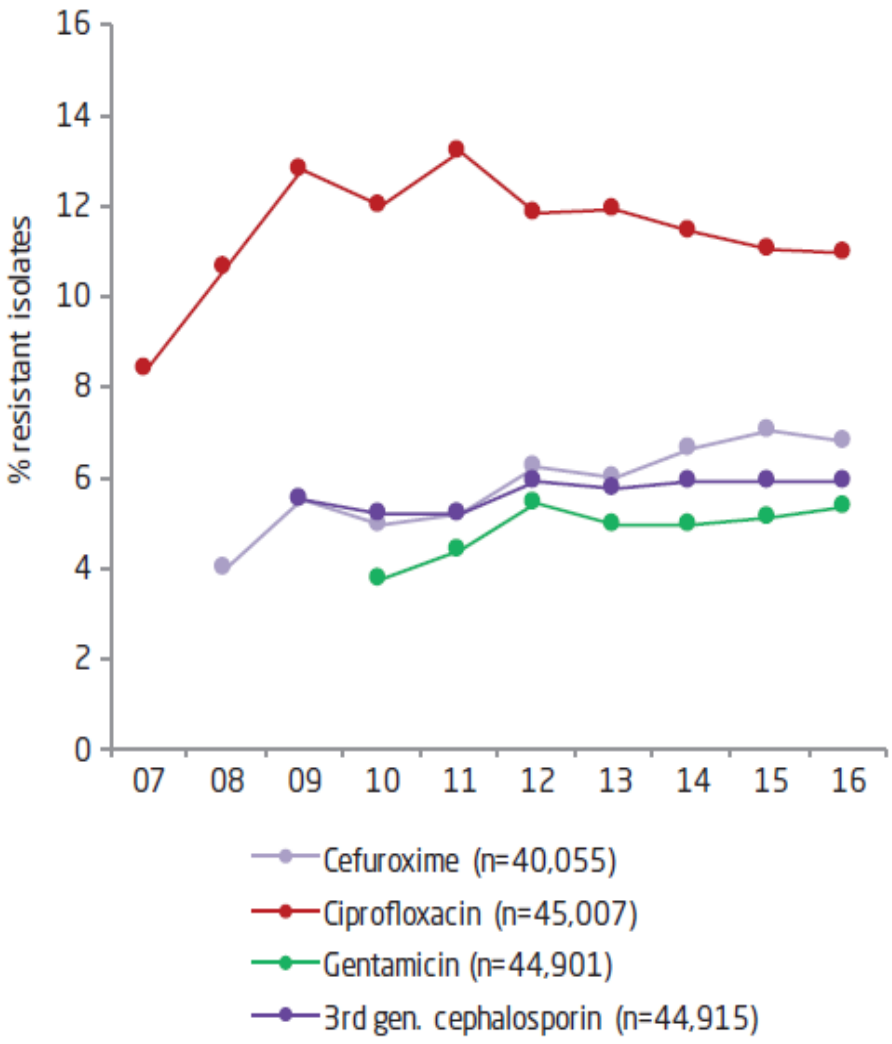


Figure 8.1.2 Resistance (%) in *Escherichia coli* urine isolates from humans in hospitals, Denmark DANMAP 2016



Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов E. coli, по результатам доклада AURA, 2017

Table S4.4: *Escherichia coli* resistance, by specimen source, 2015

Antimicrobial	Blood, % resistant (*n*)	Urine, % resistant (*n*)	Other, % resistant (*n*)	Total, % resistant (*n*)
Ampicillin	53.1 (9,162)	42.9 (135,900)	50.9 (5,994)	**43.8 (151,056)**
Amoxicillin–clavulanate	13.5 (8,732)	9.4 (135,676)	20.2 (5,103)	**10.0 (149,511)**
Ticarcillin–clavulanate	20.7 (4,257)	34.0 (3,434)	–	**26.6 (7,691)**
Piperacillin–tazobactam	5.6 (8,223)	4.6 (33,914)	7.3 (5,076)	**5.1 (47,213)**
Cefazolin	21.5 (6,787)	15.8 (27,884)	24.7 (5,049)	**17.9 (39,720)**
Cefoxitin	5.6 (3,673)	5.7 (97,665)	7.2 (3,320)	**5.8 (104,658)**
Ceftriaxone	9.8 (9,128)	6.4 (37,242)	10.8 (5,491)	**7.5 (51,861)**
Ceftazidime	7.3 (7,712)	5.2 (32,144)	9.8 (3,390)	**6.0 (43,246)**
Cefepime	4.6 (4,381)	–	–	**4.6 (4,381)**
Trimethoprim	31.2 (7,744)	21.8 (135,849)	22.0 (4,608)	**22.3 (148,201)**
Trimethoprim–sulfamethoxazole	29.0 (8,235)	21.3 (27,248)	20.9 (5,762)	**22.8 (41,245)**
Gentamicin	7.5 (9,162)	4.9 (52,326)	6.3 (5,994)	**5.4 (67,482)**
Tobramycin	7.2 (8,234)	4.3 (36,114)	5.7 (5,261)	**4.9 (49,609)**
Amikacin	0.1 (3,994)	–	–	**0.1 (3,994)**
Ciprofloxacin	11.1 (9,135)	7.3 (33,347)	10.3 (5,446)	**8.4 (47,928)**
Norfloxacin	17.0 (5,671)	7.1 (106,906)	12.0 (1,704)	**7.7 (114,281)**
Nitrofurantoin	1.3 (3,994)	0.8 (64,571)	–	**0.8 (68,565)**
Meropenem	0.0 (8,222)	0.0 (33,635)	0.1 (5,131)	**0.0 (46,988)**

АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ E. coli: ПРОЦЕНТ НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ*

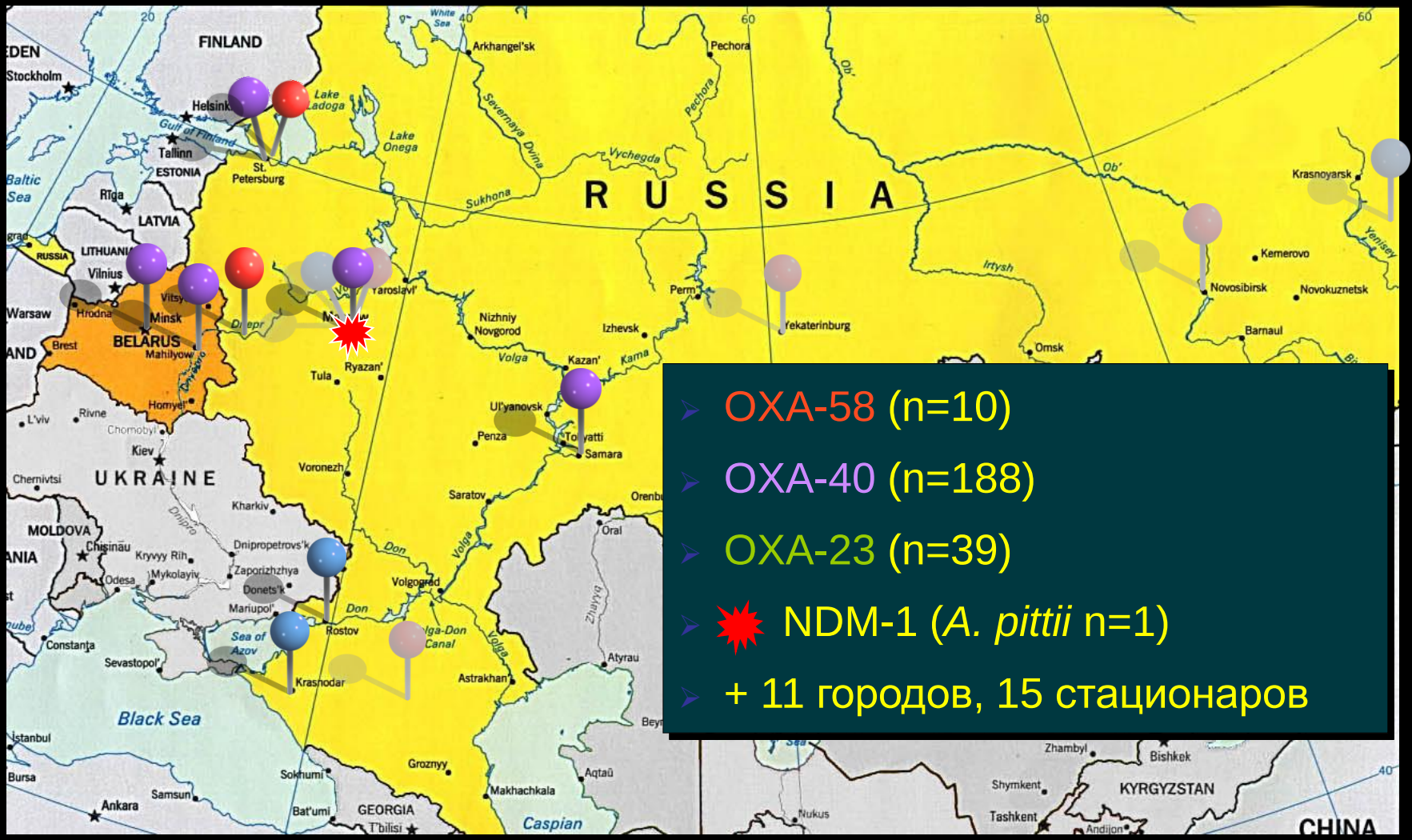
* Умереннорезистентные и резистентные штаммы

** Критерии для цефоперазона были использованы

Исследование РеВАНШ, 2008

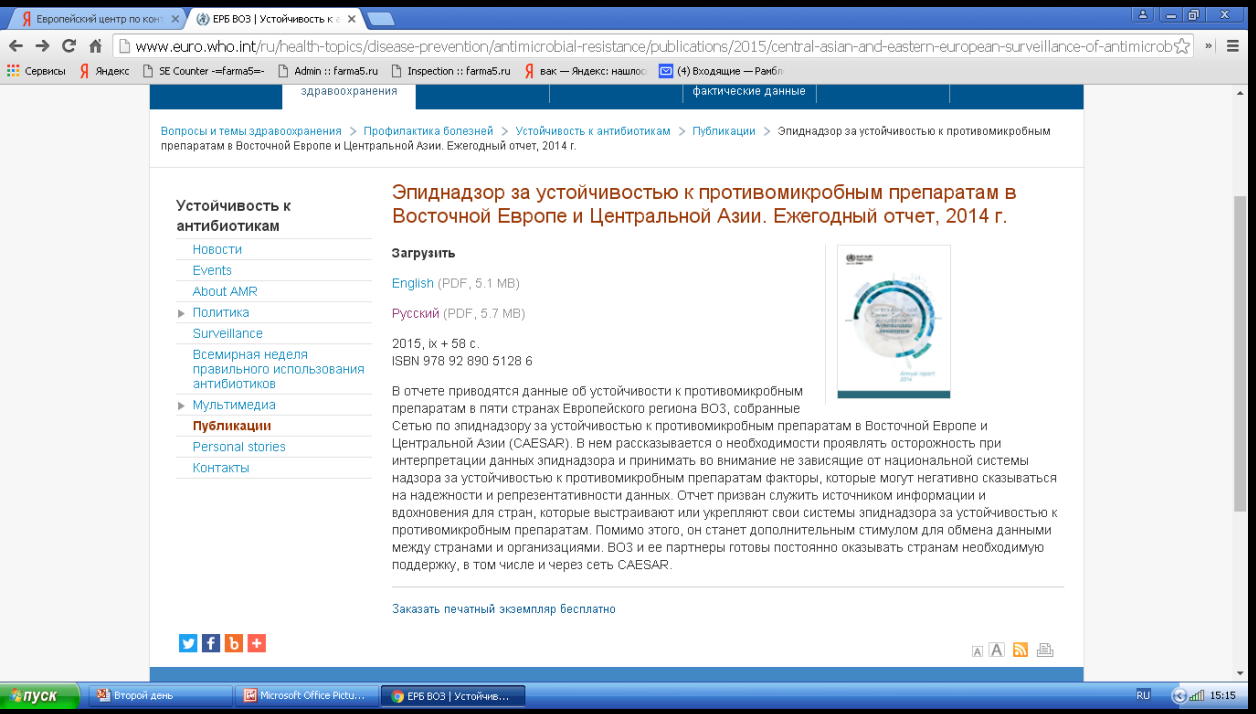
Acinetobacter spp., ПРОДУЦИРУЮЩИЕ КАРБАПЕНЕМАЗЫ, В РОССИИ И БЕЛАРУСИ

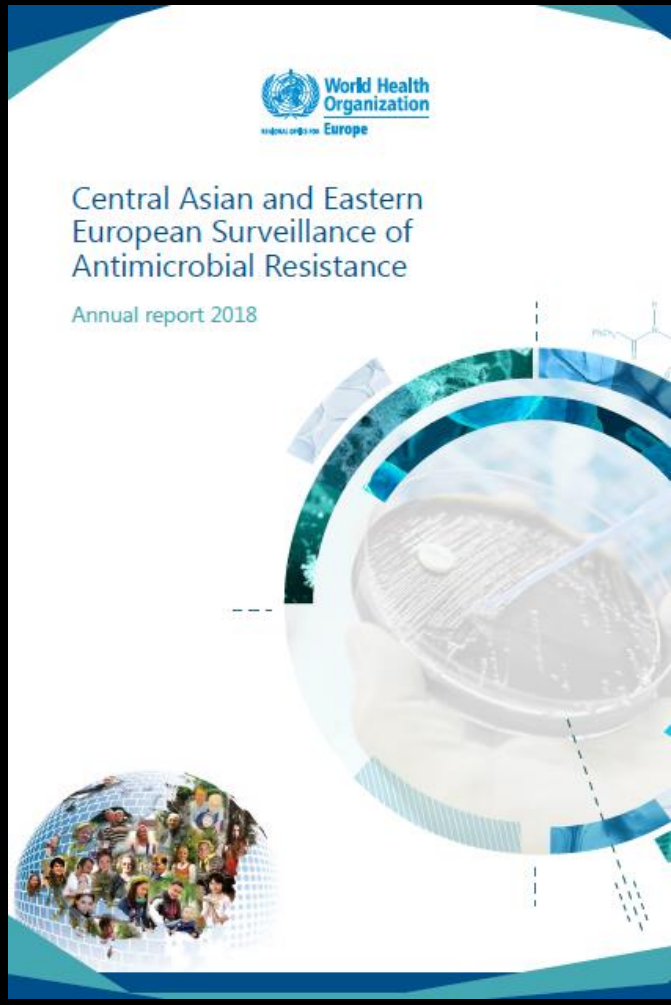
1998-2007 гг. 2008-12 гг.:



- OXA-58 (n=10)
- OXA-40 (n=188)
- OXA-23 (n=39)
- NDM-1 (*A. pittii* n=1)
- + 11 городов, 15 стационаров

Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2018



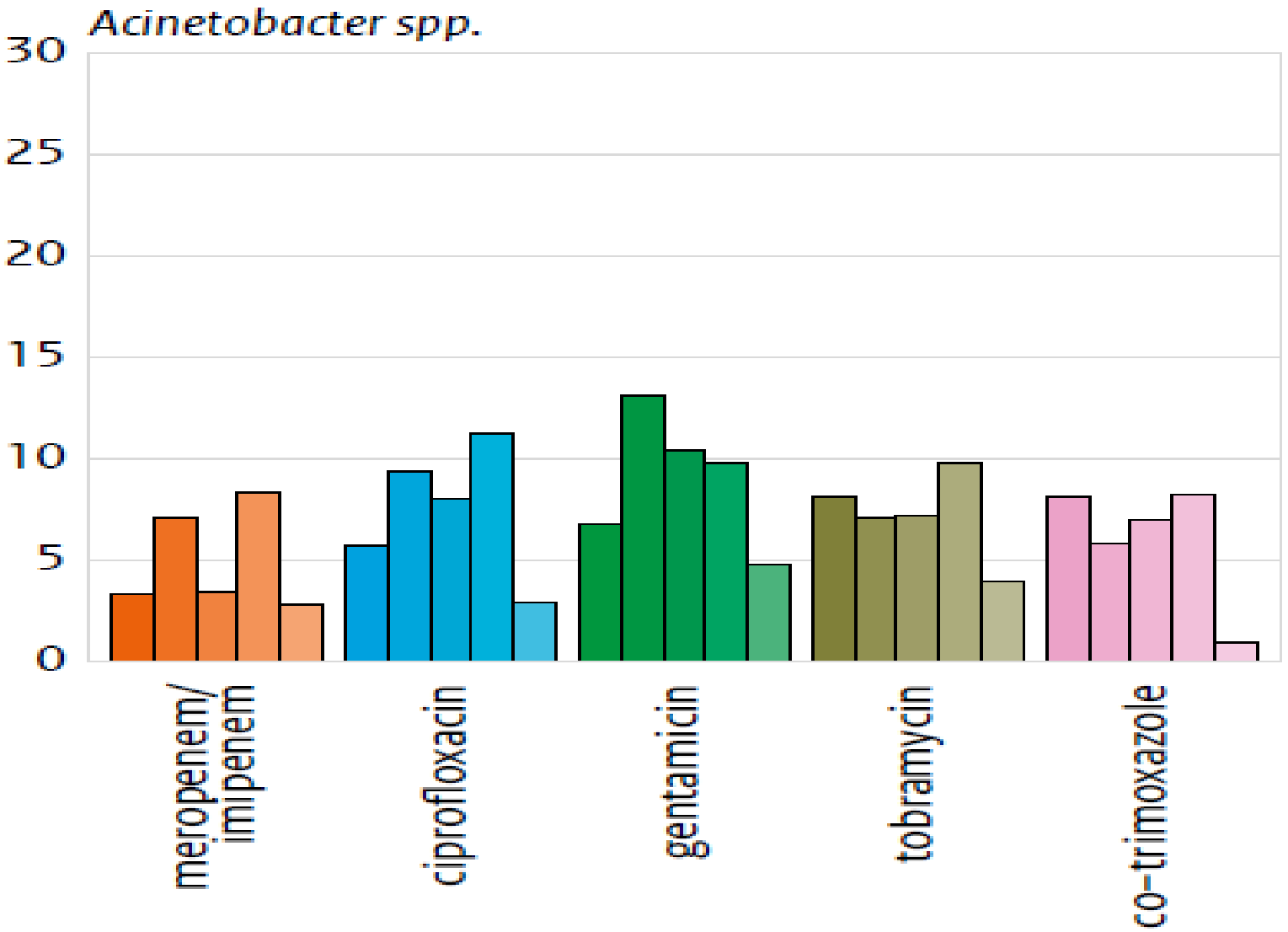


Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2018

Table 5.25 Percentages of resistance for *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. among blood and CSF isolates in the Russian Federation, 2017

Antibiotic (group)	*P. aeruginosa*		*Acinetobacter* spp.	
	N	Resistance (%)	N	Resistance (%)
Piperacillin-tazobactam (R)	45	64	NA	NA
Ceftazidime (R)	45	58	NA	NA
Cefepime (R)	45	42	NA	NA
Imipenem/meropenem (R)[a]	45	51	51	92
Imipenem/meropenem (I+R)[a]	45	64	51	94
Gentamicin/tobramycin (R)[b]	45	60	51	90
Amikacin (R)	45	22	51	94
Ciprofloxacin/levofloxacin (R)[c]	45	64	51	94
Multidrug resistance (R)[d]	45	62	51	84

Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов выделенных из ОРИТ, по результатам доклада NETHMAP, 2017



Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов, по результатам доклада AURA, 2017

Table S4.1: *Acinetobacter baumannii* resistance (all specimen sources), 2015

Antimicrobial	% resistant (*n*)
Ampicillin	99.8 (419)
Ceftriaxone	81.2 (1,046)
Ciprofloxacin	3.1 (934)
Gentamicin	1.6 (1,121)
Trimethoprim–sulfamethoxazole	5.2 (941)
Meropenem	2.6 (941)

Sources: AGAR (national); OrgTRx (NSW, Vic, Qld, SA, Tas and ACT); SNP (Qld and northern NSW)

Table S4.2: *Acinetobacter baumannii* resistance, by clinical setting, 2015

Antimicrobial	Public hospitals, % resistant (*n*)	Private hospitals, % resistant (*n*)	Community, % resistant (*n*)
Ampicillin	100.0 (156)	99.1 (113)	100.0 (150)
Ceftriaxone	76.2 (785)	98.2 (112)	94.6 (149)
Ciprofloxacin	3.2 (835)	2.0 (99)	–
Gentamicin	2.0 (860)	0.0 (113)	0.7 (148)
Trimethoprim–sulfamethoxazole	5.4 (841)	4.0 (100)	–
Meropenem	2.9 (841)	0.0 (100)	–

Результаты резистентности госпитальных клинических изолятов по результатам доклада NETHMAP, 2017

	E. coli	*K. pneumoniae*	*E. cloacae*	*P. mirabilis*	*P. aeruginosa*	*Acinetobacter* spp.
Antibiotic						
amoxicillin/ampicillin	45	-	-	22	-	-
co-amoxiclav* - non-uuti	24	12	-	7	-	-
piperacillin-tazobactam	5	5	-	1	7	-
cefuroxime	12	13	-	1	-	-
cefotaxime/ceftriaxone	6	8	-	1	-	-
ceftazidime	3	7	-	0	4	-
meropenem/imipenem	0	0	0	0	-	2
meropenem	-	-	-	-	1	-
imipenem	-	-	-	-	4	-
ciprofloxacin	12	6	3	8	6	4
gentamicin	5	4	2	5	3	4
tobramycin	5	5	3	4	1	3
trimethoprim	26	17	6	33	-	-
co-trimoxazole	25	13	5	26	-	2
nitrofurantoin	2	-	-	-	-	-
Empiric therapy combinations						
gentamicin + amoxicillin/ampicillin	4	-	-	4	-	-
gentamicin + co-amoxiclav - non-uuti	3	3	-	1	-	-
gentamicin + piperacillin-tazobactam	1	1	-	0	1	-
gentamicin + cefuroxime	2	3	-	0	-	-
gentamicin + cefotaxime/ceftriaxone	1	3	-	0	-	-
gentamicin + ceftazidime	1	2	-	0	1	-
tobramycin + ceftazidime	-	-	-	-	0	-
tobramycin + ciprofloxacin	-	-	-	-	0	-
Multidrug resistance						
HRMO**	8	9	1	3	2	2

Показатели резистентности госпитальных клинических изолятов выделенных из ОРИТ, по результатам доклада NETHMAP, 2017

	E. coli	*K. pneumoniae*	*E. cloacae*	*P. mirabilis*	*P. aeruginosa*	*Acinetobacter* spp.
Antibiotic						
amoxicillin/ampicillin	49	-	-	27	-	-
co-amoxiclav* - non-uuti	29	15	-	8	-	-
piperacillin-tazobactam	6	6	-	1	13	-
cefuroxime	17	18	-	1	-	-
cefotaxime/ceftriaxone	8	12	-	1	-	-
ceftazidime	5	10	-	0	9	-
meropenem/imipenem	0	0	0	0	-	3
meropenem	-	-	-	-	4	-
imipenem	-	-	-	-	7	-
ciprofloxacin	12	7	4	7	6	3
gentamicin	4	5	4	6	5	5
tobramycin	4	7	6	4	3	4
co-trimoxazole	24	15	5	28	-	1
Empiric therapy combinations						
gentamicin + amoxicillin/ampicillin	4	-	-	5	-	-
gentamicin + co-amoxiclav - non-uuti	3	4	-	1	-	-
gentamicin + piperacillin-tazobactam	0	2	-	0	3	-
gentamicin + cefuroxime	2	4	-	0	-	-
gentamicin + cefotaxime/ ceftriaxone	2	4	-	0	-	-
gentamicin + ceftazidime	1	4	-	0	2	-
tobramycin + ceftazidime	-	-	-	-	2	-
tobramycin + ciprofloxacin	-	-	-	-	2	-
Multidrug resistance						
HRMO**	10	12	3	3	4	3

Биопленки

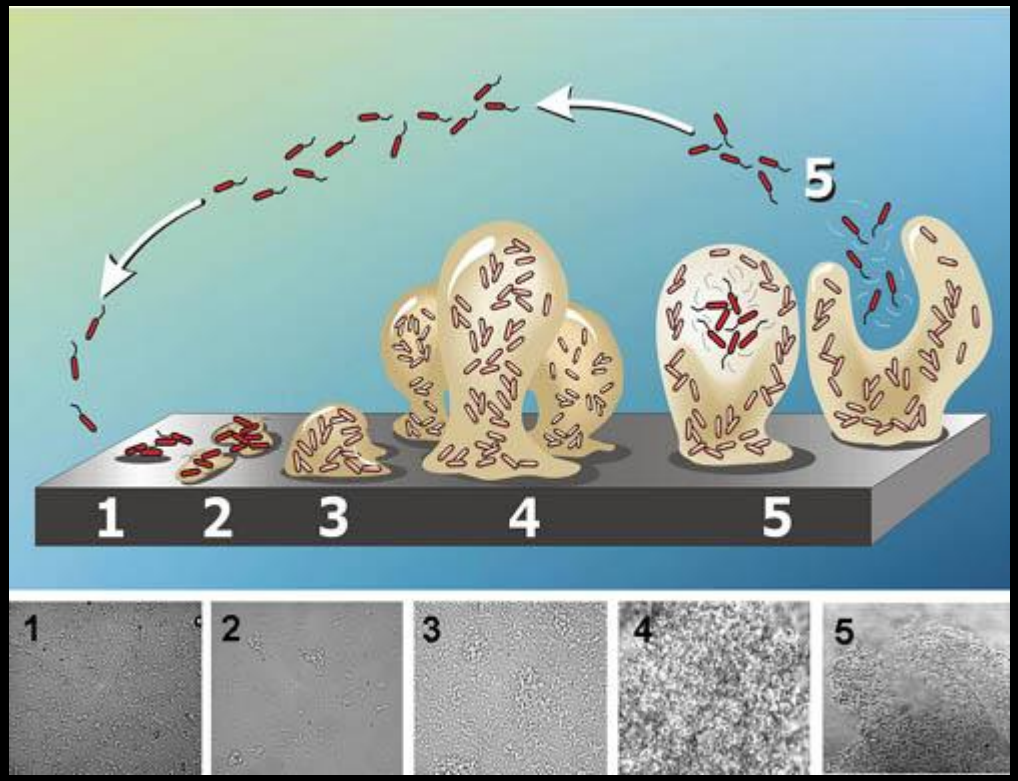
- Достаточно часто возникает ситуация, по антибиотикограмме микроб чувствителен к антибиотику, а эффекта – нет.

ЧТО ТАКОЕ БИОПЛЕНКИ?

- Сообщество микробов, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, имеют измененный фенотип, проявляющийся другими параметрами роста и экспрессии специфичных генов

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/ Доступ: 28.05.2012

КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?

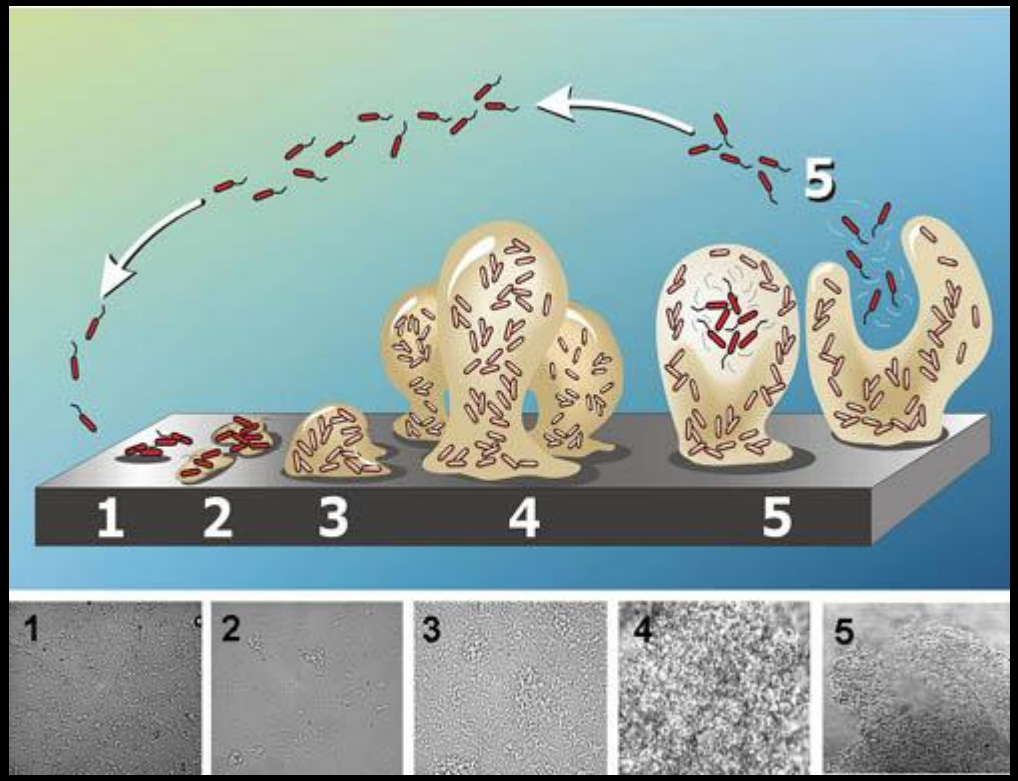


- 1. Сначала происходит *первичное прикрепление* микроорганизмов к поверхности (адгезия, сорбция) из окружающей среды (обычно жидкости).

- Эта стадия обратима

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/ Доступ: 28.05.2012

КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?

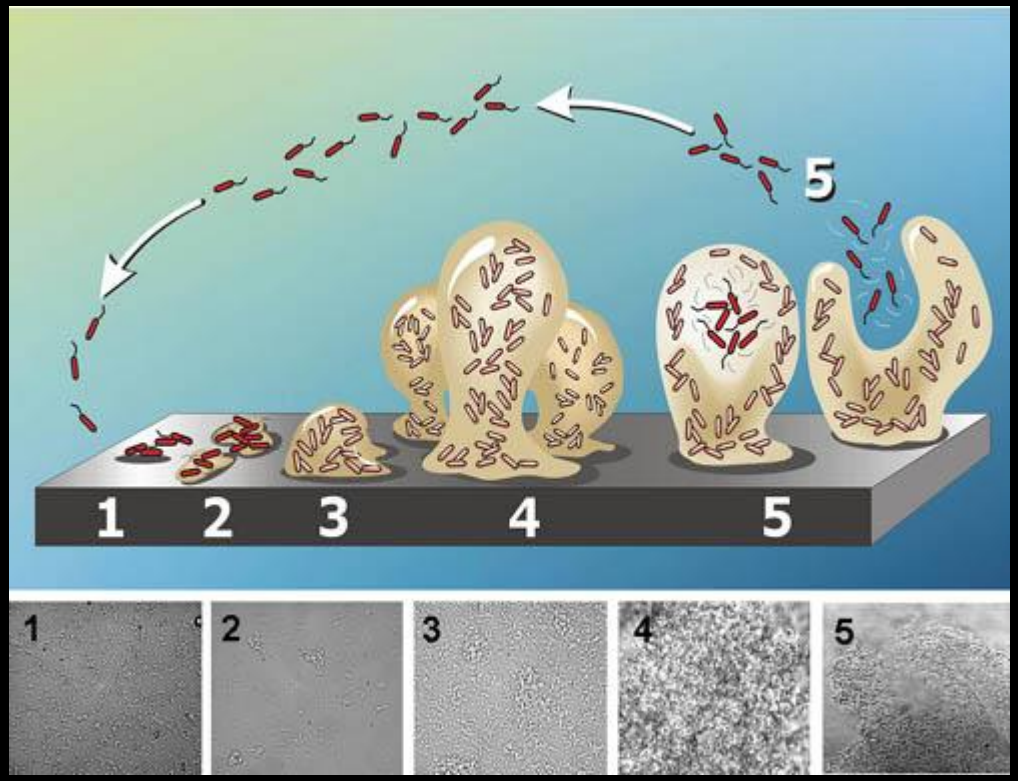


2. *Окончательное (необратимое) прикрепление*, иначе называемое *фиксацией*

➢На этой стадии микробы выделяют внеклеточные полимеры, обеспечивающие прочную адгезию.

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/ Доступ: 28.05.2012

КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?

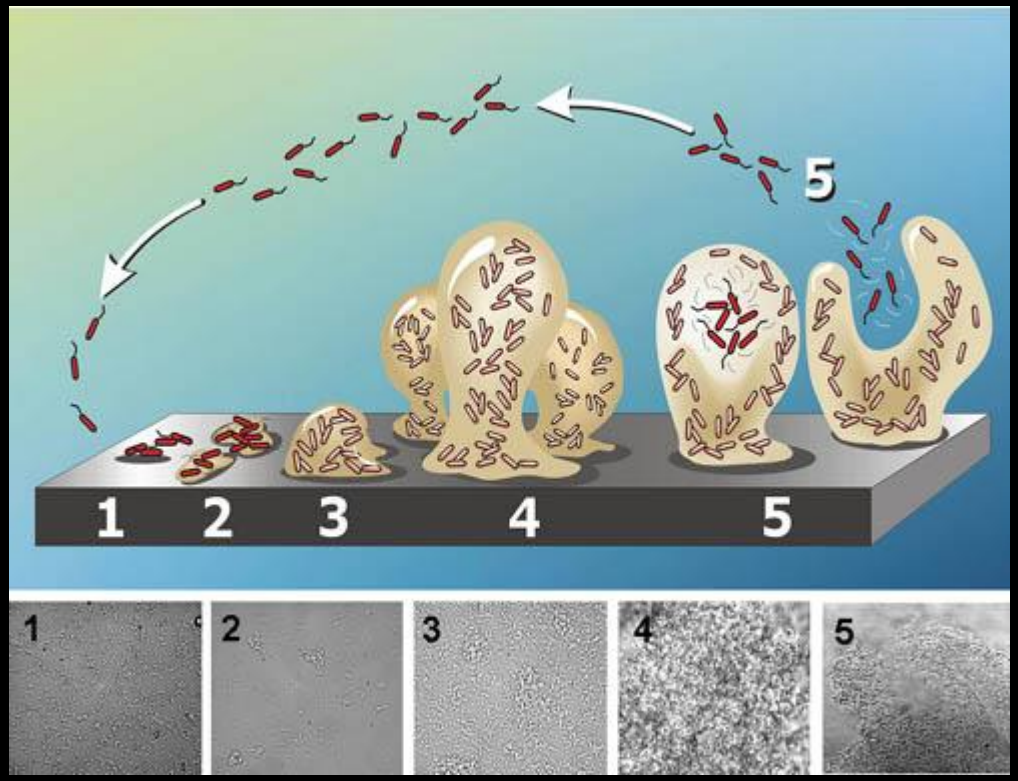


3. *Созревание*
(в англоязычной литературе-созревание-I)

- Клетки, прикрепившиеся к поверхности, облегчают прикрепление последующих клеток, внеклеточный матрикс удерживает вместе всю колонию.
- Накапливаются питательные вещества, клетки начинают делиться.

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/ Доступ: 28.05.2012

КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?

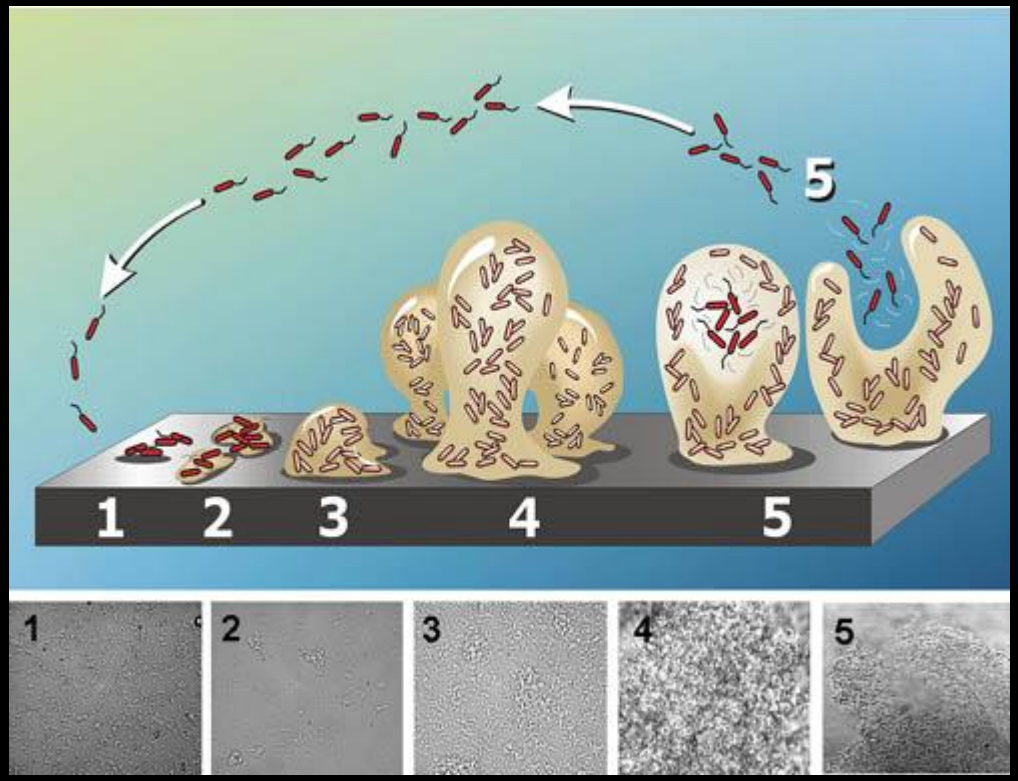


4 *Рост* (в англоязычной литературе – созревание- II)

➢Образована зрелая биопленка, и теперь она изменяет свой размер и форму. Внеклеточный матрикс служит защитой клеток от внешних угроз.

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/ Доступ: 28.05.2012

КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?



5. *Дисперсия* (выброс бактерий):

- в результате деления периодически от биопленки отрываются отдельные клетки, способные ч/з некоторое время прикрепиться к поверхности и образовать новую колонию.

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/ Доступ: 28.05.2012

Перечень инфекционных заболеваний, ассоциированных с биопленками

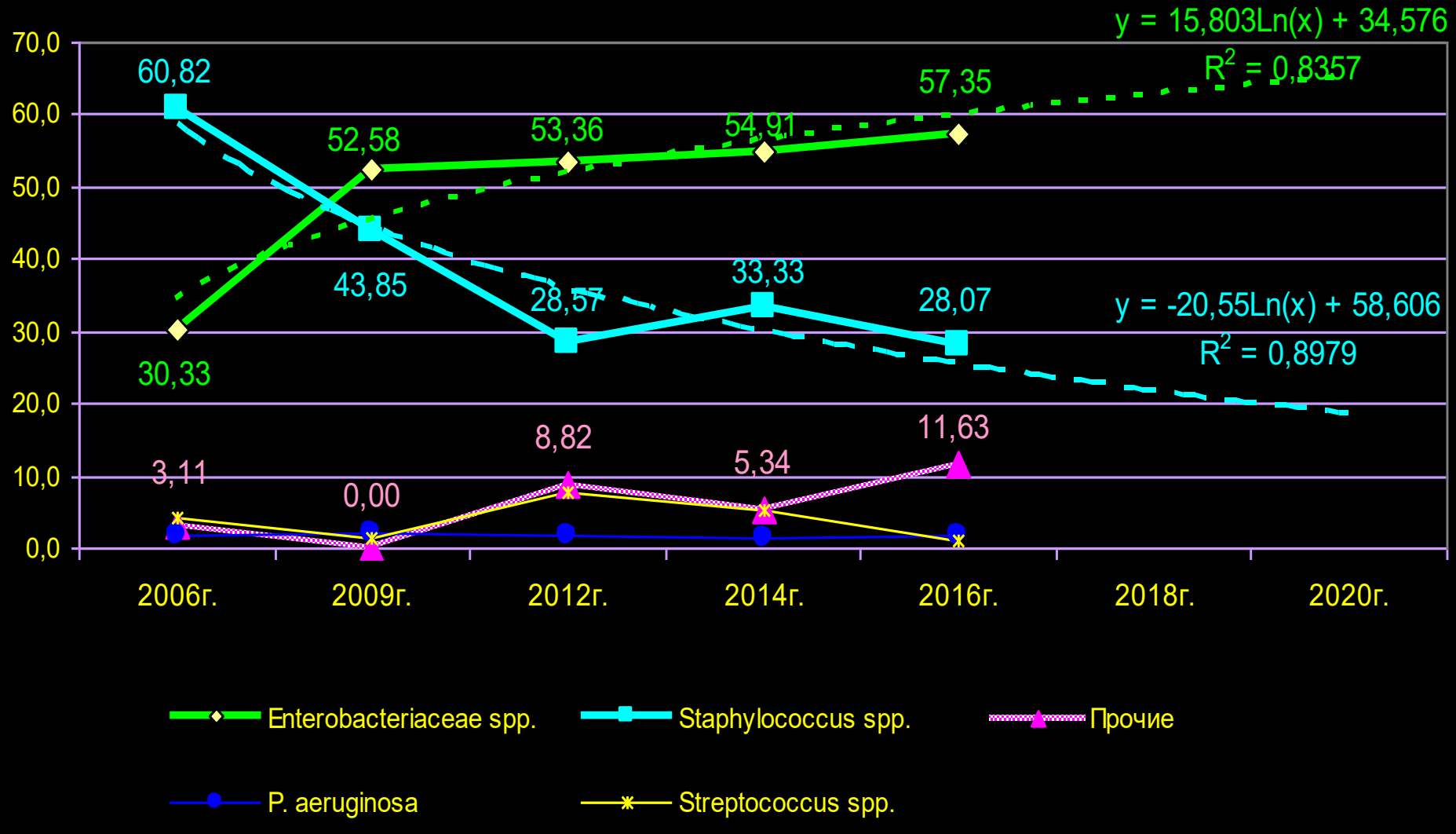
Инфекция или заболевание	Бактерии-возбудители, способные к формированию биофильмов
Кариес зубной	Грамположительные кокки (Streptococcus spp)
Периодонтит	Грамположительные анаэробные бактерии ротовой полости
Отиты	Нетипируемые штаммы Haemophilus influenzae
Инфекции костно-мышечной системы	Грампожительные кокки (staphylococci)
Некротизирующие фасциты	Стафилококки группы А
Инфекции билиарного тракта	Кишечные бактерии (Escherichia coli)
Остеомиелиты	Различные виды бактерий и грибов – часто вместе
Бактериальные простатиты	E.coli и другие грамотрицательные бактерии
Эндокардиты	Различные группы стрептококков
Кистозно-фиброзная пневмония	Pseudomonas aeruginosa Burkholderia cepacia
Мелиоидозы	Pseudomonas pseudomallei
Внутрибольничные инфекции	Грамотрицательные палочки
Пневмония, вызываемая различными возбудителями, в отделениях интенсивной терапии	Staphyloccoccus epidermidis и S.aureus
Инфекции хирургических швов Exit sites	Staphyloccoccus epidermidis и S.aureus
Артериовенозные шунты	Staphyloccoccus epidermidis и S.aureus
Склерит	Грамположительные кокки
Контактные линзы	Pseudomonas aeruginosa и грамположительные кокки
Катетерные циститы мочеполовой системы	E.coli и другие грамположительные rods
Перитониальные диализные перитониты	Множество бактерий и грибы
Инфекции, обусловленные внутриматочными противозачаточными спиралями	Actinimyces israelii, S.aureus, S.epidermidis,
Эндотрахеальные трубки	P.aeruginosa, Neisseria gonorreae,Candida albicans
Хикман-катетеры	Множество бактерий и грибов
Центральные венозные катетеры	Staphyloccoccus epidermidis и C.albicans
Искусственные сосуды сердца	Staphyloccoccus epidermidis и другие
Сосудистые имплантанты	S.aureus и Staphyloccoccus epidermidis
Билиарные эндопротезы	Грамположительные кокки
Ортопедические протезы	Множество бактерий и грибов
	Staphyloccoccus epidermidis и S.aureus

Чувствительность к антибиотикам свободно растущих и находящихся в составе биопленок патогенных бактерий

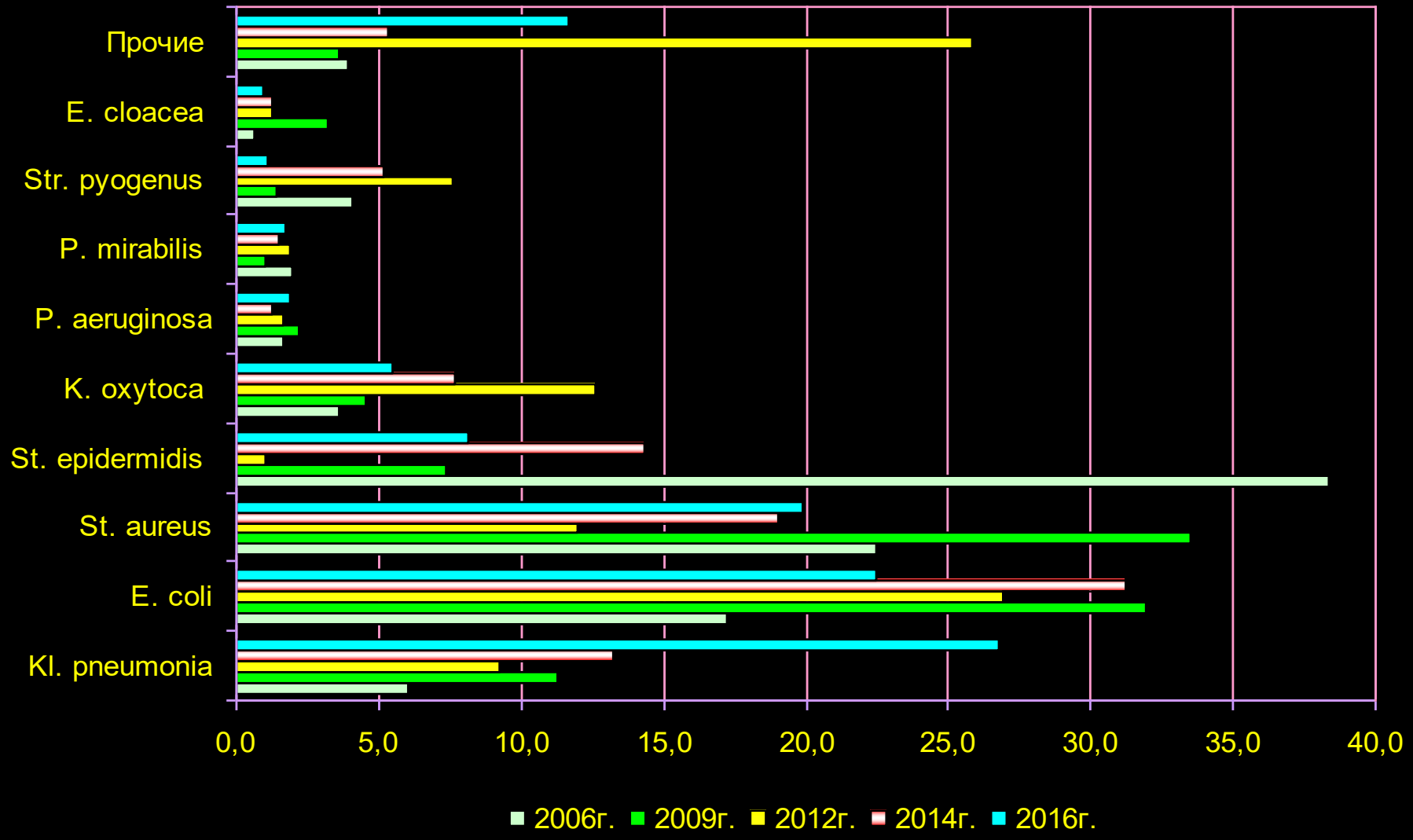
Микроорганизм		В жидкой среде MIC mg/ml	Биопленка MIC mg/ml
S. aureus	Vancomycin	2	20
E.coli	Ampicillin	2	512
P.pseudomanas	Ceftazidime	8	800
Str. sanguis	Doxicycline	0,063	3,15

- Структура биопленки и особенности физиологии составляющих ее клеток обеспечивают многократно повышенную, по сравнению с аналогичными свободно живущими бактериями, устойчивость членов сообщества к антимикробным препаратам, будь то антибиотики или факторы иммунной защиты макроорганизма.
- Механизмы этой устойчивости состоят в затруднении и замедлении проникновения антимикробных агентов через полисахаридный матрикс биопленки и замедлении скорости роста бактерий в биопленках.
- По мере достижения определенных размеров, часть клеток в виде биопленки отрывается, и она может фактически метастазировать в другие органы и ткани.

Структура выделенных микроорганизмов из клинических образцов в 2006 – 2016 гг., в прогнозе до 2020г. в многопрофильном хирургическом стационаре



Структура возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний в многопрофильном хирургическом стационаре в 2006-2016гг., %



Структура возбудителей выделенных из раневого отделяемого в многопрофильном хирургическом стационаре в 2006-2016гг., %

	2006 г.	2009 г.	2012 г.	2014г.	2016г.
	n=236	n=240	n=279	n=387	n=353
Escherichia coli	33,05	40,83	41,58	31,78	28,05
Staphylococcus aureus	26,69	25,00	18,64	20,67	22,95
Klebsiella pneumonia	7,20	10,83	8,24	11,37	22,38
Staphylococcus epidermidis	12,71	5,42	0,00	15,25	9,35
Klebsiella oxytoca	6,36	5,42	16,13	7,75	7,37
Proteus mirabilis	3,81	1,67	2,87	1,81	3,12
Прочие	8,05	3,33	7,17	6,20	5,10
Enterobacter cloacae	0,85	6,25	2,87	1,03	0,85
Streptococcus pyogenus	1,27	1,25	2,51	4,13	0,85
Всего					

Структура возбудителей выделенных из крови в многопрофильном хирургическом стационаре в 2006-2016гг., %

	2006 г.	2009 г.	2012 г.	2014г.	2016г.
	n=54	n=56	n=40	n=34	n=64
Staphylococcus aureus	81,48	64,29	45,00	20,59	23,44
Staphylococcus epidermidis	5,56	19,64	20,00	20,59	23,44
Klebsiella pneumonia	0,00	1,79	5,00	23,53	17,19
грибы рода Candida	3,70	3,57	7,50	0,00	14,06
Escherichia coli	0,00	1,79	2,50	26,47	12,50
E. faecium	9,26	8,93	15,00	0,00	3,13
Candida krusei	0,00	0,00	0,00	0,00	3,13
Klebsiella oxytoca	0,00	0,00	2,50	8,82	1,56
Streptococcus pyogenus	0,00	0,00	0,00	0,00	1,56
Pseudomonas aeruginosa	0,00	1,79	2,50	2,94	0,00
Всего					

Структура возбудителей выделенных в отделении реанимации и анестезиологии многопрофильного хирургического стационара в 2006-2016гг., %

	2006 г.	2009 г.	2012 г.	2014г.	2016г.
	n=93	n=97	80	62	n=109
Klebsiella pneumonia	3,23	5,15	7,50	14,52	46,79
Staphylococcus aureus	45,16	41,24	43,75	41,94	18,35
Escherichia coli	4,30	6,19	8,75	19,35	14,68
грибы рода Candida	2,15	4,12	8,75	11,29	5,50
Staphylococcus epidermidis	12,90	15,46	10,00	6,45	4,59
Klebsiella oxytoca	6,45	9,28	6,25	3,23	3,67
Прочие					2,75
Pseudomonas aeruginosa	7,53	6,19	7,50	0,00	1,83
E. faecium	13,98	10,31	7,50	0,00	0,92
Candida krusei	0,00	0,00	0,00	0,00	0,92
Streptococcus pyogenus	4,30	2,06	0,00	1,61	0,00
Всего					100,00

Показатели резистентности St. aureus к АМП в многопрофильном хирургическом стационаре в 2006-2016гг., %

	2006г.	2009г.	2012г.	2014г.	2016г.
	n=137	n=169	n=57	n=89	n=149
Ципрофлоксацин	6,6	39,6	70,2	69,7	35,6
Левофлоксацин	2,9	34,9	42,1	62,9	34,2
Амикацин	13,1	68,0	70,2	75,3	36,9
Доксициклин	8,8	16,0	22,8	69,7	40,9
Линкомицин	89,1	87,0	59,6	60,7	34,9
Эритромицин	100,0	68,6	84,2	87,6	41,6
Оксациллин	0,7	39,1	54,4	68,5	39,6
Ванкомицин	0,0	0,0	0,0	3,4	0,7
Линезолид	-	-	0,0	0,0	0,0

Показатели резистентности St. aureus к АМП из раневого отделяемого, в многопрофильном хирургическом стационаре в 2006-2016гг., %

	2006 г.	2009 г.	2012 г.	2014 г.	2016г.
	n=63	n=60	n=52	n=80	n=81
Оксациллин	1,6	38,3	61,5	51,3	39,5
Ципрофлоксацин	6,3	38,3	73,1	68,8	29,6
Левофлоксацин	0,0	35,0	46,2	62,5	27,2
Линкомицин	0,0	86,7	59,6	58,8	32,1
Эритромицин	68,3	68,3	84,6	86,3	37,0
Амикацин	14,3	68,3	67,3	78,8	30,9
Ванкомицин	0,0	0,0	0,0	3,8	0,0
Доксициклин	9,5	15,0	46,2	72,5	39,5
Линезолид	-	-	0,0	0,0	0,0

Выводы:

- Нельзя экстраполировать данные других стран по показателям резистентности внебольничных микроорганизмов на конкретную территорию РФ.
- Нельзя экстраполировать данные по показателям резистентности внутрибольничных микроорганизмов из других стационаров на конкретный стационар.
- Нельзя одну и ту же информацию о резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам экстраполировать как на амбулаторный этап, так и на стационарный этап оказания медицинской помощи.
- На каждом этапе необходимо определять конкретную стартовую эмпирическую антибактериальную терапию формирующуюся на паспорте резистентности территории или МО.
- Невозможны универсальные рекомендации по эмпирической АБ-терапии.
- Необходима стратегия по сдерживанию формирования устойчивости и «сосуществованию» с устойчивыми микроорганизмами.

Биология антибиотикорезистентности

- Полное предотвращение и элиминация устойчивости невозможны.
- Устойчивость развивается ко всем АБП.
- Необходима стратегия по сдерживанию формирования устойчивости и «сосуществованию» с устойчивыми микроорганизмами.

Мы можем оглянуться на эру антибиотиков просто как на проходящий этап в истории медицины, как на эру, когда растрачивались огромные природные ресурсы, а микробы оказались умнее людей.

Эндрю Четли. Проблемные лекарства

Амбулаторная практика

Проблема антибиотикорезистентности

Реальность?

К сожалению нет!
Это будущее –
территории !!!

Миф?

?

Деньги?